

ICLB 2022

16th International Conference on Lyme Borreliosis and other Tick-borne diseases (ICLB)

4 – 7 September 2022, Amsterdam



Les chroniques des CRMVT

Sunday 4 Sept 2022

Cette première après-midi d'introduction de l'ICLB met en avant les défis à relever concernant les maladies vectorielles liées aux tiques, et plus particulièrement la borréliose de Lyme.

On peut se réjouir qu'en premier lieu, l'accent soit mis sur la participation des patients ; un symposium dédié aux patients a d'ailleurs eu lieu ce matin. Une première intervention commune vient nous rappeler le rôle que peuvent/doivent avoir les patients ou leurs proches pour améliorer la qualité des soins, en s'appuyant sur leurs expériences spécifiques.

Il semble en effet plus probable d'obtenir des conclusions directement utiles aux patients si l'étude clinique s'appuie sur leurs besoins. On nous invite donc à modifier nos interactions avec les représentants de patients : ne plus simplement les informer mais travailler en commun. Les chercheurs et médecins doivent apprendre à écouter les conseils des patients, voire co-produire les études cliniques avec eux. Ce travail essentiel demande d'accepter d'être en désaccord... pour mieux avancer.

Un rapide tour d'horizon vient ensuite rappeler les limites actuelles du diagnostic de la maladie de Lyme : défaut de sensibilité en phase précoce, absence de test validant la guérison ou la réinfection, ou encore difficulté d'usage de test de détection directe de *Borrelia*.... On espère en apprendre plus sur les propositions de signature génomique, immune ou métabolomique qui sont à l'étude dans les formes aiguës et les manifestations prolongées post traitement.

De même, les mesures de prévention actuelles sont insuffisantes. Nous reparlerons du vaccin en cours de développement. Il est rappelé que d'autres pistes sont explorées : vaccination anti-tique des réservoirs, prophylaxie post exposition, traitement des réservoirs par des agents anti-tiques. Ces propositions viennent nous rappeler l'intérêt d'approches « One Health » dans la lutte contre ces zoonoses vectorielles.

Le programme des 3 jours à venir est riche, et nous allons essayer d'en rendre compte.
Bonne lecture, et n'hésitez pas à nous faire part de vos réflexions.

Monday 5 sept 2022

New and Hot

Chairs Hein Sprong, Netherlands (RIVM) and Joppe Hovius, Netherlands (Amsterdam UMC)

WHAT'S NEW IN LYME DIAGNOSTICS ?

La présentation de John Branda, USA (Invited speaker, Harvard University)

Cette conférence présente les récents développements dans le champ du diagnostic de la maladie de Lyme, en revenant d'abord sur les limites de la sérologie standard en 2 temps (STTT) qui ne répond pas à certains critères pertinents :

- Sensibilité au stade précoce
- Statut actif ou terminé de l'infection
- Profil de réponse immunologique détaillée
- Prédiction du PTLDS
- Test rapide pour traiter

Une version modifiée (MTTT), toujours en 2 temps mais avec 2 ELISA successifs permet d'augmenter la sensibilité dans les stades précoces (MMWR 2019).

Les stratégies alternatives sont développées :

Stratégies indirectes :

- Non immunoblot multiplexed serology assay : ces sérologies ont l'avantage d'être automatisées, d'interprétation objective, rapides et ne nécessitent qu'une seule étape. Elles seraient plus sensibles que la sérologie en 2 temps pour les stades précoces de la maladie de Lyme (Chou et al. Los one. 2020 / Lahey et Al. JCM. 2015) ; elles pourraient trouver une place en pratique courante, dans un processus de test and treat rapide.
- T cell response détection (Lallesta.CID.2016/ Arnaboldi CID.2020): il s'agit des elispot Lyme ; les données des études sont parfois contradictoires quant à leur meilleure sensibilité au stade précoce de la maladie (non retrouvée dans l'étude VICTORY qui sera présentée demain). Par ailleurs, ces tests semblent pouvoir apporter des informations de guérison puisque la réponse T diminue après traitement ; cependant, là encore, il y a des données discordantes dans la littérature.
- L'utilisation de signature métabolique ou génomique ; l'infection modifie le métabolisme et l'expression génique.
Des analyses transcriptomiques ont été réalisées sur des sujets avec érythème migrant et des sujets sains, permettant de mettre en évidence des signatures de transcrits spécifiques sur les PBMC ; cela a permis d'identifier des patients au stade précoce, alors même qu'ils étaient séronégatifs.
Des analyses métabolomiques sur urines et sang mettent aussi en évidence des signatures différentes entre patients avec EM, STARI et des sujets sains. Pour les PTLDS, une seule étude à ce jour identifierait une biosignature sur sérum (Fitzgerald CID 2021).

Méthodes directes :

- On sait que la PCR Borrelia sur sang et fluide est relativement peu sensible.
- Des études de métagénomique montrent une amélioration de la sensibilité (Branda CID.2020/ Roden JCM 2021/Mosel AAC 2019).

Ces techniques diagnostiques pourraient répondre à certaines limites de la sérologie standard, mais nécessitent encore d'être validées, surtout pour les manifestations tardives. Des sujets contrôlés présentant des manifestations mimant une borréliose doivent également être intégrés aux études pour les valider.

Enfin, ces techniques sont souvent complexes à mettre en place et se pose la question de leur mise en place en pratique clinique.

NEW DIRECTIONS OF THERAPY OF TICK-BORNE ENCEPHALITIS

Daniel Ruzek, Czech Republic (Invited speaker, Czech Academy of Sciences)

Cette session présente les récents développements en immunothérapie pour l'encéphalite à TBE. Les antiviraux ne sont finalement pas du tout abordés lors de cette conférence.

Quelques rappels de contexte :

- 20 à 30% des infections à TBEV sont asymptomatiques ; en cas d'encéphalite, jusqu'à 25% de séquelles et 0,6% de mortalité. Aucun traitement actuellement en Europe.
- La prophylaxie post exposition avec des Ig polyvalentes issues de donneur convalescent administrées dans les 3 jours après une piqûre de tique infectée procurerait une protection contre l'infection ; cette pratique n'est plus utilisée en dehors de la Russie suite à des effets secondaires, notamment la suspicion d'exacerbation post immunisation, anticorps-dépendante.

Les 2 études présentées s'intéressent à démontrer l'activité neutralisante d'anticorps humains, d'abord in vitro, puis sur modèles murins et d'en expliquer le mécanisme. A partir d'une cohorte de personnes infectées et vaccinées, des anticorps neutralisants humains au TBEV ont pu être isolés. Les anticorps neutralisants les plus puissants n'ont été trouvés que chez les individus qui se sont rétablis d'une infection naturelle. Ces anticorps ont également neutralisé d'autres flavivirus transmis par les tiques (Langat, louping ill, fièvre hémorragique d'Omsk, maladie de la forêt de Kyasanur et Virus Powassan), faisant suspecter des cibles très conservées.

Une étude en microscopie complémentaire a permis de mettre en évidence le mécanisme de la neutralisation : l'anticorps bloque l'échappement du virus hors de l'endosome (Fuzik- nature communication 2021).

Leur activité neutralisante a ensuite été testée in vivo sur modèle murin : l'administration en prophylaxie post exposition et thérapeutique très précoce a été efficace chez des souris mortellement infectées par TBEV (Agudelo et al. J of exp med. 2021).

Ce travail est très intéressant et bien présenté ; il permet d'espérer des thérapeutiques, complémentaires à l'offre actuelle qui se réduit à la prophylaxie pré exposition (vaccination et conseils pour éviter les piqûres de tique).

AUTOIMMUNITY TO SYNOVIAL FIBROBLAST-DERIVED EXTRACELLULAR MATRIX PROTEINS IN PATIENTS WITH POST-INFECTIOUS LYME ARTHRITIS

Allen Steere, United States (Harvard Medical School, Massachusetts General Hospital)

Cette session passionnante donne des éléments pour mieux comprendre l'arthrite post Lyme, et nous éclaire sur la genèse de l'auto-immunité post infectieuse au niveau articulaire.

Les résultats n'étant pas tous publiés, il nous a été demandé en début de congrès de ne pas les diffuser pour le moment... On peut quand même s'appuyer sur la synthèse publiée (Lochead.Nat Rev Rheumatol. 2021) mais sans entrer dans les détails moléculaires et les prédispositions génétiques probables.

Certains patients traités par antibiotiques aggravent leur arthrite, alors même que les spirochètes sont détruits. Des biopsies synoviales mettent alors en évidence l'absence de culture et PCR pour *Borrelia*, une prolifération fibroblastique importante et une réponse pro inflammatoire INF γ et IL10. Des

peptides dérivés de certains fibroblastes seraient à l'origine de réactions immunes complexes, par réactivité B et T, avec production d'auto anticorps ; en effet, ces patients présentent des auto anticorps IgG dirigés contre ces peptiques.

Enfin, il semble que l'on retrouve une prédisposition génétique, à l'instar d'autres maladies rhumatismales inflammatoires.

L'arthrite de Lyme post-infectieuse fournit un modèle pour d'autres arthrites chroniques auto-immunes ou auto-inflammatoires ; un agent infectieux peut déclencher une réponse inflammatoire spécifique, de concert avec des facteurs génétiques de l'hôte.

Epidemiology

Chair: Paul Mead, USA (Centers for Disease Control and Prevention)

Paul Mead a rappelé en introduction des généralités épidémiologiques.

- La borréliose de Lyme est présente dans l'ensemble des pays européens mais aussi en Russie, en Chine et au Japon sans connaître néanmoins la répercussion réelle en Asie au niveau de la santé humaine. Il y a une variabilité de la borréliose de Lyme selon les régions.
- Les manifestations cutanées seraient plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes (Strle et al.).
- Les neuroborrélioses et les arthrites seraient plus fréquentes chez les hommes.
- Les arthrites touchent davantage les enfants que les adultes.
- Concernant les piqûres de tiques : plus d'hommes seraient piqués par des tiques aux USA, alors que ce serait les femmes en Europe du Nord.
- Concernant la surveillance : variable d'un pays à l'autre. Certains pays se reposent sur la surveillance des sérologies positives (donc pas sur les cas de maladies développées mais sur la séroprévalence uniquement avec un risque élevé de surestimation), d'autres sur la déclaration obligatoire des cas prouvés, d'autres sur la simple notification par un médecin à son système de surveillance national.
- La meilleure prévention restera peut-être le vaccin... A venir.

WHY ARE WE SO BOTHERED BY TICKS?

Kees van den Wijngaard, Netherlands (Invited speaker, RIVM)

Les tiques nous tracassent mais nous nous tracassons aussi beaucoup à leur propos.

Étude RIVM 2019 : anxiété relative aux tiques chez 33% des personnes interrogées et 13 % ne se promenaient plus en forêt. Mais... la peur est aussi liée à l'ignorance d'un risque et d'une maladie.

1. Pourquoi les tiques nous font peur ?

Le nombre de borréliose de Lyme augmente : Vandekerckhove et al, 2019.

Cas des Pays-Bas : Van den Berg et al, 2021.

Augmentation jusqu'en 2019 probablement du fait de l'augmentation de la densité des tiques (Hein Spring et al.) puis stagnation à la fois des piqûres de tiques déclarées mais aussi des Erythèmes Migrants. Peut-être en lien avec la campagne de prévention menée par les médecins généralistes à partir de 2018-2019.

2. Quelle est la réalité de la nuisance causée par les tiques ?

La surveillance de la pyramide des piqûres de tiques et de la borréliose de Lyme permet de répondre à cette question (Hofhuis et al, 2015).

Les principaux résultats de cette publication, réalisés en Allemagne, sont :

- Après une piqûre de tique, il y a moins de 2% de risque de développer une borréliose de Lyme

- Après une borréliose de Lyme, il existe 4 à 10% de risque de développer un PTLDS - *post-treatment Lyme disease syndrome*.
- Les piqûres de tiques en Allemagne concernent 1,5 million de personnes dans les 5 années précédentes.

3. Quelle est la répercussion sur la qualité de vie des patients ?

Publication : Wijngaard et al 2015 et 2017 EJPH

La répercussion sur la qualité de vie (DALY) concerne dans plus de 80% des cas le PTLDS.

La répercussion en coût concernait : 37 % de borréliose de Lyme disséminée, 27 % PTLDS, 22 % les piqûres de tiques et 14 % l'érythème migrant.

4. Alors comment répondre à la question de la répercussion du PTLDS et comment mieux caractériser le PTLDS ?

Lyme Prospect Study, Lancet 2021, Ursinus et al.

Cette étude a montré que les symptômes subjectifs persistants existaient chez 21,2% de la population générale contre 27,2% chez les post- borréliose de Lyme... Alors existe-t-il vraiment un lien avec la borréliose de Lyme puisqu'on constate seulement 4% de symptômes subjectifs en plus chez les borrélioses de Lyme ?

Finalement, il semblerait que ces symptômes soient rares en post- borréliose de Lyme et que ceci concerne tous les syndromes post-infectieux dont il serait important de mieux comprendre la physiopathologie. Si des tests diagnostiques existaient, cela pourrait aider à mieux les diagnostiquer.

A ce jour, il n'existe pas de test performant pour diagnostiquer le PTLDS.

De plus, le lien avec les autres MVT serait à investiguer davantage.

CONCLUSION :

- La prévention des piqûres de tiques reste fondamentale et sûrement la mesure la plus efficace pour diminuer le nombre de borréliose de Lyme et de PTLDS. Les programmes de prévention, communication sont à renforcer auprès du grand public. Les études écologiques également pour mieux comprendre comment diminuer l'abondance des tiques.
- L'antibioprophylaxie est une mesure partiellement efficace contre la borréliose de Lyme avec 30% des patients qui peuvent quand même développer la maladie. La surveillance de la survenue d'un érythème migrant est donc fondamentale et permettra un traitement précoce avec une évolution favorable des patients (Harms et al, 2021).
- Un vaccin contre la borréliose de Lyme est en cours de développement mais son utilisation reste à définir : pour la population générale ou uniquement pour les populations à risque ?

EPIDEMIOLOGY AND COSTS OF LYME BORRELIOSIS INFECTIONS IN GERMANY – A RETROSPECTIVE CLAIMS DATA ANALYSIS

Christine Hagemann, Germany (Pfizer Pharma GmbH)

METHODES :

- Étude rétrospective
- Base de données de santé WIG2, avec accès à des données proches du PMSI français et des données issues du SNDS.
- Calcul de l'incidence de la borréliose de Lyme dans la population générale allemande.
- Coûts évalués comparativement à une population témoin.

RESULTATS

- Incidence 241/100000 habitants en 2019
- 8 % borréliose de Lyme disséminée

Stratification des résultats par Etat fédéral :

- Saxony, Saarland, Thuringia, Brandenburg : incidence supérieure à 400/100000 habitants, donc disparités régionales importantes.

COÛTS :

- Excès de coûts pour les BL totales, comparés aux BL non disséminées.
- Excès de coûts moins importants pour les arthrites de Lyme au bout de 3 ans, comparé au groupe témoin
- Coût annuel total de la BL disséminée par an en Allemagne : 50 millions d'euros.
- Pour BL non disséminée : 18 millions.

LIMITES :

- Inclusion des BL prouvées uniquement (sous-estimation?)
- Pas de donnée sur les expositions aux tiques des patients ni des témoins.

UTILITY OF COMMERCIAL INSURANCE CLAIMS TO DEFINE THE INCIDENCE OF LYME DISEASE DURING PREGNANCY

Alison Hinckley, United States (U.S. Centers For Disease Control And Prevention)

INTRODUCTION :**Avantages :**

- Large population
- Information passée et actuelle
- Information sociodémographique
- Recueil longitudinal avec information sur les familles
- Mais utilisation dérivée des données médicales donc risque de données manquantes.

METHODES :

Objectif de l'étude : déterminer l'incidence de la borréliose de Lyme chez les femmes enceintes et le risque sur leur grossesse et leur fœtus.

- IBM Watson Health database.
- Criteria : Mac Donald et al, 2019
- Entre 2011 et 2015.
- Groupe témoin de femmes enceintes sans borréliose de Lyme pour étudier les conséquences sur les fœtus.

RESULTATS :

244 femmes enceintes incluses avec borréliose de Lyme

Incidence de 17.5/100 000 en 2015 (et 11/100 000 en 2011)

Pas de mort-né déclaré, pas de malformation diagnostiquée.

Pas de sur-risque de fausse couche spontanée.

Mais risque de retard de croissance intra-utérin chez les femmes avec une BL (p 0.04).

Pas de différence entre les femmes exposées et non exposées sur les caractéristiques pré -BL (idem sur autres FR comme le diabète, l'HTA etc.).

CONCLUSION :

- L'utilisation des bases de données des assurances est intéressante et utile pour les maladies rares et permet de soulever des hypothèses. Mais attention tout le monde n'a pas de mutuelle aux USA.
- La borréliose de Lyme pendant la grossesse semble très rare, ce qui a déjà été démontré dans de nombreuses études.

- L'incidence de la BL pendant la grossesse est plus faible que chez les femmes en général (différence d'habitudes ? démographie ?).
- Pas de sur-risque de fausse couche ni de malformation fœtale démontrée dans cette étude. Mais sur-risque de retard de croissance intra-utérin : hypothèse à étudier davantage car ce résultat concernait un très faible effectif de patientes.

Clinical Aspects

Chair: Franc Strle, Slovenia (University of Ljubljana)

LYME DISEASE; FROM ACUTE DISEASE TO PERSISTING SYMPTOMS

Gary Wormser, USA (Invited speaker, New York Medical College)

La présentation commence par un volet prévention de la BL en post-exposition par administration d'une dose unique de doxycycline.

- **Rationnel** : étant donné le faible inoculum lors de la transmission, le traitement précoce pourrait être beaucoup plus court que lorsque la maladie est effectivement déclarée.
- **Rappel d'études montrant que plus le taux d'attachement de la tique est court moins le risque de transmission de la BL est élevé (cut of a 72h)**
 - *Sood JID 175/996-9, 1997 si moins de 72h 3/15 soit 20% de transmission ; moins de 72h 1/94 soit 1.1% p=0.008
 - *Nadelman NEJM 345:79-84,2001 plus de 72h 3/12 soit 25%, moins de 72h 0/48, p=0.006
- **Rappel d'études sur l'efficacité d'une dose unique de doxycycline pour la ppx de la BL :**
 - *Harms and al study J Infect 2021; 82:98-104. Etude en ouvert contrôlée de patients de plus de 8 ans, doxycycline 200mg dans les 72h entre 4/11/13- 6/10/15, 3 538 patients randomisés. Critère de jugement principal : développement d'une BL dans les 6 mois après l'inclusion. Résultat : 87% d'efficacité.
 - *Dans une étude européenne similaire : efficacité 67%
 - *Dans une étude française sur la prévention de la syphilis 72% d'efficacité de la prophylaxie.
 - *Dans une étude observationnelle israélienne sur la prévention de la tick-borne relapsing fever : efficacité 100% (publiée en 2020, posologie 100mg)
 - *Finalement une méta analyse (diagnostic Microbiol infect Dis 2019:99;115293) 2 468 sujets : efficacité de 78% IC 95% 50-91%.

La cycline est donc dorénavant recommandée en prévention de la BL dans les 72h d'une piqûre de tique « à haut risque » aux EE UU. Définition de la piqûre de tique « à haut risque » : la tique est un Ixodes, la piqûre a eu lieu dans une zone de forte endémicité de BL, la tique est restée attachée au moins 36h.

Les nymphes transmettraient encore moins la BL.

(Etude (**publiée ou non?**) *Nymphal and adults I. Scapulars ticks evaluated at LDDC 2000-2016* n =441 69;3% de risque de transmission avec adultes femelles, 47.1% avec les nymphes quand attachement <36h.

La suite de la présentation porte sur la durée de traitement de l'EM :

- **Aux EE UU étude de 2003** Ann Intern Med 2003; 138:697-704, étude randomisée en double aveugle, versus placebo en 3 bras parallèles : 10 jours doxycycline vs 10 jours doxycycline + dose unique de ceftriaxone IV versus 20 jours de Doxycycline.

180 patients de plus de 16 ans suivis jusqu'à 30 mois post-traitement avec évaluation clinique et test neurocognitifs.

Résultats identiques dans les 3 bras : réponse complète au traitement autant en analyse ITT qu'en per protocole. Mais plus de diarrhées dans le groupe ceftriaxone.

- **En Slovénie** : étude de non infériorité randomisée en 2 bras parallèles : 117 patients âgés de plus de 15 ans traités pendant 15 jours de doxycycline vs 108 patients traités pendant 10 jours, suivi pendant 12 mois.

RESULTATS : 10 jours non inférieurs. De plus à 6 mois post traitement la fréquence de symptômes non spécifiques était similaire à celle de patients d'un groupe contrôle ne présentant pas de BL.

Abstract actuellement présenté au congrès : Etude ouverte randomisée comparant l'efficacité de 7 vs 14 jours de doxy avec 300 patients suivis pendant 1 an. Résultats 7 jours non inférieurs (mais voir le résumé de la présentation portant spécifiquement sur cette étude pour les limites)

Pourrait-on traiter moins de 7 jours ? Modèles animaux exclusivement

*AAC 2014, 58:6701-03 5 jours de ceftriaxone IM efficace à 100% chez des souris

*J infect dis 2021;224:345-50 3 jours de doxycycline 100% efficace chez souris non immunodéprimées

*AAC 2002; 46:132-134 5 doses de ceftriaxone 50mg/kg/dose IM sur une période de 24h 100% efficace chez souris

-> Il faut plus d'infos sur les taux sériques d'ATB et sur les concentrations tissulaires pour pouvoir faire une comparaison avec les paramètres PK/PD chez l'Homme.

On continue avec la durée du traitement par doxycycline dans le neuroborréliose :

- **Etude norvégienne** J Neurol Psychiatry 2022, randomisée en double aveugle vs placebo : 2 vs 6 semaines de traitement par doxycycline orale en une seule dose journalière de 200mg. 121 sujets suivis 12 mois. Pas de différence significative entre les deux bras en ITT et per protocole, pas d'échec de traitement pas d'effets indésirables sévères. Cependant, la non infériorité n'a pas pu être mise en évidence bien les résultats indiquent fortement qu'il n'y a pas de bénéfice à prolonger le traitement au-delà de 14 jours.

Ensuite, point sur le taux de résolution des symptômes subjectifs post EM

- **Etudes EE UU :**

*Wormser GP et al Ann Intern 2003; 138:687-704

A base line 73% de patients symptomatiques -> A 3 mois 24%

*Cerar D, et al Ann J med 2010

Taux de persistance de symptômes subjectifs post EM traités au-delà de 12mois 2.2%. Pas de différence à 6 mois et 12 mois en termes de développement de nouveaux symptômes ou d'aggravation des symptômes subjectifs entre les patients atteints d'EM et un groupe contrôle n'ayant pas d'EM.

-> Donc finalement est ce qu'au-delà de 6 mois post-infection les patients avec un diagnostic d'infection aiguë de BL ont un taux de symptômes subjectifs plus important que la population générale ? Et si oui pourquoi ?

Hypothèses :

- > des formes initiales plus sévères ou des formes neurologiques ?
- > un antécédent /ou une comorbidité évolutive psychologique ?
- > une plus grande sensibilité aux symptômes subjectifs habituelles au cours de leur vie ?
- > une co-infection à une autre maladie transmise par la tique en même temps que la BL ?
- > est-ce-que cela pour être lié à des phénomènes auto-immun secondaires ?

Pour toutes ces hypothèses plus d'études sont nécessaires.

Rappel sur la définition IDSA 2006 du PTLDS :

Patient ayant un antécédent de borréliose de Lyme symptomatique et correctement traitée et ayant développé des symptômes subjectifs (fatigue, douleurs musculo-squelettiques et/ou des troubles cognitifs) qui persistent de façon continue ou discontinue depuis au moins 6 mois sans qu'ils puissent être expliqués par un autre diagnostic.

Ces symptômes doivent être suffisamment invalidants pour avoir un retentissement sur le fonctionnement du patient dans la vie quotidienne.

Revue des questions qui se posent dans le PTLDS :

1. Tests microbiologiques pour le diagnostic du PTLDS

-> Klempner et al NEJM 2001 et Vector Borne Zoonotic Dis 2002 -> culture et PCR négative dans le LCR et PCR négative sur sérum chez les patients avec PTLDS. Donc ces tests ne permettent pas de faire le diagnostic de PTLDS.

2. Est-ce qu'une nouvelle ligne de traitement post-traitement initial améliore les symptômes des patients présentant un PTLDS ?

-> Etude de Klempner et al : Analyse de 4 études - Réponse : non
(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4075423/#>)

3. Les symptômes rapportés par le patient et faisant suspecter un PTLDS, sont-ils vraiment plus fréquents chez ces patients que dans la population générale ?

-> Etude Prospective évaluant sur une période de 1 an, 52 patients présentant un EM avec un groupe contrôle de 104 patients appariés. Clin infect Dis 2020;71:3118-24

*A baseline, les patients avec EM étaient significativement plus sujets à présenter au moins 1 symptôme parmi les 12 évalués, présentaient un nombre moyen de symptômes plus élevé et un score de sévérité des symptômes plus élevé.

*A 6 et 12 mois, cependant il n'y avait pas de différence en termes de fréquence et de sévérité de ces 12 symptômes entre les 2 groupes.

*Ainsi, pour mettre en évidence une différence de fréquence et de sévérité des symptômes entre les patients suspects de PTLDS après un EM et la population générale il serait nécessaire :

- Pour mettre en évidence une différence de 10%, d'un symptôme retrouvé chez 30% de la population générale avec une puissance de 80%, la taille de l'échantillon nécessaire serait de plus de 350 patients par bras.
- Pour un symptôme qui survient dans 5% de la population générale, pour détecter une augmentation d'un facteur 2 de la prévalence de ce symptôme, la taille de l'échantillon à prévoir pour une puissance de 80% serait de 435 sujets/groupes.

-> Etude sur la prévalence des symptômes persistants après traitement de la LB (Lancet Regional Health Europe 2021)

Etude prospective observationnelle sur 1 an suivant 1 084 patients avec BL (majoritairement des EM), focus sur la fatigue, les troubles cognitifs et la douleur, comparé avec 2 groupes contrôle :

- Groupe contrôle 1 : population générale 1 942 patients
- Groupe contrôle 2 : 1 887 patients ayant un antécédent de piqûre de tique.

La prévalence globale des symptômes persistants au moins 6 mois était de 27,2% chez les patients atteints de LB, ce qui était 6% plus élevé que dans la population générale (groupe contrôle 1) ($p < 0.001$) et 3.9% plus élevé que les patients piqués par une tique (groupe contrôle 2) ($p = 0.016$).

-> **Etude prospective sur une période de 1 an de 37 patients avec EM symptomatiques à baseline :** 7 patients ont été considérés comme ayant possiblement un PTLDS à 12 mois (possiblement car pas de test sérologique de confirmation). Seulement 2 de ces patients avaient un retentissement sur leurs activités quotidiennes, chez 3 d'entre eux les symptômes préexistaient avant la piqûre, mais ce sont aggravés par la suite, et les 7 présentaient un Score ≥ 17 sur le Beck score et/ou un score ≥ 2 sur le questionnaire de stress statistiquement plus élevé (85.7 vs 13.3%, $p = 0.0006$).

-> **Etude prospective sur plus de 11 ans de 128 patients avec un EM confirmé par culture (Clin Infect Dis 2015;61:1800-6):** 11% avec un PTLDS, dont 6 n'avaient plus de symptôme dans les 6 ans, et 8 en avaient encore après 11 ans, mais sans limitation fonctionnelle.

On finit pour conclure avec la « wish list » du PTLDS

1. Trouver des biomarqueurs permettant d'en affirmer le diagnostic
2. Comprendre la physiopathologie du PTLDS
3. Trouver un « traitement » (ou au moins une prise en charge)

-> Peut-être les études sur le COVID apporteront-elles des informations ?

UNIQUE CLINICAL, IMMUNE, AND GENETIC SIGNATURE IN PATIENTS WITH BORRELIAL MENINGORADICULONEURITIS

Sergio Hernández, United States (New York State Department Of Health)

La neuroborréliose de Lyme (NBL) est la manifestation la plus commune des manifestations extra-cutanées de la BL.

Les formes cliniques les plus fréquentes sont le syndrome de Bannwarth (méningoradiculite douloureuse), la paralysie faciale périphérique et la méningite lymphocytaire.

Les critères diagnostic européen de la BL sont : des symptômes compatibles avec une pleiocytose sur le LCR et une synthèse Intrathécale d'anticorps dirigés contre la borrelia.

La diversité des présentations cliniques possibles de NBL en fait un défi diagnostique.

Questions de recherche :

Existe-t-il des caractéristiques immunologiques permettant de différencier les cas confirmés des cas suspects de NBL ?

Quelle fréquence du polymorphisme TLR 1 1805GG chez les patients atteints de NBL ?

METHODES :

Design de l'étude : 2 bras

- 61 patients avec NBL confirmée dont 19 avec un syndrome de Bannwarth, 42 avec une PFP et ou un méningé mais sans douleur radiculaire.
- 59 patients avec une suspicion de NBL (symptômes mais absence de pleiocytose sur LCR et de synthèse intrathécale).

Marqueurs immun : 17 cytokines et chémokines dosées à la fois dans le sérum et le LCR pour chaque patient :

-> Marqueurs de l'immunité innée CCL2 CCL3 CCL4 IL8 IL10 TNF IFNalpha

-> Marqueurs de la voie Th1: IFN gamma, CXCL9, CXCL 10

-> Marqueurs de la voie Th17 : IL17 IL21 IL23 CCL19 CCL 21

->Marqueurs de lymphocytes B : CXCL12 CXCL13

RESULTATS :

- Taux plus élevés des différents marqueurs chez les patients atteints du Syndrome de Bannwarth
- La différence la plus importante concerne CXCL10 et CXCL13, ces 2 cytokines pourraient donc être des marqueurs diagnostiques intéressants
- Taux d'interféron gamma plus élevé chez les patients porteurs de ce polymorphisme de TLR
- Quand on stimule les lymphocytes de patients sains porteurs du polymorphisme, on a plus de réactions inflammatoires.

PERSPECTIVES :

Ils sont en train d'évaluer si ce polymorphisme conduit à un excès d'inflammation par dérégulation, la tolérance immunitaire (taux d'IL6 beaucoup plus élevé chez les patients porteurs après contact avec BB).

CONCLUSION :

- Chez les patients avec NBL des médiateurs de la réponse immunitaire innée et acquise sont retrouvés à des taux élevés dans le LCR ce qui conforte le rôle de la réponse immunitaire dans la physiopathologie de la maladie.
- Le Syndrome de Bannwarth est associé à des taux élevés de médiateurs des lymphocytes T et des taux extrêmement élevés des chimiokines produites par les LB notamment CXCL12 et CXCL13 dans le LCR ce qui implique une co-réponse B et T spécifique au niveau neurologique.
- Les patients présentant un Syndrome de Bannwarth sont plus souvent porteurs du polymorphisme TLR1 1805GG dans leurs TLR1 comparés à ceux présentant une PFP ou d'autres manifestations cliniques de BL ce qui suggère que ce polymorphisme pourrait être un facteur de risque de développer un NBL probablement par une réaction inflammatoire excessive et inappropriée (IL6? Comme le COVID).
- Ces données mettent en lumière un possible lien entre les caractéristiques génétiques de l'hôte, la réponse immunitaire B/T et le Syndrome de Bannwarth et un nouvel éclairage sur la physiopathologie le NBL sous sa forme de méningoradiculite.

TICK-BORNE ENCEPHALITIS IN THE ÅLAND ISLANDS 2006-2020: INCIDENCE AND CLINICAL CHARACTERISTICS SINCE IMPLEMENTATION OF MASS VACCINATION.

Marika Nordberg, Finland (Åland Central Hospital)

Les îles d'Island (Finlande) (30000 habitants) sont une zone endémique de TBE avec une incidence évaluée entre 1995 et 2005 de 7 à 87/100 000 habitants/an selon les zones (soit en moyenne 9 cas/an, range 2 à 26 cas en entre 1995 et 2005).

La majorité des cas de TBE Finlandais sont contractés dans cet archipel.

La première description du virus TBE dans cet archipel remonte à la fin des années 50 (Wahleberget al study 1959-2005).

Il n'existe pas de traitement mais un vaccin contre la TBE.

Entre 2006 et 2020 en médian 8 cas/an (range 2 à 12 (2020) -> donc stabilité

En 2021 déjà 30 cas.... (Note pessimiste)

-> Pourtant en 2006 a été mis en place un programme de vaccination de toute la population

Question de recherche : Pourquoi l'incidence reste stable malgré ce programme de vaccination ?

Objectif de l'étude : décrire l'incidence, les symptômes cliniques, l'évolution de la maladie et évaluer le statut vaccinal des cas diagnostiqués.

Design de l'étude : Rétrospective. Incluant tous les patients entre 2006/2020

RESULTATS :

- 103 patients
- Age 4-84 ans, médian 55. 9% des cas concernaient des 0-17 ans, 66% étaient des hommes, 66% rapportaient une piqûre de tique, la saisonnalité des cas s'étendait d'avril à Novembre.
- 53% consultaient en premier lieu leur médecin généraliste
- Les symptômes les plus fréquents étaient la fièvre (87%), les céphalées (69%), des symptômes digestifs (nausées, vomissements, anorexie : 56%), des troubles de l'équilibre et de la coordination dans 39% des cas, des troubles cognitifs dans 24% des cas et des troubles moteurs (parésie, ataxie, dysfonctionnement des paires crâniennes) dans 9,7%.
- 83% ont été hospitalisés dont 10% en unité de soins intensifs. 1 seul patient sous ventilation mécanique. **Taux de mortalité 0%**. Durée médiane de séjour : 8 jours (range 1 à 4 semaines ou plus).
- 38% présentaient une forme légère, 53% une forme modérée et **9% une forme sévère. 46% des patients présentaient une évolution biophysique de la maladie.** 11% des cas co-infection avec borrelia
- 79% des patients ont eu une PL (ce qui est très surprenant/alarmant selon l'oratrice...tous les patients devant en bénéficier, elle propose comme justification possible que les 21% sans PL avaient probablement des symptômes très modérés qui n'ont pas incité les médecins à faire une PL)
- **Seulement 15% des patients avaient un schéma vaccinal complet, 51% étaient non vaccinés, 27% schéma vaccinal incomplet, 7% statut vaccinal inconnu**
 - ➔ **Taux faible alors que le protocole de vaccination est gratuit**
- Les facteurs de risque associés à la sévérité étaient l'âge élevé, l'évolution en une seule phase de la maladie et un **profil de vaccination incomplète (74% des cas étaient non vaccinés ou avec un schéma incomplet)**. L'hyponatrémie et l'augmentation de la CRP étaient également associées à la sévérité.
- Séquelles évaluées sur 91 patients suivis pendant 2 ans : 74% des patients présentaient des séquelles entre 1 et 3 mois, 41% entre 3 et 6 mois, 27% entre 6 et 12 mois, 20% entre 12 et 24 mois puis 8% au-delà de 24 mois.



CONCLUSION : dans ces îles, il s'agit d'un problème de santé publique engendrant un fort coût pour le système de santé et la société. La mortalité est faible mais les séquelles importantes. Malgré la gratuité du programme les gens ne sont pas vaccinés.

TREATMENT OF ERYTHEMA MIGRANS WITH DOXYCYCLINE FOR 7 DAYS VERSUS 14 DAYS: A NONINFERIORITY RANDOMIZED OPEN-LABEL STUDY
Daša Stupica, Slovenia (UMC Ljubljana)

CONTEXTE :

- Les durées d'antibiothérapies recommandées pour l'EM varient de 3 à 21 jours selon les différentes recommandations

- Les traitements le plus souvent recommandés sont la doxycycline de 10 à 14 jours ou l'amoxicilline/cefuroxime axetil pour 14 jours et rarement l'azythromycine de 5 à 10 jours (Source Lyme disease Guideline CID 2021)
- Ces différences reposent sur les résultats de multiples études la plupart anciennes.

-> Ainsi à ce jour la durée optimale de traitement de l'EM n'est pas strictement fixée.

Question de recherche : dans un objectif de limiter l'exposition aux antibiotiques, est ce qu'une durée de traitement de 7 jours par doxycycline pourrait suffire à traiter efficacement l'EM ?

OBJECTIF : mettre en évidence la non-infériorité d'un traitement de 7 jours comparé à un traitement de 14 jours par doxycycline administrée par voie orale chez des patients européens présentant un EM isolé sans autres manifestations extra-cutanées associées.

DESIGN :

- Etude prospective en ouvert contrôlée randomisée en Europe de patients présentant un EM isolé
- « EM isolé » : érythème d'extension progressive avec ou sans éclaircissement central se développant dans les jours ou semaines après une piqûre de tique ou une exposition à des tiques dans une zone endémique pour la BL. Pour un diagnostic fiable un érythème >5cm de diamètre était généralement requis.
- Critères d'inclusion : patients adultes avec EM isolé, recrutés entre juillet 2017 et Octobre 2018
- Critères d'exclusion : EM multiples ou présence d'autres symptômes extra-cutanés, grossesse, immunodépression, administration de traitements antibiotiques à activité anti-BL dans les 10 jours précédents, allergie à la doxycycline
- Randomisation en 1/1 - **100mg de Doxycycline *2/jour pendant 7 ou 14 jours**
- Interrogatoire, examen clinique, tests sérologiques et **biopsie cutanée le jour de l'inclusion**

Suivi à J14 : examen physique -> guérison?

Suivi à 2M : Evaluation de la persistance de symptômes, voire de leur aggravation au niveau cutané, développement de symptômes extra-cutanés, développement d'un PTLDS -> **les patients présentant des symptômes persistants ont été re-biopsiés pour s'assurer de l'absence de présence résiduelle de borrelia.**

- Critère de jugement principal
- Réponse complète
- Réponse partielle : post-BL symptômes
- Echec de traitement : persistance de l'EM à >=2 mois et/ou nouvelle manifestation objective extra-cutanée de la BL et/ou présence de borrelia sur la culture de la nouvelle biopsie cutanée réalisée à M2.

Les réponses partielles et échec ont été catégorisées comme réponse non favorable.

-> La première évaluation du critère de jugement se faisait à M2 : différence entre le % d'échec de traitement dans les 2 bras avec un seuil de non infériorité fixé à 6%

-> Le critère de jugement secondaire était le délai de résolution de l'EM et une réponse non favorable au-delà de 2M

-> Les patients ont été évalués à M2, M6 puis M12

RESULTATS :

150 patients dans les 2 bras

Pas de différence de caractéristiques des patients entre les 2 bras :

N=150 dans les 2

Age médian 57, 44/40% d'homme, sérologie BB positive 73/77% des cas, culture de biopsie cutanée positive dans 30/31% des cas.

A 2 mois :

- Echéec de traitement : 5/147 dans les groupes 7 jours, 2/147 dans le groupe 14 jours soit 1,4% de diff limite sup de l'IC 95% (on side test) 5,2%, p=0,64
- Le délai moyen de résolution de l'EM, après le début de la doxycycline était de 7 jours IQR (7-14) dans le groupe 7 jours de traitement vs 11 jours IQR 7-16 dans le groupe 14 jours de traitement, p=0.9
- Nombre de réponses non favorables (échec de traitement ou réponse partielle à M2) : pas de différence significative entre les deux groupes à J14, M2, M6 M12
- Quand les biopsies cutanées ont été refaites à M2, 63/72 soit 87% étaient négatives
- La survenue d'effets indésirables était similaire dans les deux bras

Facteurs associés à la non réponse au traitement :

- Evaluation à J14 : plus de non-réponse qu'à M2 p<0.001
- Sexe féminin p<0.001

Limites de l'étude :

- Non aveugle ce qui a pu influencer la déclaration des symptômes par les patients, cependant l'analyse multivariée a été ajustée sur ce potentiel facteur de confusion
- Certains symptômes post-BL ont pu être mal classifiés et considérés comme des symptômes associés
- Une évaluation exhaustive d'autres étiologies pouvant expliquer ces symptômes post ou associés à la BL n'a pas été réalisée
- Ces résultats pourraient ne pas être applicables pour d'autres classes d'antibiotiques utilisés pour le traitement de l'EM, dans les cas d'EM multiples, et d'autres manifestations cliniques de BL ou dans des régions avec des cas d'EM liés à d'autres espèces de borrelia.

CONCLUSION :

Un traitement par 7 jours de doxycycline est efficace et non inférieur à un traitement de 14 jours chez les patients présentant un EM isolé sur les critères de jugements : échec de traitement à 2 mois, délai de résolution de l'EM et réponse défavorable au-delà de 2 mois. Aucun cas de progression de la maladie sous traitement n'a été constatée dans aucun des 2 groupes. Ainsi un traitement par 7 jours de doxycycline remplit les objectifs de prévenir l'évolution de l'EM vers un stade plus avancé de la maladie et de limiter l'exposition aux antibiotiques.

L'oratrice rajoute en fin de présentation (2 diapos) sur la prévalence des symptômes non spécifiques du PTLDS chez les patients avec antécédents de piqûres de tique versus des groupes de populations contrôles non piquées par les tiques :

-> Aucune différence en termes de prévalence de symptômes, type fatigue ou autres entre les patients piqués et les non piqués

Young & Wild: Early career researchers' presentations

Chairs: Allen Steere, USA (Harvard University) & Gerold Stanek, Austria (Medical University of Vienna)

MULTIDISCIPLINARY MANAGEMENT OF SUSPECTED LYME BORRELIOSIS: CLINICAL FEATURES OF 569 PATIENTS, AND FACTORS ASSOCIATED WITH RECOVERY AT 12 MONTHS, A PROSPECTIVE COHORT STUDY

Alice Raffetin, France (CH Villeneuve-Saint-Georges)

Le Dr Alice Raffetin, France (CH Villeneuve-Saint-Georges) nous a présenté les résultats publiés du suivi des patients accueillis au CRMVT de Villeneuve St Georges ;

Pour votre information, l'équipe a reçu le 3ème prix des thèses de recherche de l'ICLB !

Nous vous invitons à lire l'article : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35336182/>

et le commentaire bibliographique, posté le 12/03/2022 sur le site des CRMVT : https://crmvt.fr/wp-content/uploads/2022/06/Multidisciplinary_Management_Suspected_Lyme_Borreliosis_S-Patrat_Delon.pdf

Tuesday 6 Sept 2022

Pathogenesis

Chair: Linden Hu, USA (Tufts University)

UNDERSTANDING MECHANISM UNDERLYING ACUTE LYME DISEASE AND CHRONIC SYMPTOMS

Klemen Strle, USA (Invited speaker, Wadsworth Center)

1ère étude : publiée - *Elevated levels of IL23 in a subset of patients with PTLDS following EM* Klemen Strle et al (CID 2014)

Persistence d'un taux d'IL23 post EM plus élevé chez les patients présentant un PTLDS que chez ceux sans PTLDS $p=0.02$, et de façon persistante (12 mois de suivi)

2ème étude : - publiée - *CC19 as a chemokine risk factor for PTLDS a prospective clinical cohort study.* Aucott et al Clin Vaccine Immune 2016

-> Persistence de taux de CCL19 chez les PTLDS pourrait refléter la persistance d'une activation immunitaire

-> Un taux élevé de CCL19 pendant la phase aiguë de la BL pourrait un FDR de développer un PTLDS post antibiotique

-> L'identification de bio marqueurs du PTLDS est une opportunité d'en comprendre la physiopathologie et de développer de nouvelles recherches.

3ème étude : non publiée - *Persistent symptoms after Lyme neuroborreliosis are associated with elevated IFNalpha levels in blood* - Sergio A Hernandez et al

Persistent Sd after Lyme NB are associated with elevated level of IFNalpha dans le sang

- 1 398 patients avec symptômes évocateurs de NB
- 303 patients avec une NBL prouvée
- 52 symptômes résolus
- 27 PTLDS dont 19 PTLDS moyens et 8 PTLDS sévères
- Suivi 1 an

Les patients avec PTLDS étaient surtout des femmes et présentaient un nombre élevé de symptômes à la phase aiguë.

Les taux d'IFN alpha restent plus élevés chez les patients avec PTLDS vs, les autres suggérant qu'un état inflammatoire systémique persistant pourrait participer à ces symptômes.

Le taux d'IFN alpha dans le sérum est corrélé au taux d'IFN plus élevé.

Une étude de 2013 de Jacek E journal of neuroimmunology avait montré des résultats similaires chez les patients présentant des troubles cognitifs post-LB.

Autres études ayant retrouvés des résultats similaires :

1. TNF alpha in maladaptive immune response and disease
Les interférons de Type 1 IFN représentent une réponse immunitaire inadaptée qui contribue à la physiopathologie de la maladie de Lyme mais pas au contrôle des infections (Miller J, A critical role for type 1 IFN in arthritis development following BB infection of mice J Immune 2008)
2. Fin alpha plays a central role in hyperinflammatory immune responses in type 1 interferonopathies in other infections and autoimmune diseases including covid 19, influenzas and lupus. Crow YJ. The type 1 interferonopathies: 10 years on. Nat Rev immune 2021.

-> piste thérapeutique: administration d'IFN alfa ?

-> Mais risque EI notamment neurologiques et psychiatriques

—>Therapeutic administration of INF alpha in cancer and chronic viral hepatitis often results in adverse events, particularly flu-like symptoms as well as neurologic and psychiatric sequelae (Sleijfer S et al. Side effects of IFN alpha therapy. Pharm World Sci 2005/Capuron L et al. Cytokines and psychopathology: lessons from IFNalpha Diol psychiatry 2004)

Il pourrait exister une prédisposition génétique à développer une réponse inflammatoire avec hyperproduction d'IFN alpha étant donné qu'on obtient les mêmes résultats en termes d'hyperproduction d'IL6 en stimulant les lymphocytes avec *B. burgdorferi* et *B. afzelii* -> les taux d'IL6 sont plus élevés après stimulation des lymphocytes issus de sérum de patients présentant un PTLDS

AUTRES RESULTATS PRESENTES : étude Ian Hickie et al : post infective and chronic fatigue syndrome precipitated by viral and non-viral pathogens : prospective cohort study BMJ 2006

-> On observe une incidence comparable de la fatigue chronique, des douleurs musculaires et des troubles neurologiques avec les différentes pathologies virales étudiées (EBV, Fièvre Q, Ross River virus) associée à la sévérité initiale des symptômes.

CONCLUSION :

- Les symptômes post-Lyme surviennent après différentes formes cliniques de la maladie de Lyme. Des symptômes similaires surviennent après d'autres infections bactériennes et virales. Ceci suggère que bien que l'agent pathogène stimulant est différent, les mécanismes conduisant aux symptômes persistants pourraient être communs.
- La survenue des symptômes post-Lyme sont plus fréquents chez les patients présentant une forme initiale fortement symptomatique est chez les femmes, mais ne sont pas associés à d'autres facteurs démographiques et cliniques.
- Ils sont associés à des anomalies immunologiques qui semblent être stimulées pendant l'infection. Cependant, dans la période post-antibiotique, ces réponses semblent dissociées/indépendantes de l'infection et seraient plutôt liées à un processus post-infectieux
- Les causes de la dérégulation immunitaire sont probablement multifactorielles mais les prédispositions génétiques jouent probablement un rôle.

-> Ces résultats devraient conduire à de nouvelles pistes d'approches thérapeutiques qui cibleraient la réponse immunitaire après la phase de traitement par antibiotique de l'infection en elle-même.

THE BIOLOGY AND PATHOGENESIS OF THE BORRELIA BURGDORFERI CELL WALL

Brandon Jutras, United States (Virginia Tech)

La pathogénie du PTLDS est mal comprise ; il semble que le PTLDS est plus commun chez les patients ayant une phase initiale avec beaucoup de symptômes, et qu'il est associé à des anomalies immunologiques qui semblent se déclencher à la phase aiguë de l'infection. L'implication du peptidoglycane est soulevée, pour plusieurs raisons :

1. Le PG de BB est unique
2. Relargué dans le sérum à la phase aiguë de l'infection
3. Persiste dans les cas de LA dans certains tissus (DeHart et al 2021 Nature Microbiology High résolution LCMS analysis of BB PG).

Sans pouvoir entrer dans les détails à la demande des intervenants (données non publiées), il est proposé que le peptidoglycane pourrait être utilisé comme un marqueur biologique du PTLDS, pour comprendre les différents mécanismes pathologiques.

CHARACTERIZATION OF THE PROTECTIVE ANTIBODY RESPONSE IN BABESIOSIS BY USE OF WHOLE PATHOGEN PROTEOME ARRAY AND A MOUSE MODEL OF CD4 DEFICIENCY

Edouard Vannier, United States (Tufts Medical Center)

- Augmentation des cas de babésiose
- Pas de traitement antibiotique défini pour une ppx pré ou post exposition
- 14 cas de babésiose persistent surtout chez patients immunodéprimés traités par Rituximab, spléniques ou autres immunosuppresseurs.
- Ils ont reproduit les déficits immunitaires induits par ces traitements chez des souris
- Y'a-t-il un rôle d'IL21 et IFN dans la résolution de la babésiose ? Probablement, si on met un inhibiteur de IL21 mais ça ne guérit pas
- En revanche, si on met un anti IFN gamma, ça guérit quand même.

Ecology

Chair: Jean Tsao, USA (Michigan State University)

Jean Tsao a introduit cette session en rappelant les intérêts de l'écologie des tiques.

L'écologie a une valeur prédictive du développement des tiques et de la transmission de la borréliose de Lyme. Elle permet de proposer une prise en charge globale des MVT: interventions au niveau humain, interventions au niveau animal, interventions au niveau de l'environnement.

ABUNDANCE IN THE HOST AND TICK IS CRITICAL FOR THE TRANSMISSION SUCCESS OF BORRELIA BURGdorFERI SENSU LATO.

Maarten Voordouw, Canada (Invited speaker, University of Saskatchewan)

La performance d'une souche dépend de son hôte :

- *B. afzelii* plutôt chez les petits rongeurs.
- *B. burgdorferi* plutôt chez les oiseaux.

La fréquence des différentes souches de *Borrelia* varie dans la nature (Durand et al., 2017, Scientific reports).

Le taux de reproduction d'un pathogène dépend de nombreux facteurs parmi ratio de tiques, survie quotidienne des tiques, développement intrastadial, fécondité des femelles tiques etc. Ce taux de

reproduction peut se calculer grâce à une formule mathématique validée dans le cadre d'étude de modélisation.

Quels facteurs influencent la transmission hôte-tique ?

- Les petits rongeurs n'éliminent pas l'infection mais ont la capacité de diminuer son abondance au niveau de leurs tissus

Exemple : les rongeurs ayant une grande abondance de *Borrelia* dans leur tissu d'oreille ont plus de risque de transmettre l'infection à la tique avec un temps de transmission active plus long. (Genne et al 2021)

- Les co-infections ?

Les hôtes vertébrés sont souvent co-infectés par plusieurs pathogènes. Y'a-t-il une conséquence en pathologie humaine ? NON

Derdakova 2004 et 3 autres études ont démontré que plus un hôte est touché par plusieurs infections, moins il a de risque de transmettre à la tique.

Genne et al 2018.: Co-infection chez la souris réduit la transmission de *Borrelia* à la tique.

CONCLUSION :

- Les co-infections et la compétition engendrée réduisent le risque de transmission de *Borrelia* de l'hôte à la tique.
- En revanche, plus la charge bactérienne de *Borrelia* chez l'hôte est importante, plus le risque de transmettre à la tique est important.
- Des travaux sont en cours sur la transmission de la nymphe tique à l'hôte car la nymphe pourrait transmettre davantage *Borrelia* à son hôte. Les résultats ne sont pas encore disponibles.
- La charge bactérienne dans les tiques peut prédire la fréquence des souches dans la nature (Durand et al, 2017).

Autres questions qui demeurent : quels gènes de *Borrelia* sont impliqués dans leur abondance ?

ARE GENERALISTS SPECIES REPLACING SPECIALISTS? IMPLICATIONS OF HOSTS SPECIES DISTRIBUTION ON TICK-BORNE DISEASES ALONG AN ALTITUDINAL GRADIENT IN THE ITALIAN ALPS.

Valentina Tagliapietra, Italy (Fondazione Edmund Mach)

INTRODUCTION :

Ecosystèmes des montagnes en train de changer, changement de distribution dans les écosystèmes, changement climatique avec impact sur les hôtes, sur l'environnement etc.

MÉTHODES :

- Etudier la répartition des petits rongeurs en montagne dans une zone géographique bien déterminée des Alpes italiennes.
- De mai 2019 à mai 2020.
- Collecte des petits rongeurs dans des pièges installés dans la montagne.
- Analyse de l'abondance des tiques, puis des pathogènes présents dans les tiques (PCR).

RÉSULTATS :

- 333 rongeurs avec tiques sur 823 capturés
- 11 espèces
- 3782 tiques, dont 324 avec *Borrelia* ou *Babesia* ou *Anaplasma*.

Selon l'altitude :

- 500 mètres : *Borrelia* spp

- 1000 mètres : Anaplasma phagocytophilum et Borrelia spp
- 1500 mètres : Borrelia spp
- 2000 et 2500 mètres : Anaplasma phagocytophilum et Babesia microti
- Et les espèces de petits rongeurs variaient selon l'altitude également.

A noter : Borrelia afzelii est l'espèce principale.

CONCLUSION :

Les espèces généralistes peuvent exploiter un plus grand nombre de niches écologiques, et augmenter leur distribution notamment en altitude.

La probabilité d'infection par un pathogène dans les tiques dépend du gradient d'altitude et de l'espèce de rongeurs (exemple: Borrelia préfère les basses altitudes et les petits rongeurs des basses altitudes).

THE RISE OF URBAN TICK-BORNE DISEASES: THE ROLES OF GREENSPACE CONNECTIVITY AND WILDLIFE COMMUNITY ASSEMBLY

Maria Diuk-Wasser, United States (Columbia University)

INTRODUCTION :

Augmentation du nombre de tiques aux USA et importation de nouvelles espèces de tiques de l'étranger avec les déplacements humains et d'animaux sans connaître leur répercussion sur la santé humaine.

Certaines villes sont très vertes avec de nombreux écosystèmes permettant le développement des espèces comme les petits rongeurs, les cervidés... Et les tiques ? Et quel impact de la borréliose de Lyme sur la population des villes?

MÉTHODE :

- Étude sur une île de New York aux USA.
- Détermination de l'abondance des hôtes et des tiques
- Etude des mouvements des hôtes
- Etude des risques péri-habitation : abondance des hôtes et des tiques
- Risque de borréliose de Lyme chez les habitants

RÉSULTATS :

Steere et al 1979 : plus les forêts augmentent, plus le nombre de cervidés augmente, et plus le nombre de borréliose de Lyme augmente

Est-ce que la fragmentation de la forêt a un impact sur le risque de borréliose de Lyme ?

Wood et al 2013, Osfeld et al. 2000

En l'absence de forêt, pas de borréliose de Lyme.

Lors du développement des forêts, apparition rapide de cervidés et de la borréliose de Lyme.

Puis observation d'une stagnation : taille de la forêt atteinte, densité de cerfs stabilisée et le risque de BL dépend alors davantage de la densité des petits rongeurs dans la forêt.

Tufts et al., 2020, IJP :

Effet en cascade de la connectivité du paysage sur le déplacement des animaux et donc de la borréliose de Lyme et de son risque de transmission à l'homme.

D'autres résultats sont en cours d'analyse et non publiés. A venir.

La présence d'humains change la répartition des espèces qui viennent chercher de la nourriture dans les jardins, et ne restent plus dans les parcs ou les forêts. De plus les tas de bois sont des habitats propices aux tiques. Le risque de transmission de borréliose de Lyme augmente aussi à cause des comportements humains.

La mise en place de barrières autour des jardins permet de limiter la visite des animaux et leur contact avec les humains et donc de diminuer l'exposition à la borréliose de Lyme. Éviter de laisser des tas de bois dans son jardin évite aussi le développement des tiques.

Les résultats de cette présentation sont aussi disponibles : Diuk-Wasser et al, 2021, Journal of Entomology

ORAL DELIVERY OF A MODERN-DAY SYSTEMIC ACARICIDE FORMULATION FOR PATHOGEN VECTOR MANAGEMENT ON WHITE-TAILED DEER IN CONNECTICUT, USA

Scott Williams, United States (The Connecticut Agricultural Experiment Station)

INTRODUCTION :

Miller et al 1989, dose orale quotidienne d'ivermectine de la faune captive, 100% de contrôle d'Amblyomma.

Pound et al 1996, idem

Activités des différents acteurs impliqués :

- Tiques : printemps et automne
- Chasse : hiver et automne
- Traitement Ivermectine ou doramectin : février à juillet et fin du traitement 45 jours avant le début de la saison de la chasse.

Moxidectin : utilisée depuis 20 ans en pratique vétérinaire dans de nombreuses espèces.

Question : est-ce efficace chez le cerf à queue blanche?

MÉTHODE :

- 2 types de cerfs (Bridgeport et Norwalk)
- 10 mg de Moxidectin/0.45 kg de maïs
- 1 distributeur automatique de nourriture /5 cerfs
- 5 kg maïs traités /jour ou 2kg/cerf/jour

- Mai et juin 2021 et 2022 à Bridgeport.
- Capture des cerfs à 2, 4 et 6 semaines pendant le traitement et encore 2 semaines après la fin du traitement.
- Mesure du taux d'infestation des cerfs : prélèvements de sang et tiques comptées sur les oreilles (cerfs sédatés).

RÉSULTATS :

- 55 cerfs capturés, prélevés et relâchés.
- Plus de 77 % des cerfs de Bridgeport et 83 % chez les cerfs de Norwalk avaient une détection de Moxidectin dans le sang pendant le traitement.
- Plus la concentration de Moxidectin était élevée, moins les tiques étaient gorgées.
- Les doses détectées dans le sang des cerfs étaient au-dessus des doses létales pour les tiques de Moxidectin.
- Une nette diminution des tiques sur les cerfs a été observée. Les cerfs toléraient très bien ces doses de Moxidectin.

Donc la moxidectin pourrait être une piste intéressante pour le contrôle de l'abondance des tiques dans les milieux naturels. Reste à connaître son efficacité dans la durée compte-tenu du risque de survenue de résistance déjà observée notamment en Nouvelle-Zélande.

Tick biology

Chair: Olaf Kahl, Germany (tick-radar GmbH)

Les tiques sont des vecteurs efficaces d'un grand nombre d'agents infectieux différents : virus, bactéries, parasites unis et multicellulaires. Plusieurs raisons expliquent cette efficacité particulière :

- Des repas de sang durant plusieurs jours, autant de temps d'interface favorisant la transmission.
- La digestion du repas sanguin est intracellulaire, donc pas d'enzyme digestive dans l'intestin pouvant altérer les agents infectieux.
- Les tiques dures (Ixodidae) rejettent l'excès hydrique par les glandes salivaires, permettant le rejet concomitant de pathogènes.
- Enfin, les tiques tropicales vivent longtemps et donc peuvent transmettre sur une longue vie !

INTRICATE TICK-HOST-PATHOGEN INTERACTIONS IN LYME DISEASES

Utpal Pal, USA (Invited speaker, University of Maryland)

En regardant la littérature, il existe un gap de connaissances sur la biologie des interactions entre le pathogène et le vecteur, et en particulier concernant l'immunobiologie ! Les tiques sont des vecteurs très particuliers, pour lesquels on ne peut superposer les connaissances en immunobiologie des autres vecteurs connus comme notamment les diptères (mouches, moustiques). Ces travaux portent notamment sur *Ixodes scapularis*, vecteur de la borréliose de Lyme aux USA.

Par exemple : voie JAK/STAT : chez les tiques, elle existe mais on ne connaît pas le ligand pour activer cette voie ! Evaluation de l'action potentielle de l'Interféron gamma (IfnG) qui est ingéré par la tique, via le sang de l'hôte, et active une régulation immunitaire chez la tique une fois absorbée par l'intestin. Ce récepteur est identifié et caractérisé en spectrométrie de masse, il s'agit d'un gros récepteur transmembranaire à l'origine d'une transduction du signal de la voie JAK/STAT.

En étudiant à partir de produits recombinants, on peut analyser sa spécificité ligand : par exemple, il n'a pas d'affinité pour le Tumor Necrosis Factor alpha (TNF α) et il présente une affinité extrême pour l'IFN γ (plusieurs dizaines de nano molaire).

L'activation de la transcription du gène est induite par la prise de repas sanguin de la tique et se situe majoritairement dans l'intestin de la tique. Cette activation de la transcription est dépendante de la production d'IFN γ par l'hôte, car quand les tiques sont gorgées à partir de souris « IFN-KO » (= dont le gène codant pour la production d'IFN γ est inactivé, ce récepteur est extrêmement peu exprimé.

Ce récepteur joue un rôle vraisemblable sur la persistance de *Borrelia* chez les tiques, car le gène codant pour ce récepteur est inactivé chez la tique, les *Borrelia* ne sont plus détectées.

En dehors du contexte vectoriel, ce récepteur est primordial pour différentes raisons chez la tique et notamment pour garantir un développement harmonieux et l'homéostasie de la tique.

En effet, chez des lignées de tiques dont le gène codant pour le récepteur IfnG est inactivé, des malformations apparaissent, depuis les stades œufs jusqu'aux stades plus matures, quand ceux-ci survivent (anomalies de la ligne médiane, nombre de pattes impaires, présence d'hypostomes surnuméraires sur les pattes !).

Sur le plan de l'homéostasie, on constate que les tiques dont le gène codant pour le récepteur IfnG est inactivé présentent des anomalies diverses : perturbations du cycle cellulaire influant sur la prolifération cellulaire dès le niveau des cellules-souches. Des anomalies mitotiques morphologiques peuvent rapidement être observées. Par ailleurs, les populations constituant le microbiote intestinal de la tique sont également perturbées, ce qui est objectivé de façon très significative par des analyses métagénomiques.

En étudiant sur différentes espèces de tiques dures, il semblerait qu'uniquement les tiques du genre *Ixodes* (en tout cas *I. ricinus* et *I. scapularis*) produisent ce récepteur, qui n'est pas retrouvé dans les genres *Dermacentor*, *Haemaphysalis*, *Amblyomma*. Ceci pourrait être lié à une divergence génomique majeure, objectivée par des études du génome complet des tiques *Ixodes* ayant divergé des autres genres de tiques dures, il y a environ 200 millions d'années.

CONCLUSION :

L'acquisition d'Interféron gamma par les tiques du genre *Ixodes* au cours du repas de sang active l'expression de gènes primordiaux pour le développement et l'homéostasie des tiques.

FRANCISELLA TULARENSIS EXHIBITS DISTINCT INFECTION AND REPLICATION KINETICS IN AMBLYOMMA AMERICANUM AND DERMACENTOR VARIABILIS TICKS

Jason Huntley, United States (University of Toledo)

Francisella tularensis est une bactérie Gram négative, pathogène zoonotique classé en NSB3 et agent de bioterrorisme, responsable de la tularémie. Un certain nombre de manifestations et de formes infectieuses peuvent survenir selon le type d'exposition, comprenant notamment des formes sévères et fulminantes.

Cette bactérie comprend eux types : A et B. Les types A et B sont retrouvés sur le continent américain, et uniquement le type B (type « *holarctica* ») est retrouvé sur le continent eurasiatique. Elle peut être transmise par des arthropodes vecteurs : des diptères (taons, moustiques) mais aussi des tiques et notamment du genre *Dermacentor* aux USA. Cette transmission vectorielle peut résulter en une forme clinique à type de pathologie d'inoculation.

La plupart des cas de tularémie surviennent dans le mideast américain.

Se pose la question de savoir si une espèce de tique originaire d'Asie et invasive aux USA (*Haemaphysalis longicornis*) est capable de participer à la transmission de *F. tularensis* ?

Trois espèces de tiques différentes sont nourries sur des souris bactériémiques. Ces espèces sont *Amblyomma americanum*, *Dermacentor variabilis* et *Haemaphysalis longicornis*. Elles sont infectées par repas de sang et la concentration en bactéries dans les tiques est évaluée sur plusieurs semaines.

Les résultats montrent une réplication importante de la bactérie dans *D. variabilis*, dépendante de l'inoculum de départ lors du repas, une moindre réplication chez *A. americanum*, et pas de maintien et de multiplication chez *H. longicornis*, qui n'est vraisemblablement pas un vecteur de *F. tularensis*.

Il semblerait que *F. tularensis* produise chez la tique une protéine ayant une activité chitinase, permettant de dégrader la chitine très présente chez les tiques. Elle en tire ainsi l'énergie nécessaire à sa multiplication.

Conclusion : *Haemaphysalis longicornis* n'a pas de compétence vectorielle pour l'agent de la tularémie.

EXPERIMENTAL TICK INFECTIONS AND COMPARATIVE IN VIVO TRANSMISSION STUDIES CONFIRM THE VECTOR COMPETENCY OF DERMACENTOR RETICULATUS TICKS FOR TICK-BORNE ENCEPHALITIS VIRUS.

Boris Klempa, Slovakia (Biomedical Research Center, Institute Of Virology, Slovak Academy Of Sciences)

Le TBEV est responsable de la TBE. **Il existe trois sous-types du TBEV** : le type Européen, le type Sibérien et le type Far-East.

Ces trois sous-types sont associés à des degrés de sévérité différents. Dans la nature, l'infection se fait majoritairement par « cofeeding » (= transmission de tique à tique quand elles sont fixées près l'une de l'autre pour le repas de sang chez un hôte non virémique, facilitée par la production de molécules immunomodulatrices du sialome de la tique).

Depuis les années 1970, on pense que *Dermacentor* peut transmettre TBEV. Pourquoi s'intéresser spécifiquement à *Dermacentor reticulatus* ? Car il s'agit d'une espèce d'importance médicale reconnue, vectrices de parasites et bactéries (*Babesia* et *Rickettsia*) et dont l'aire de répartition s'étend en Europe.

Des tiques *D. reticulatus* sont donc infectées expérimentalement avec TBEV par microinjection transcoxale. On observe que le virus se réplique intensément chez la tique injectée, de façon particulièrement significative sur la première semaine post injection.

Par la suite, on souhaite voir si *D. reticulatus* infectée par TBEV est capable d'infecter d'autres tiques par cofeeding, en comparant avec *Ixodes ricinus*. En effet, sur un modèle murin, elle est capable d'infecter *Haemaphysalis inermis* (choisie car elle se nourrit très rapidement, en environ 24h). Les résultats montrent une capacité à infecter les tiques environnantes, de façon un peu moins efficace qu'*Ixodes ricinus* mais néanmoins efficace.

CONCLUSION :

Dermacentor reticulatus est un vecteur compétent pour le virus de l'encéphalite à tiques.

Lyme in the Lyme light

Hein Sprong, Netherlands (RIVM) and Joppe Hovius, Netherlands (Amsterdam UMC)

Cette session est dédiée aux sujets controversés dans la société.

ANTIBIOTIC TREATMENT LENGTH AND CLINICAL FEATURES IN EUROPEAN NEUROBORRELIOSIS: TWO VERSUS SIX WEEKS TREATMENT WITH DOXYCYCLINE

Anne Marit Solheim, Norway (Sørlandet Hospital)

Anne Marit Solheim rappelle que les recommandations de l'EFNS (European Federation of Neurological Societies) proposent une durée de traitement de 14 à 21 jours pour les neuroborrélioses (NBL) < ou > 6 mois (Mygland, Eur J neurol.2010).

De même, les recommandations norvégiennes proposent des durées de 14j pour les NBL périphériques, et 14 à 21 pour les NBL du SNC.

Le sujet de la durée de traitement reste controversé (dans la presse, par des témoignages de patients guéris sous des durées prolongées) et les recommandations sont basées sur des avis d'experts essentiellement.

Une analyse des pratiques retrouve que (Lorentzen. J Neurol.2017) :

- 61% des patients sont traités > 14j
- 36% > 21 jours
- 12% > 6 semaines

La durée de traitement est donc interrogée dans cette étude, comparant 2 vs 6 semaines de doxycycline 200mg 1/j dans les NBL (Solheil. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2022).

Il s'agit d'une étude de non-infériorité, randomisée, en double aveugle, multicentrique dans 8 hôpitaux du sud de la Norvège, entre novembre 2015 et janvier 2020. Les patients inclus devaient présenter des symptômes compatibles de NB, sans autre diagnostic, avec pleiocytose et/ou synthèse intrathécale. Les patients étaient suivis à J0, S10, M6 et M12, avec des questionnaires sur les symptômes objectifs, subjectifs, des prélèvements sanguins en LCR. L'objectif principal était l'amélioration clinique du patient évalué à 6 mois, par l'évolution d'un score clinique composite (0 à 64) entre le J0 et M6. La marge de non-infériorité retenue est de 0,5. Les objectifs secondaires étaient le score composite à S10 et M12, la tolérance, le LCR.

121 patients ont été inclus, soit 60 dans chaque bras :

- Bras 2 semaines : 52 patients en ITT, et 52 en per protocole
- Bras 6 semaines : 53 patients en ITT, 51 en per protocole

Caractéristiques à baseline :

*Les patients sont superposables (âge 55/58 ans, majoritairement des hommes (60/53%).

La durée des symptômes avant traitement était de 21 jours en médiane dans les 2 groupes, et de plus de 6 mois pour seulement 1 et 2 patients, dans les bras 2 et 6 semaines. La moitié des patients avaient eu une piqûre de tique dans les 6 mois. Le diagnostic de NBL était certain dans 87% (bras 2 semaines) et 79% (bras 6 semaines).

*Le score composite moyen initial était de 8,8 (bras 2s), et 9,5 (bras 6 s).

Cliniquement : certains patients ne présentaient que des symptômes subjectifs : 10% (bras 2s) et 15% (bras 6s) ; paralysie faciale pour 54 et 45% des patients, radiculite pour 75% et 79% des patients. Aucun patient ne présentait d'atteinte du SNC dans le bras 2 semaines, et 1 seul dans le bras 6 semaines.

*LCR à baseline :

- Eléments nucléés médians : 97 vs 122
- Protéinorachie : 0;99 vs 1g/l
- ≥ 2 bandes oligoclonales : 61% vs 69%
- CXCL13 positifs plus fréquents dans le bras 6 semaines : 78% vs 87%

RESULTATS :

La différence moyenne d'amélioration clinique entre les groupes était de 0,06, IC à 95 % -1,2 à 1,2, p = 0,99 dans la population en ITT, et -0,4, IC à 95 % -1,4 à 0,7, p = 0,51 dans la population per protocole. Cependant, la non-infériorité n'a pas pu être établie. Il n'y a eu aucun échec de traitement ou de différence d'effets secondaires sévères. Pas de différence entre les 2 groupes sur les objectifs secondaires. Les patients recevant de la doxycycline pendant 6 semaines ont signalé un peu plus d'effets secondaires au cours de la semaine 5.

Pas de différence sur les échelles de fatigue et de qualité de vie entre les groupes

LIMITES :

- Le score composite n'est pas un score validé, mais il avait déjà été utilisé lors de l'étude de 2005 comparant doxycycline vs ceftriaxone dans les NBL, et bénéficiait d'un usage clinique par les investigateurs.
- Certains patients (6) avaient une sérologie négative (inclusion très précoce)
- Les NBL les plus sévères ne sont pas représentées

CONCLUSION :

L'oratrice a prudemment avancé que malgré l'absence de non-infériorité démontrée, il n'y avait pas de bénéfice certain à allonger la durée de traitement au-delà de 2 semaines (en excluant les patients ayant une atteinte du CNS ou des symptômes prolongés, peu représentés dans l'étude). Ces conclusions s'appuient sur l'absence de différence significative entre les améliorations cliniques à 6 mois et les résultats des objectifs secondaires (notamment l'absence d'échec et les scores similaires à S10 et M12 vont dans le même sens).

DIAGNOSTIC PARAMETERS OF CELLULAR TESTS FOR LYME BORRELIOSIS IN EUROPE (VICTORY STUDY): A CASE-CONTROL STUDY

Freek van de Schoor, Netherlands (Radboudumc)

L'étude présentée est de bonne qualité méthodologique. Par ailleurs elle a été travaillée avec des représentants de patients pour le choix des examens biologiques à tester.

Rationnel : de nombreux patients arrivent en consultation avec des tests non recommandés, sous prétexte qu'ils seraient de meilleure sensibilité au stade précoce ou qu'ils permettraient de différencier des infections actives ou guéries. Cependant, les études précédentes sur les tests cellulaires présentent des résultats discordants.

Un panel d'analyses biologiques non recommandées mais fréquemment réalisées a été choisi avec les représentants de patients pour être comparés aux sérologies de références (C6ELISA, et STTT).

Inclusions de patients > 18 ans, ayant une borréliose de Lyme confirmée par un médecin selon les critères de l'IDSA et de le ESGBOR, et ayant reçu moins de 7 jours d'antibiothérapie ; le groupe contrôle est issu de la population générale, de > 18 ans, sans symptôme évocateur d'une borréliose de Lyme, non immunodéprimé.

Groupe Lyme n = 298 patients / groupe contrôle n = 229 ; les groupes sont similaires : âge moyen 53 ans, 55% de femmes, surtout des érythèmes migrants n = 245, 11 ACA, 10 arthrites, 4 NBL et 1 atteinte cardiaque ; le délai médian entre la survenue des symptômes et la prise de sang était de 10 jours (et 15,9 jours en moyenne).

RESULTATS :

- Tests recommandés : Sensibilité faible de 28,1 (STTT C6/blot) à 50% (C6ELISA), pour une spécificité de 94,7% et 93%
- Tests non recommandés : la sensibilité est souvent un peu meilleure (sauf pour LTT-MELISA), mais la spécificité est faible à très faible, rendant leur usage dangereux.
 - o LTT-MELISA : Se 30%, Sp 52,6%
 - o ISpot Lyme : Se 54,3%, Sp 31,1%
 - o Spirofin (test cellulaire) : Se 43,1%, Sp 81,9%

La sensibilité et spécificité à S6 et S12 n'ont pas été améliorées.

LIMITES :

- Absence de gold standard, autre que la sérologie
- Sensibilité du test C6ELISA faible dans cette étude, en comparaison avec d'autres études antérieures
- Le contexte de l'étude (surtout EM) est différent du contexte d'utilisation des tests investigués en pratique clinique (plutôt pour des symptômes chroniques) ... une autre étude est en cours pour répondre à cette question.

Les orateurs insistent sur les conséquences d'une faible spécificité, entraînant de nombreux faux positifs et donc source d'erreur. Alors que ces tests sont commercialisés, de tels résultats peuvent

avoir des répercussions notables : anxiété d'avoir un test positif, traitement antibiotique inutile, délai augmenté avant une prise en charge adaptée.

CONCLUSION :

Cette étude bien menée conclut que ces tests sont impropres à l'usage clinique, du fait d'une spécificité inférieure aux tests recommandés.

CHRONIC B. BURGDORFERI SL INFECTION, LESSONS FROM ANIMAL MODELS ?

Monica Embers, USA (Invited speaker, Tulane University)

Cette présentation s'attache dans un premier temps à rappeler les études suggérant une persistance bactérienne :

- Elle rappelle que les rongeurs (pas tous) sont capables d'entretenir *B burgdorferi*, ce qui suggère une prolifération bactérienne en contexte d'immunité minimale de l'hôte afin de ne pas l'éliminer.
- Reprise des résultats de l'étude de Caskey (AAC2015) : étude in vitro de l'efficacité de la doxycycline sur des *Borrelia* en état stationnaire ; il aurait été montré la tolérance complète à l'antibiotique. Les principales limites de cette étude sont les conditions expérimentales mêmes, qui, par définition, induisent le résultat, et donc ne permettent pas de conclure à l'inefficacité des antibiotiques en condition réelle.
- Capacité de *Borrelia* à survivre dans les tiques, en l'absence de réplication ; les mécanismes d'interaction bactérie/vecteur ne sont pas développés dans son introduction.
- Etude de Hodzic, Plos one 2014 : méthode de xénodiagnostic montrant la résurgence de spirochètes au sein de tiques qui se nourrissent sur des souris infectées puis traitées par ATB, 12 mois après le traitement

Elle présente ensuite des résultats (non publiés) sur un modèle de macaques (n=10), infectés par *Borrelia burgdorferi*, puis traités (n=5) ou non (n=5) par doxycycline pendant 28 jours; des tests en xénodiagnostic à distance sont réalisés 3 mois plus tard, avant l'autopsie des singes. Des analyses PCR et en immunofluorescence (IFI) sont réalisées sur les tissus et les tiques.

Un seul macaque aurait présenté une symptomatologie d'érythème migrant, les autres seraient asymptomatiques. Tous sauf 1 présentaient une séroconversion. En xénodiagnostic, des PCR et IFI *Borrelia* seraient revenues positives sur quelques tiques. L'ensemble des cultures de tissus sont négatives, y compris sur les prélèvements de tissus de macaques non traités par ATB, alors même que des PCR et IFI seraient positives sur certains tissus. Une réponse inflammatoire modérée est décrite sur certains tissus.

Elle conclut à la persistance de *B burgdorferi* dans les tissus, sous forme métaboliquement active. Lors de la discussion, des arguments sont apportés, qui remettent en cause la conclusion, autant sur la persistance que la viabilité des *Borrelia* :

- Les techniques d'immuno-fluorescence pour rechercher des spirochètes sont peu efficaces, et entraînent des faux positifs.
- L'absence de symptômes des singes est en faveur d'une guérison.
- La PCR ne permet pas de conclure à la viabilité de *Borrelia* (donnée démontrée dans d'autres études), d'autant que toutes les cultures sont négatives dans cette étude.
- La négativité des cultures serait plutôt un argument contre la viabilité des *Borrelia*, étant donné qu'il est clairement démontré que lors d'infections chroniques non traitées (notamment des acrodermatites chroniques atrophiantes), les biopsies de peau permettent la mise en culture de *Borrelia*.

Wednesday 7 sept 2022

Diagnosics

Chair: Benoit Jaulhac, France (University of Strassbourg)

DIAGNOSIS OF LYME DISEASES AND OTHER TBD'S: LIMITATIONS OF CURRENT TESTS

Volker Fingerle, Germany (Invited speaker, Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit)

Cette intervention refait un tour d'horizon des tests actuellement disponibles pour différentes maladies vectorielles liées aux tiques. Notre orateur rappelle qu'aucun test n'est actuellement suffisant pour assoir un diagnostic, qui repose sur une triade épidémiologique, clinique et biologique.

Quel serait le test optimal ?

- Détection de toutes les MVT
- Capacité de distinguer phase précoce/tardive
- Orientation sur le traitement et suivi de l'efficacité du traitement
- Standardisé
- Facile à réaliser
- Facile à interpréter

Encéphalite à tique : TBE

- Sérologie : les anticorps apparaissent à la fin de la 1^{ère} semaine, IgG et IgM.
 - o Fenêtre sérologique de 7-10 jours
 - o Excellente sensibilité et spécificité (>98%) lorsqu'elle est réalisée à la phase neurologique ; peut être prise en défaut lors de la phase initiale pseudo grippale.
 - o Réaction croisée avec d'autres flavivirus
- PCR : peu utile en clinique courante ; elle peut être positive la 1^{ère} semaine de la maladie (qui est la phase aspécifique, pseudo grippale)

Neoerlichia mikurensis :

Rappel du tableau pseudo grippal, aspécifique ; du tropisme vasculaire (notamment des thromboses, Hoper 2021) ; des signes aspécifiques peuvent persister au décours de l'infection (Grankust CID 2014)

- Biologie standard : CRP souvent augmentée, leucocytose et anémie
- PCR : bonne sensibilité sur sang et moelle
- La culture est difficile, réservée à la recherche ; il n'y a pas de diagnostic sérologique.

Anaplasme granuloctytaire humaine :

Les cas en Europe sont très rares, alors que plus de 5000/an aux USA. Les symptômes sont le plus souvent aspécifiques, avec Sd fébrile.

- Biologie standard : leucopénie, thrombopénie, élévation des transaminases et de la CRP
Aucun de ces signes biologiques n'est obligatoire
- PCR sur sang, avec sensibilité > 90%
- Sérologie par IFI ou ELISA. La sensibilité est faible à la phase aigüe et ne permet qu'un diagnostic rétrospectif par mise en évidence d'une séroconversion ; réaction croisée avec ehrlichiose
- Culture uniquement en milieu spécialisé, avec un délai > 1 semaine.

Borréliose de Lyme :

Il a été bien démontré que la séroprévalence du Lyme augmente avec l'âge dans plusieurs populations européennes ; elle atteint > 25% après 70 ans en Allemagne.

Etant donné les limites des tests actuels, leur indication doit être bien posée sur des suspicions cliniques (définition consensuelle – Stanek CMI 2010).

- **Culture** : gold standard, mais elle est difficile et longue... des faux positifs sont décrits
- **PCR** :
 - On sait que des PCR positives peuvent persister longtemps, y compris après un traitement ATB.
 - Pas de standardisation de la procédure (extraction, gène cible, condition d'acheminement...)
 - La sensibilité est globalement faible : de 50 à 80% dans la peau, 10 à 30% dans LCR, et 50 à 70% dans le liquide synovial
 - La spécificité est importante... mais attention à des contaminations possibles
 - Notre orateur recommande de ne pas faire reposer le diagnostic sur la seule PCR
- **Sérologie** :
 - Actuellement test de 3^{ème} génération, avec des antigènes recombinants ou natifs bien définis (spécifique de B burgdorferi). Les concentrations optimales des antigènes sont définies. Des combinaisons d'antigènes issus de différentes espèces et souches.
 - De nombreuses conditions de faux positifs : infections (syphilis, leptospirose, pinta, fièvre récurrente incluant B burgdorferi, anaplasmose, EBV, CMV, VZV, parvovirus B19, parfois lors d'endocardite, gingivite ulcéreuse ou périodontite), auto immunité (PR, LED, SEP), fibromyalgie, vaccination (Lymerixx, peut-être covid avec Moderna (expérience personnelle de l'orateur), grossesse
 - Tests en 2 temps : réaliser les 2 temps systématiquement augmente le risque de faux + ; la réalisation d'un immunoblot après un ELISA négatif ne se conçoit que lors d'infection suspectée très récente.
 - Que penser des IgM ? peu spécifique, mais aurait l'avantage de détecter mieux des infections précoces et donc à éviter. La présence d'IgM seule ne doit pas faire porter le diagnostic de borréliose de Lyme, d'autant que la sérologie n'est pas recommandée au stade d'érythème migrant précoce. La bande IgG VlsE apparaît aussi précocement que les IgM
 - Intérêt de l'immunoblot : apporte des renseignements sur l'immunité et la durée d'évolution indirectement. Bandes précoces : opsC, p41, VlsE / bandes tardives : p83, p10, p58, p39, p17

DEVELOPMENT OF A NEW DIAGNOSTIC TEST FOR LYME BORRELIOSIS BASED ON ANTIGENS DISCOVERED BY SCREENING A WHOLE PROTEOME MICROARRAY

Abhijeet Nayak, The Netherlands (Amsterdam UMC)

Résultats non publiés, en cours d'analyse.

La recherche de nouveaux antigènes à visée diagnostique est activement en cours.

De nouveaux antigènes ont été récemment identifiés avec une sensibilité de plus de 90% et une spécificité de plus de 97%, notamment dans les phases précoces de la maladie.

De nombreuses recherches pour identifier des biomarqueurs d'avenir, pour différencier une infection active d'une infection guérie sont aussi en cours. Les premiers résultats semblent très encourageants avec des performances qui seraient meilleures que les tests sérologiques actuels. Des sérologies plus performantes pourraient voir le jour dans les années à venir.

A NOVEL LABORATORY APPROACH TO DISCRIMINATE ACTIVE LYME BORRELIOSIS FROM NON-LYME INDIVIDUALS IN ADDITION TO ANTI-BORRELIA SEROSTATUS

Ivar Tjernberg, Sweden (Region Kalmar County and Linköping University)

INTRODUCTION :

Séroprévalence de la borréliose de Lyme en Europe : 10-21% (Dong et al 2022).

Prévalence plus importante chez les personnes âgées, environ 40% (Johansson APMIS 2017)

OBJECTIF DE L'ETUDE : utiliser des technologies multiplex pour le diagnostic d'une BL active et inactive.

MÉTHODES :

52 patients inclus (41 neuroborrélioses, 4 EM et 7 arthrites de Lyme)

Contrôles, 2 groupes : donneurs de sang avec une sérologie de Lyme négative d'une part et avec une sérologie positive d'autre part

Test protéomique + test sérologique + PCR

RÉSULTATS :

6 protéines identifiées d'intérêt pour le diagnostic de BL :

- PPP1R9B diminution
- PRDX5 augmentation
- ITM2A diminution
- EIF4G1 diminution
- DDX58 augmentation
- ITGB6 diminution

Références : uniprot.org

Sensibilité et spécificité autour de 85%.

DISCUSSION/CONCLUSION :

- Une seule étude
- Peu de patients
- Modèle à valider par d'autres études pour vérifier la reproductibilité des résultats.
- La question de l'application en routine se pose aussi.
- Etude prometteuse dont les résultats et les applications cliniques restent à préciser dans le futur.

Preventive measures against tick-borne diseases
Chair: Lars Eisen, USA (Centers for Disease Control and Prevention)

Lars Eisen a introduit cette session en rappelant les données de la science sur les répulsifs cutanés et vestimentaires ainsi que les données sur les approches intégrées dans la lutte contre les tiques. La conclusion est que des études plus ciblées sont nécessaires pour démontrer l'efficacité de différentes approches déjà connues qui restent à optimiser et de nouvelles approches en cours d'études. La sensibilisation des pouvoirs publics semble aussi essentielle pour mener des campagnes de prévention et améliorer la connaissance de la population générale sur la prévention des piqûres de tiques et de la borréliose de Lyme.

A SMARTPHONE APP TO BETTER UNDERSTAND HUMAN BEHAVIOR AND TICK ENCOUNTERS: THE TICK APP AN EVOLVING TOOL

Gebbienna Bron, United States (University of Wisconsin - Madison)

INTRODUCTION :

Tick App: objectif de mieux comprendre les comportements humains liés à l'exposition aux tiques
Le triangle relationnel : exposition aux tiques, activités humaines et prévention (les deux derniers axes étant les 2 sur lesquels on peut changer les comportements humains).

MÉTHODES :

- GPS avec le téléphone
- Image de tique pour pouvoir vérifier qu'il s'agisse bien d'une tique
- Report de piqûre en temps réel
- "Daily log": activités pratiquées, prévention, nombre de tiques retrouvées.

RÉSULTATS 1 :

- 17 435 personnes incluses dont 5243 participants régulièrement actifs.
- Les personnes du Midwest appliquaient mieux les mesures de prévention que celles du Nord Est.
- Les mesures les mieux appliquées : inspection à la recherche de tiques (environ 80%), utilisation de répulsifs (environ 60%), port de vêtements adaptés (environ 50%).

Hypothèses suite à ces premiers résultats : la répétition fréquente des messages permettra d'améliorer l'application des mesures de prévention.

Donc modification de l'application avec insertion de rappel dans l'application : "See you can do it! Check for ticks!").

RÉSULTATS 2 :

Augmentation de la fréquence de l'inspection à la recherche de tiques, de la douche, de l'usage de répulsifs suite aux messages répétés.

CONCLUSION :

- Les résultats sont disponibles sur le site internet de Tick App.
- D'autres résultats seront bientôt disponibles sur la répercussion du COVID sur les expositions aux tiques : Fernandez et al. 2022
- Cette application permet de mieux cibler les personnes les plus à risque et de mieux cibler les mesures insuffisamment comprises ou appliquées afin d'adapter les messages de prévention.
- Développement de l'application en plusieurs langues, notamment en espagnol.

DEVELOPMENT OF A MULTIVALENT LYME BORRELIOSIS VACCINE CANDIDATE: RESULTS FROM A PHASE 2 SAFETY & IMMUNOGENICITY STUDY IN AN ADULT AND PEDIATRIC STUDY POPULATION

Nicole Bézay, Austria (Valneva)

INTRODUCTION :

Il n'existe pas à ce jour de vaccin contre la borréliose de Lyme.

Cela fait partie d'un besoin médical majeur pour l'Europe et les USA, ce d'autant qu'il existe des répercussions économiques importantes de cette pathologie.

Par le passé, le candidat vaccin VLA15 (3 protéines lipidiques) et les vaccins à base de OspA ont déjà montré leur efficacité.

Donc proposition de développer un vaccin VLA15 OspA, basé sur la fusion des protéines ST1/2.

A ce jour, la phase 1 (de 2017 à 2019) est terminée et la phase 2 (2019-2022) en train de se terminer. La phase 3 a été débutée en 2022.

RÉSULTATS :

Les résultats de la phase 1 : vaccin sûr et immunisant chez des personnes saines âgées de 18 à 39 ans, sur un schéma M0, M1, M2 et rappel à M12-15.

Les résultats de la phase 2 :

* Les meilleures doses et schéma sont :

- Dose 180microgrammes
- Schéma : M 0-2-6

* Vérification de l'immunogénicité :

- Injection de sérum vacciné d'humains à des souris, puis application de tiques infectées sur les souris 1 semaine après, et prélèvement de sérum et d'organes des souris à 5 semaines
- Aucune souris n'a développée de borréliose de Lyme suggérant une efficacité vaccinale chez la souris.

* Volontaires sains de 5 à 65 ans

3 cohortes d'âges différents : 18-65 ans (100 personnes), 12-17 ans (50 personnes), 5-11 ans (50 personnes)

- Bonne tolérance du vaccin dans tous les groupes de patients. Principaux effets secondaires : douleur au point d'injection, courbatures, érythème au point d'injection, céphalées, fatigue, arthralgies, polymyalgies.
- Meilleure efficacité de 3 doses comparée à 2 doses
- Meilleure réponse immune chez les enfants et adolescents avec titre d'anticorps plus important.

CONCLUSION :

- Résultats très encourageants
- La question principale sera de savoir si ce vaccin est efficace dans le temps, le nombre de rappels qui seront nécessaires et de savoir qui sera le public ciblé (personnes à haut risque ?)
- Les données sur la dose de rappel sont en attente.
- La phase 3 a débuté aux USA et en Europe et est en cours. Les premiers résultats seront disponibles d'ici plusieurs mois...

Nous terminons ces chroniques de l'ICLB 2022 !

Ces 3 jours de congrès ont été très intéressants et il est réjouissant de voir que la recherche est active, notamment sur les questions du diagnostic de la maladie de Lyme et sur la compréhension des mécanismes physiopathologiques des manifestations post infectieuses.

Les questionnements des patients, des médecins sur la validité des tests, la persistance ou non de Borrelia et les durées de traitements ont été explorés et ont fait l'objet de présentations et discussions pertinentes !

Enfin, il nous semble important de souligner la mise en avant du travail de qualité réalisé avec les patients et leurs représentants.

Nous remercions les contributeurs à ces chroniques : Dr Pauline Arias, Dr Solène Patrat-Delon, Dr Alice Raffetin, Dr Jacques Sevestre, Mme Halima Campeaux et Mme Delphine Martineau.

A bientôt pour de nouvelles sessions sur les tiques et maladies liées aux tiques !