

# Traitement de la borréliose de Lyme

PD Dr. med. Walter Berghoff

# Antibiothérapie de la borréliose de Lyme

## Handicaps

Résistance de l'agent causal

(congénital, acquis)

Résidence de borrelia Burgdorferi

- intracellulaire
- SNC (système nerveux central)
- compartiments peu irrigués par le sang

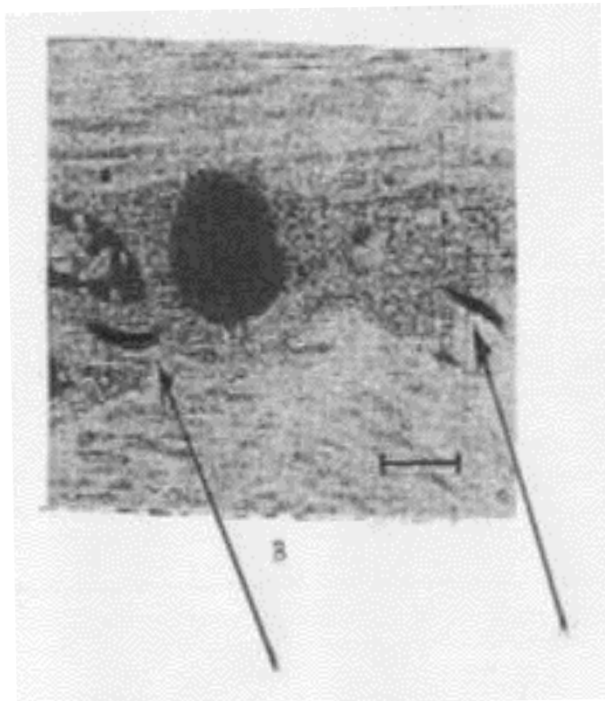
Formes kystiques

(et autres pléomorphismes)

Biofilms

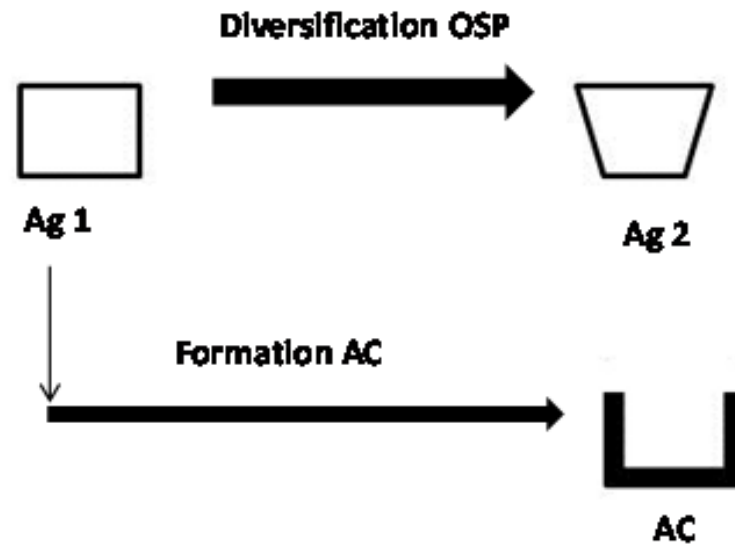


**bB entre des fibres  
de collagène**



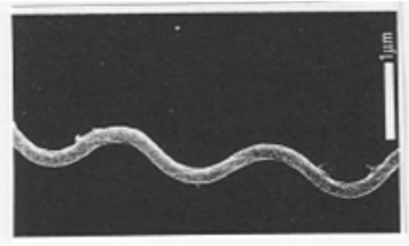
**bB dans un fibroblaste**

## Diversification OSP

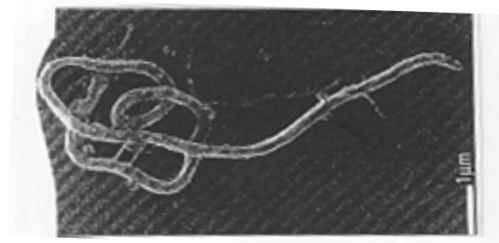


Antigène(Ag 1) induit la formation d'AC, Ag 1 mute en Ag 2 (diversification) et n'est pas attaqué par les AC non encore modifiés.

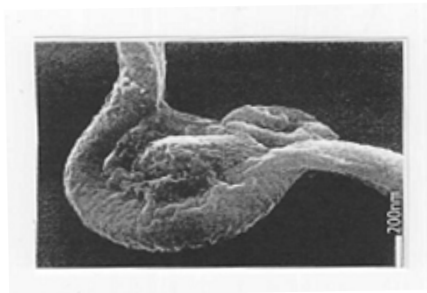
## Morphologie de borrelia Burgdorferi (bB) et sa mutation induite par influence d'antibiotiques (Preac-Mursic *et al.*, 1996)



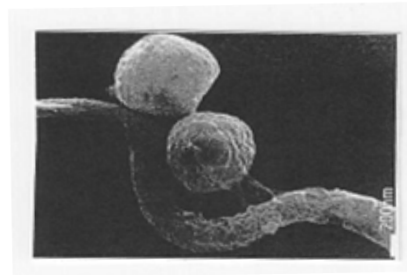
Forme spiralée normale



Formes étirées avec  
mobilité réduite

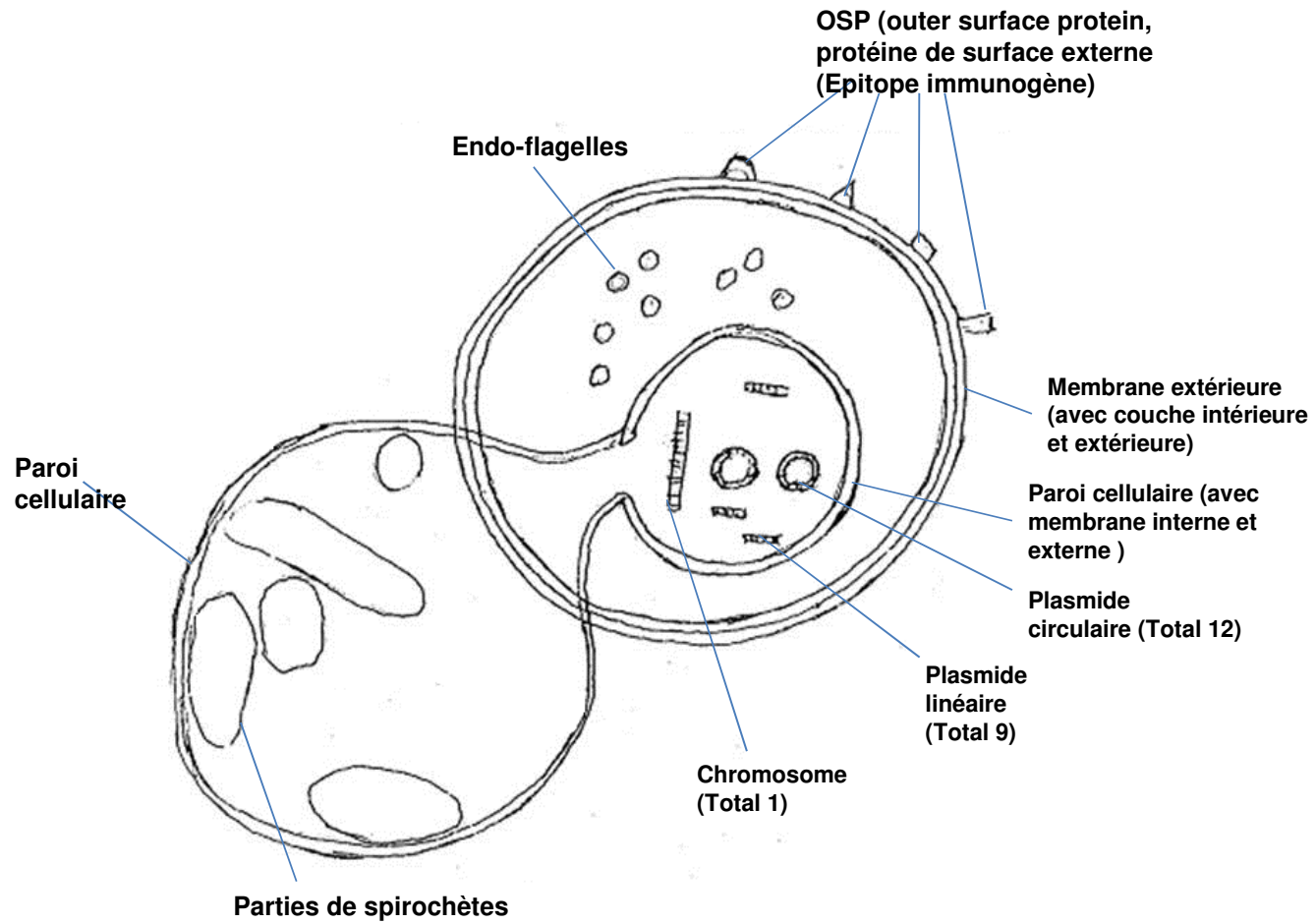


Corps sphéroïde  
(phase précocose  
de formation)



Corps sphéroïde enrobé par des  
parties extrudées de la membrane  
cellulaire

Forme kystique recouverte de parties de paroi cellulaire,  
À l'intérieur du kyste: des parties de spirochètes



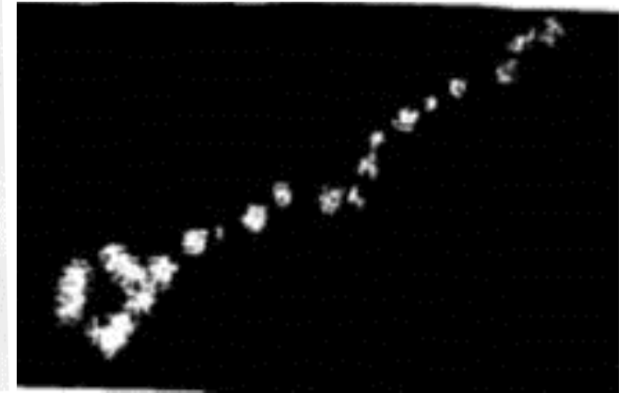
# Morphologie de borrelia Burgdorferi (bB) et sa mutation induite par influence d'antibiotiques (Kersten *et al.*, 1995)



**Forme  
kystique  
avec  
composants  
de bB**



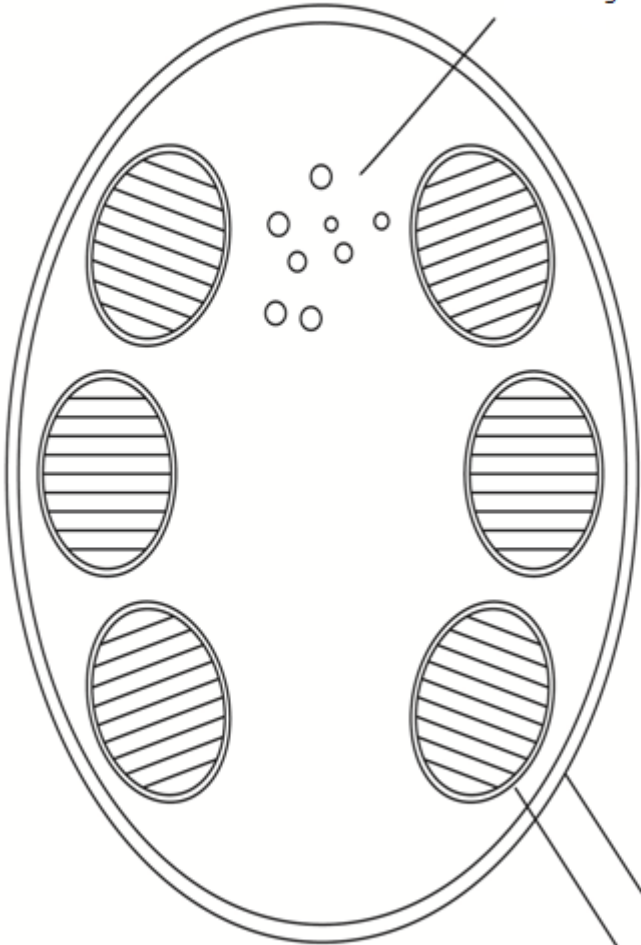
**Formes  
kystiques près  
de bB**



**Formes granulaires  
(issues de  
spirochètes (bB))**

**Corps sphériques  
(coupe transversable)**

Endo-flagelles

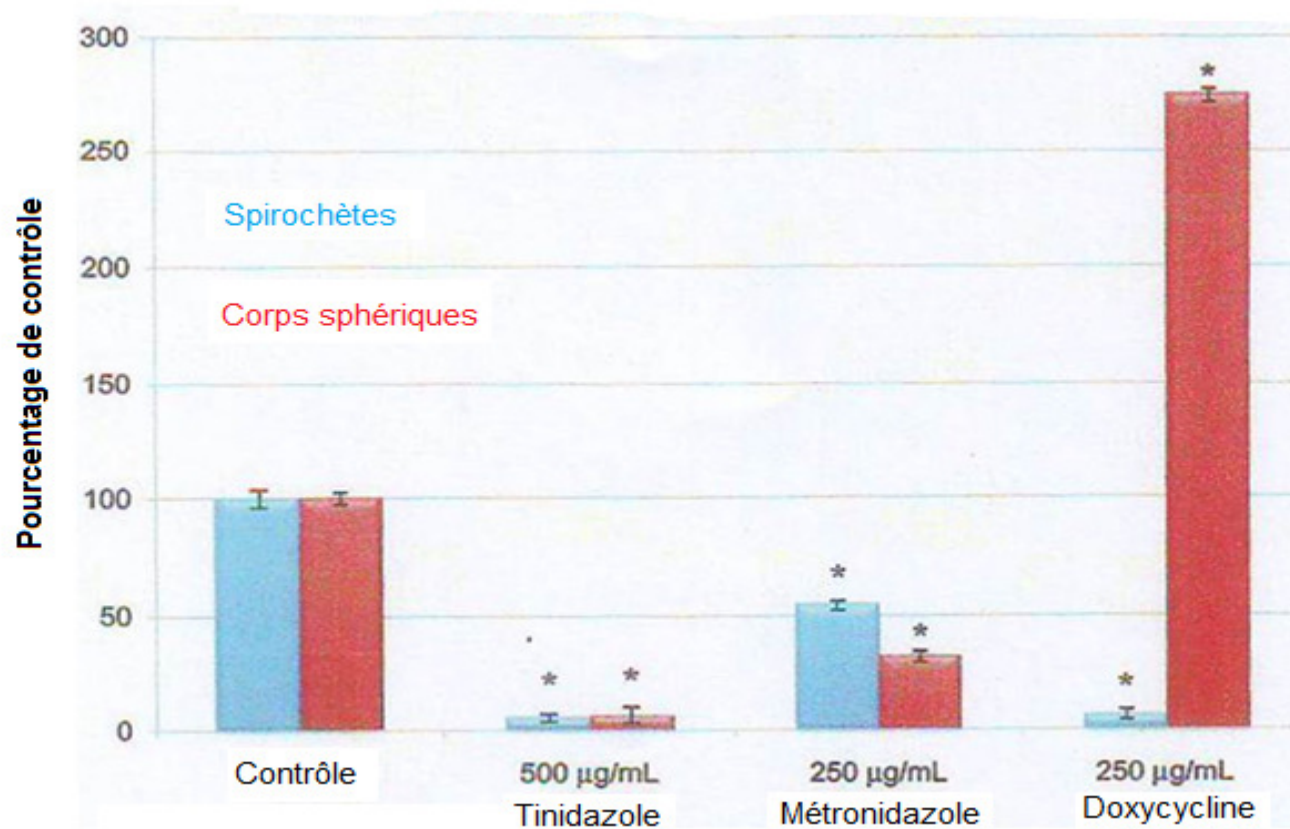


Membrane extérieure

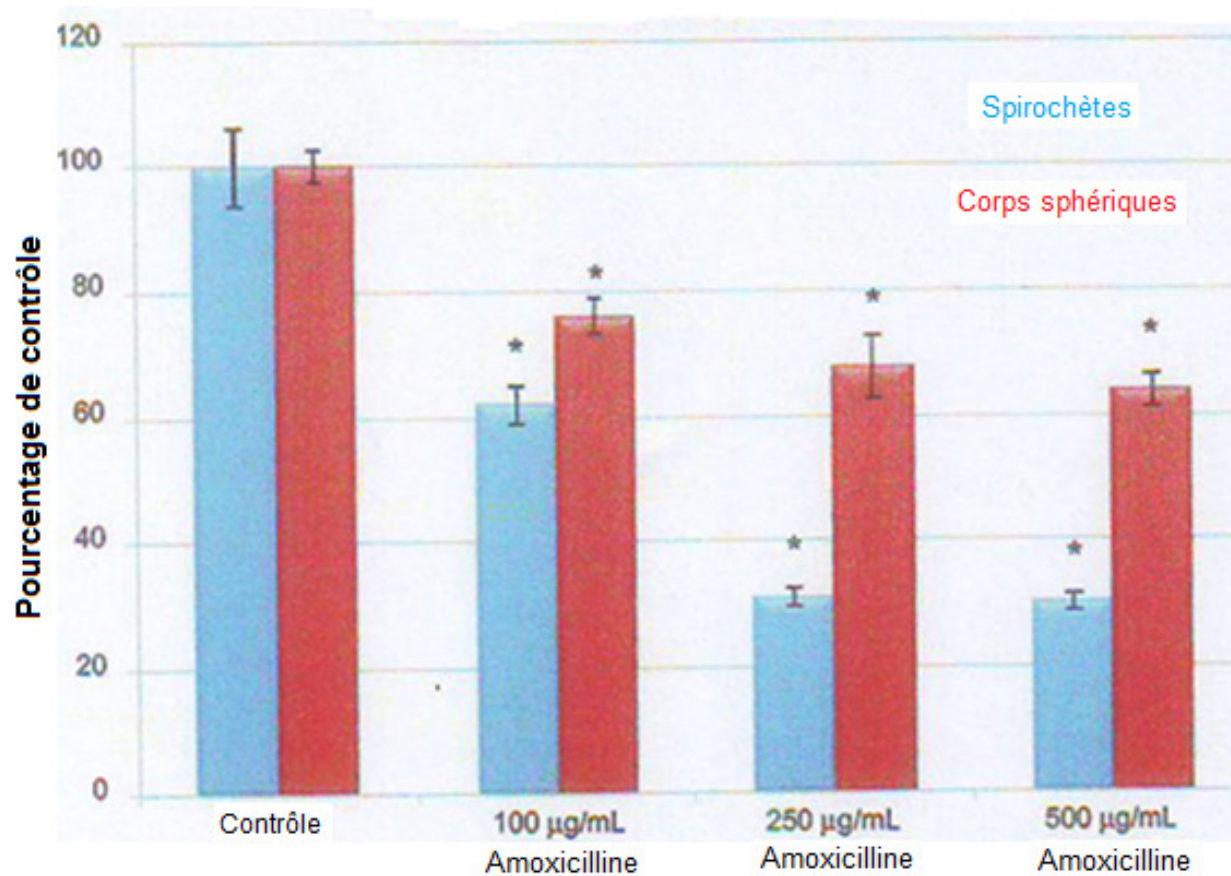
Cylindre protoplasmique



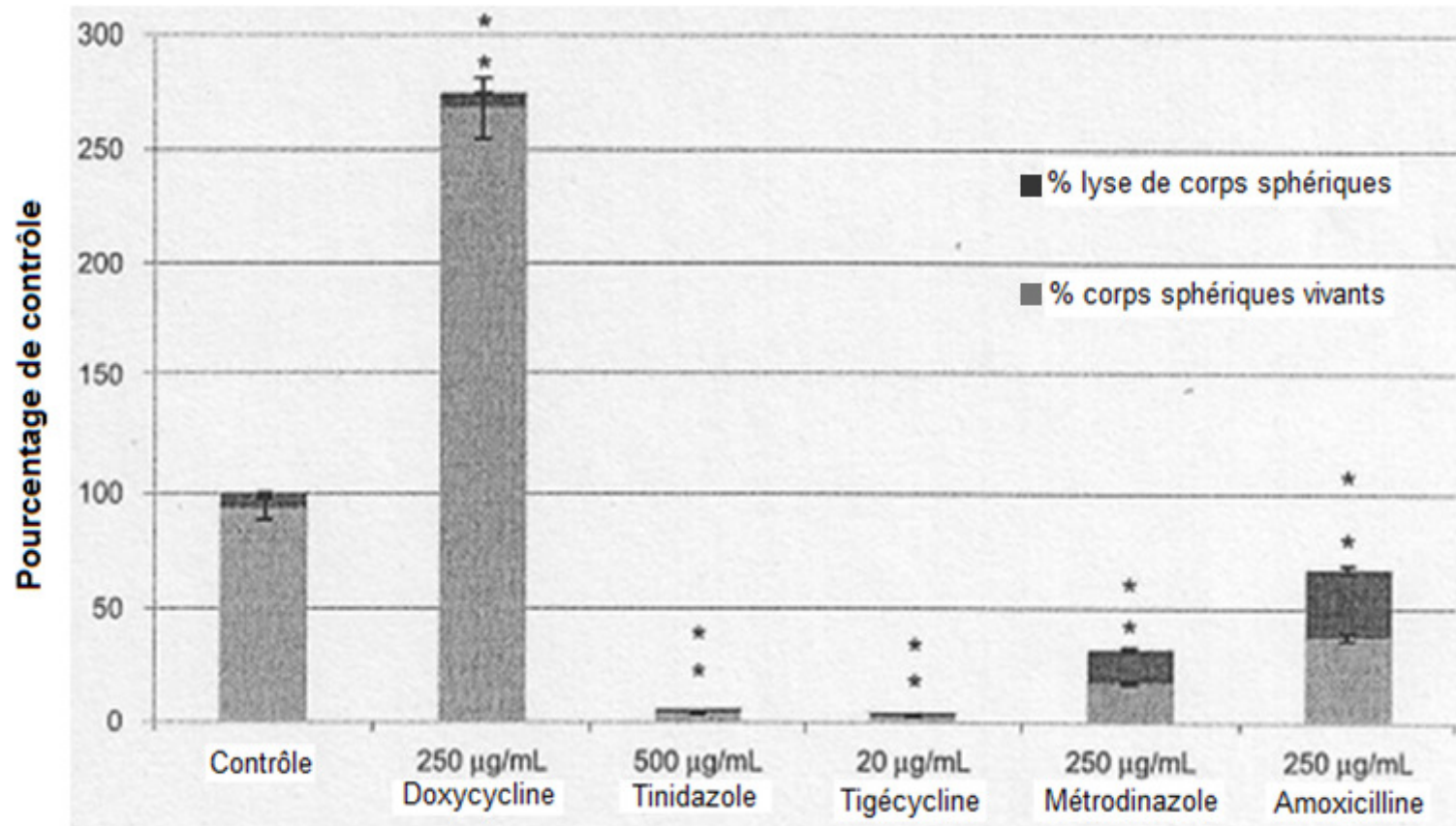
## Quantité de spirochètes (bB) et de formes kystiques sous antibiothérapie in vitro (Sapi *et al.*, 2011)



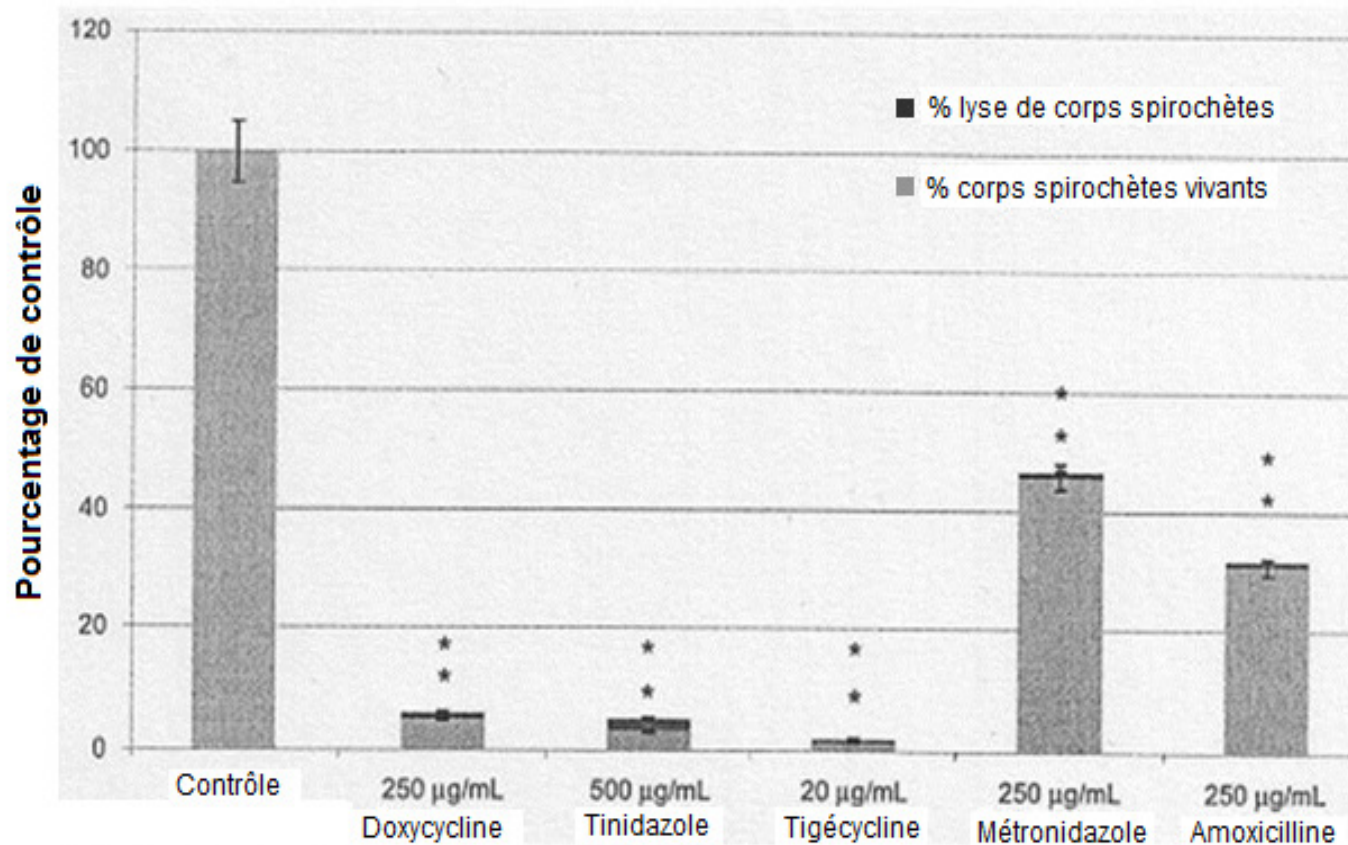
## Quantité de spirochètes (bB) et de formes kystiques sous influence d'amoxicilline dans différentes doses in vitro (Sapi *et al.*, 2011)



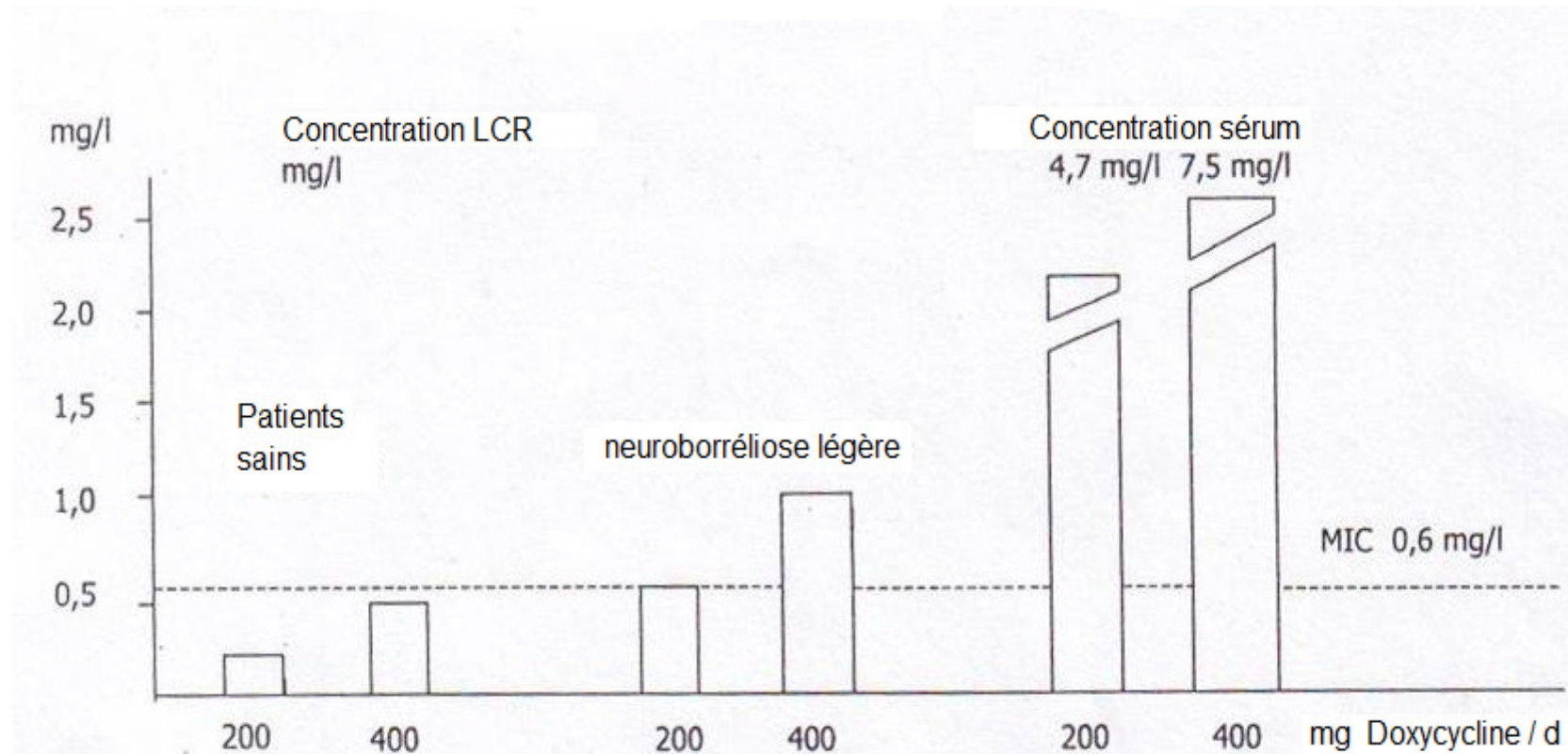
## Efficacité de différents antibiotiques sur formes kystiques de bB in vitro (Sapi *et al.*, 2011)



## Efficacité de différents antibiotiques sur les formes spiralées de borrelia (bB) in vitro (Sapi *et al.*, 2011)



## Concentration de doxycycline dans le LCR et le sérum (dosage respectivement 200 et 400 mg)



Concentration de doxycycline dans le LCR respectivement chez des sujets sains et des patients atteint de neuroborréliose légère ainsi que la concentration sanguine après application de 200 à 400 mg de doxycycline par jour et sur plus de 5-8 jours.



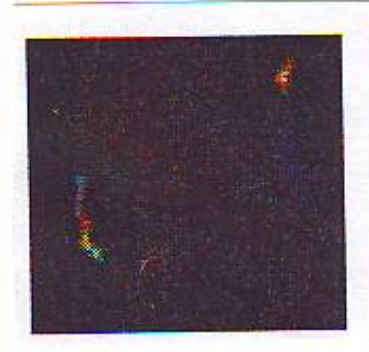
**Borrélia afzelii, Recouvrement du TCC (Complexe Terminal du Complément) syn. MAC (membrane attack complex) Kraiczy, 2004**



**Preuve de connexion des borrelies aux régulateurs du complément (FHL-1/ Reconnectin, facteur H) Kraiczy, 2004**



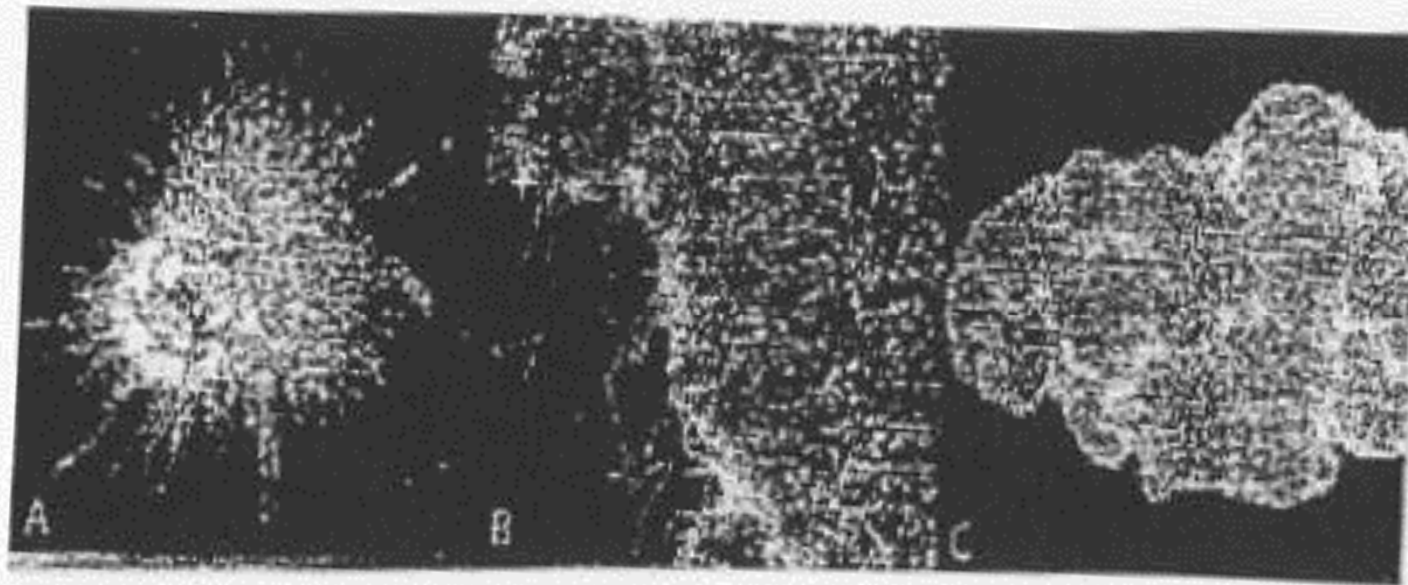
FHL-1/Reconnectin



FACTEUR H



## Développement de biofilm de borrelia Burgdorferi (Sapi *et al.*, 2012)

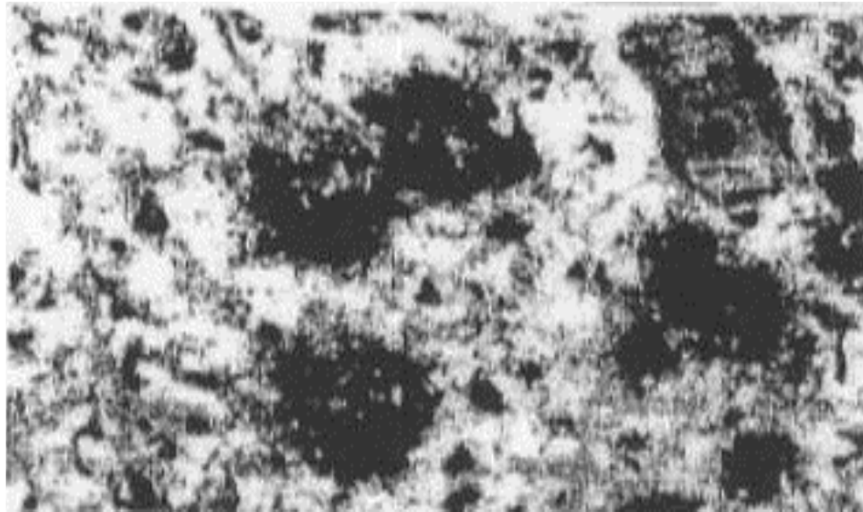


0-2 jours

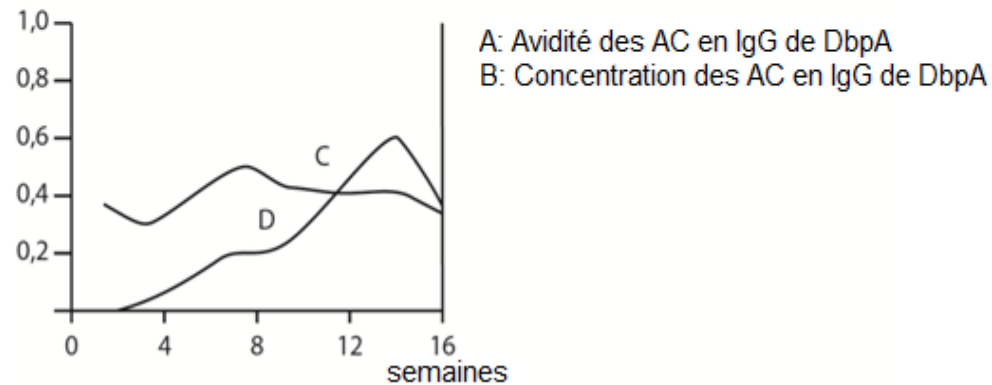
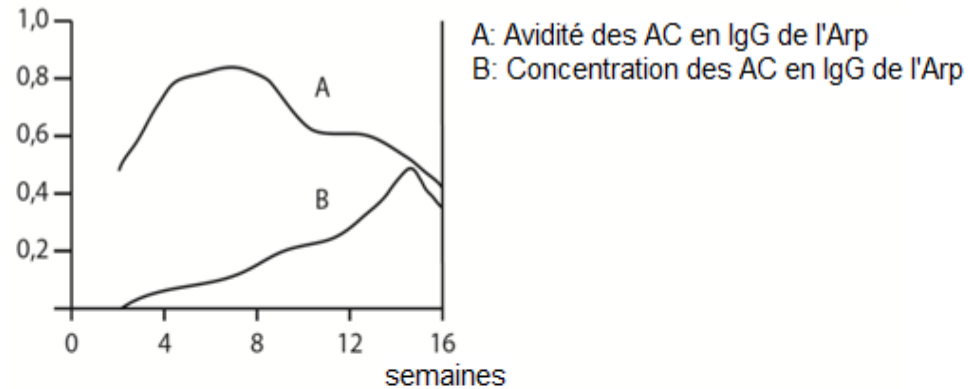
3-6 jours

7-21 jours

**Colonies de bB dans le parenchyme cérébral  
(M. Alzheimer, autopsie) (Miklossy *et al.*, 2004)**



## Avidité de l'AC (anticorps) en IgG de Arp



Arp = arthritis related protein  
Protéine liée à l'arthrite  
(Antigène prototypique de bB)

Formation d'AC Arp dépendant  
des cellules CD4-T

Formation d'AC DbpA non dépendant  
des cellules CD4-T

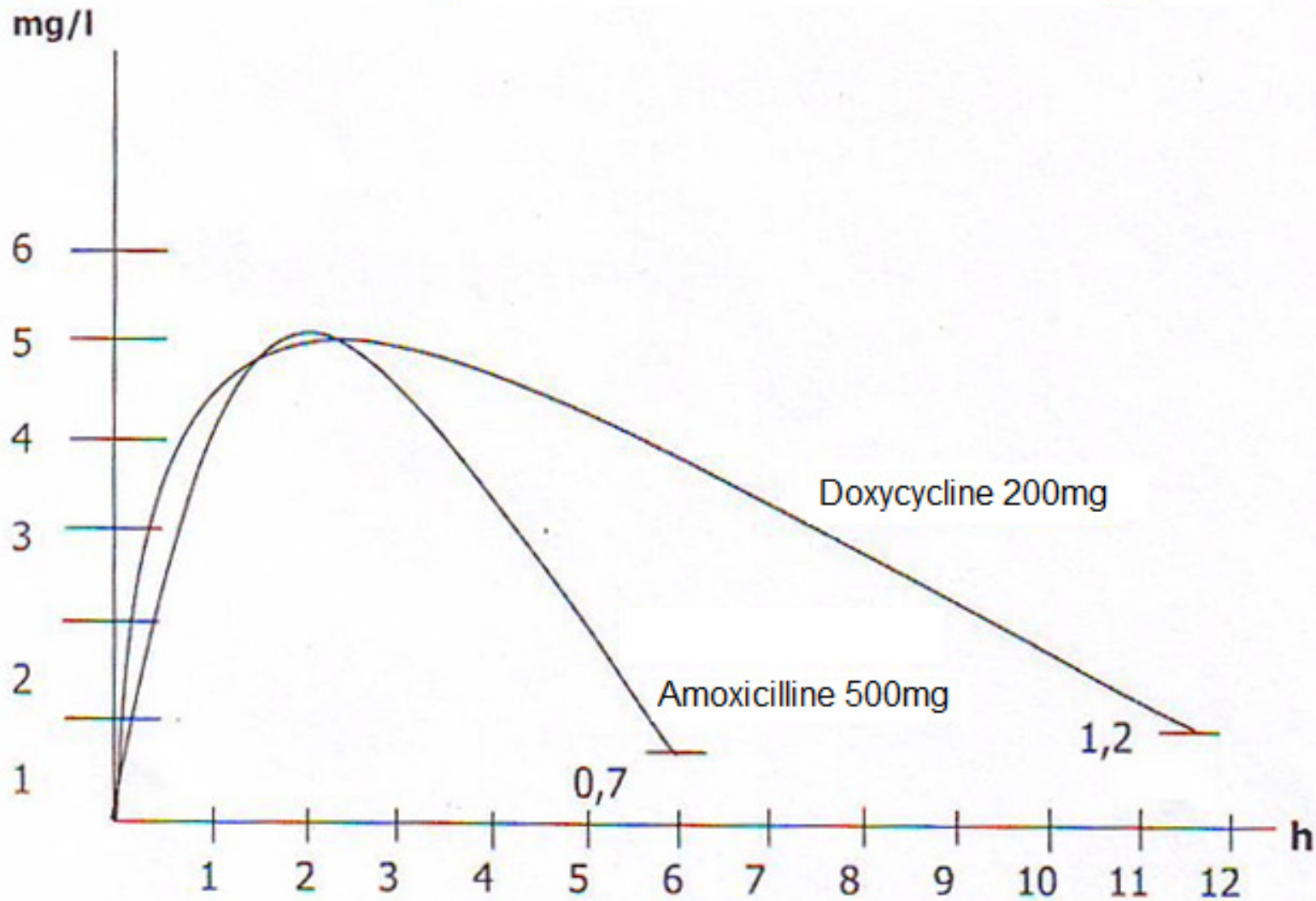
Fig. X  
Atteinte de la fonction des cellules CD4-T  
par *Borrelia burgdorferi* (Bb), perceptible par  
l'avidité dégressive des AC en IgG des Arp

## Hiérarchie des antibiotiques lors de traitement de borréliose de Lyme, classés par efficacité

**Les chiffres en gras signalent des problèmes lors de  
concentration tissulaire thérapeutique**

<u>Antibiotique</u>	<u>CMI</u> mg/dl	<u>CMI</u> Valeur max	<u>Taux sérique</u> mg/dl	<u>dose appliquée/Latence</u> entre prise abx et calcul taux sérique
Céftriaxone	0,06		56	1g / 4h
Céfotaxime	0,12		1,1	1g / 4h
Azithromycine	0,04		0,4	0,5 g / 12 h
Clarithromycine	0,04		0,5	0,25 g / 5h
Erythromycine	0,05	0,25		
Roxithromycine	0,02	0,25	6,0	0,15 g / 10 h
Augmentin	0,12		<b>0,1</b>	0,5 g / 6 h
Imipénème	0,12		20	0,5 g / 1 h
Minocycline	0,13		1,5	0,2 g / 15 h
Mezlocilline	0,5		4,4	2 g / 4 h
Amoxicilline	0,5	3,2	<b>0,6</b>	0,5 g / 6h
Doxycycline	0,6	4,0	<b>1-2</b>	0,2 g / 24 h
Tétracycline	0,8	3,2	<b>2,5-4,7</b>	0,2 g / 6 h – 5-8 jours
Céfuroxime	1,0	2,0	<b>2</b>	0,5 g / 4 h
Pénicilline	1,0	4,0	<b>5</b>	1 Mil. E / 2 h

### Concentration sérique résultant de l'amoxicilline et de la doxycycline



# Groupes d'antibiotiques pour le traitement de la borréliose de Lyme

Béta-lactamines

Tétracyclines

Macrolides

Inhibiteur de la gyrase (Fluoro(quinolones))

Nitroimidazole

Tigécycline\*

Seule une partie des substances des groupes d'antibiotiques est efficace contre borrelia Burgdorferi

\* Pas de retour d'expériences cliniques

# Antibio-thérapie de la borréliose de Lyme

## Caractéristiques d'efficacité de différents antibiotiques

<b>Haute concentration tissulaire</b>	<b>efficacité intracellulaire</b>	<b>efficacité dans SNC</b>	<b>efficace sur formes kystiques</b>	<b>efficace sur biofilm</b>
Bétalactame	Minocycline	Bétalactame	Tinidazole	Tinidazole
(Ceftriaxone Céfotaxime Carbapénème Piperacilline Mezlocilline)	Azithromycine Clarithromycine Télithromycine	Minocycline Azithromycine	Métronidazole  Hydroxychloroquine	Métroni- dazole (POA)* (Otoba)* (Sera- pepti- dase)
Tigégycline	Tigécycline	Tigécycline		

Phytothérapeuthique:

\*POA = Oxindol pentacyclique alcaloïde (*Uncaria tomentosa*)

\*\*Otoba (*Otoba parvifolia*)

# Antibiotiques efficaces contre borréliose de Lyme (1)

Antibiotique	efficace intra-cellulaire	atteint barrière meningée (efficace dans SNC)	efficace sur formes kystiques	efficace sur bio-	Demi-vie plasmatique
<b>film</b>					
<b>Bêta-lactamines</b>					
Céftriaxone	-	(+)*	-	-	8 h
Céfotaxime	-	(+)*	-	-	1 h
Céfuroxime-Axetil	-	-	-	-	1 h
(Benzyl-Penicilline)					
(Pénicilline-G)	-	+	-	-	40mn
(Benzylpénicilline)					
(Benzathine)	-	+	-	-	3 jours
(Phénoxy-méthyl- pénicilline)	-	-	-	-	30 mn
Amoxicilline	-	-	-	-	1 h
Imipénem	-	(+) (5%)	-	-	1 h
Mezlocilline	-	(+)*	-	-	1 h
Ertapénème	-	(+)*	-	-	5 h
Méropénème	-	(+)*	-	-	1 h
Pipéracilline	-	(+)*	-	-	45 mn
<b>Tétracyclines</b>					
Doxycycline	+	(+) 14%	-	-	15 h
Minocycline	+	+ 40%	-	-	15 h



# Antibiotiques efficaces contre borréliose de Lyme (2)

Antibiotiques	efficacité intra cellulaire	atteint barrière menagée (efficace dans LCR)	efficace sur formes kystiques	efficace sur biofilm	Demi-vie plasmatique
<b>Macrolides</b>					
Clarithromycine	+	- (2-5%)	-	-	4 h
Azithromycine	+	+*	-	-	68 h
					(demi-vie tissulaire)
Télithromycine	+	-	-	-	2-3 h
(Roxithromycine n. Gasser (3))	+	-	-	-	10 h
<b>Inhibiteurs de la gyrase</b>					
Gémifloxacine	+	+ (20%)	-	-	>12 h
<b>Tinidazole</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>10 h</b>
<b>Métronidazole</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>7 h</b>
<b>Hydroxychloroquine</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>-</b>	<b>30-60 jours</b> (demi-vie tissulaire)
<b>Tigécycline</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>42 h</b>

\* concentration dans le SNC, non vérifiable dans le LCR

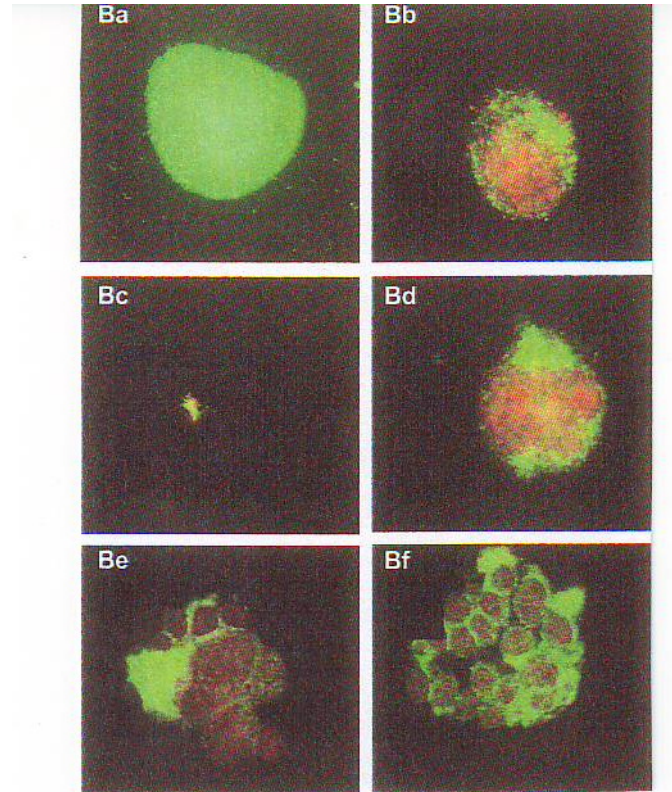
**Les biofilms sont attaquables par**

**Tinidazole  
Métronidazole**

**(POA, Otoba)**

**(n. Sapi 2010)**

## Biofilm sous traitement antibiotique



Ba  
Bb  
Bc

Contrôle  
Doxycycline  
Tinidazole

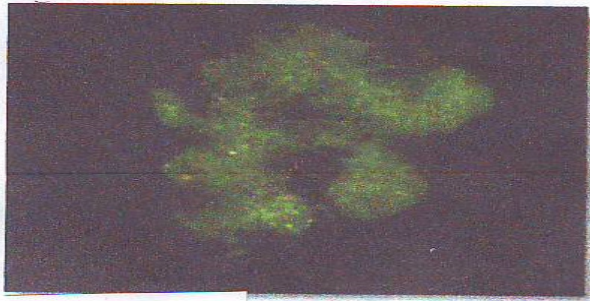
Bd  
Be  
Bf

Tigécycline  
Métronidazole  
Amoxicilline

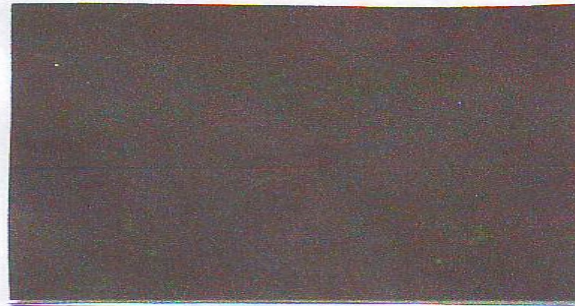
Sapi *et al.*, 2011

# BORRELIA BURGDORFERI

BIO-FILM unter POA, OTOBA, POA + OTOBA, Doxycyclin in vitro



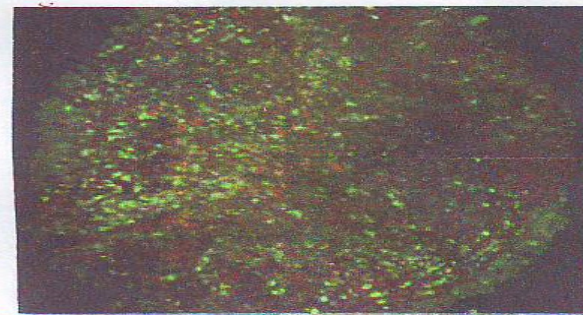
Kontrolle



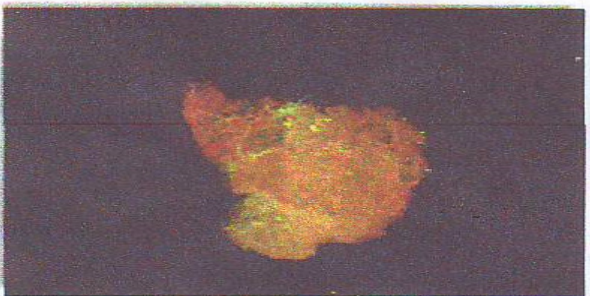
POA + OTOBA



POA



Doxycyclin



OTOBA

Datar *et al.*, 2010

**Traitement antibiotique de la borréliose de Lyme Stade I  
(Stade précoce, Erythema migrans)**

**Antibiotique**

**Dosage / Jour**

Doxycycline	400 mg
Azithromycine	250 mg
Amoxicilline	3 g
Céfuroxime	500 mg
Clarithromycine	1 g

**Durée de traitement en général 4 semaines  
(Lors d'inefficacité après 1-2 semaines, changement  
d'antibiotique)**

## Traitement antibiotique de la borréliose de Lyme Stade II (borréliose de Lyme aiguë et neuroborréliose aiguë)

### Antibiotique

### Dosage/ Jour

Céftriaxone	2 g
Céfotaxime	2 x 4 g
Pénicilline G	24 Mio
Ertapénème	1 g
Pipéracilline	2 x 4 g
Mezlocilline	2 x 4 g

Durée de traitement 4 semaines,  
Après traitement comme lors de borréliose de Lyme Stade III

## Traitement antibiotique de la borréliose de Lyme Stade tardif III (stade tardif, borréliose de Lyme chronique)

<b>Antibiotique</b>	<b>Dosage / Jour</b>
Ceftriaxone	2 g
Céfotaxime	2 x 4 g
Benzyl-pénicilline	1.2 Mega, 2 x/semaines.
Ertapénème	1 g
Imipénem	2 x 1 g
Méropénème	2 x 1 g
Pipéracilline	2 x 4 g
Mezlocilline	2 x 4 g
Minocycline	200-300 mg
Azithromycine	250 mg
Clarithromycine	1 g
Télithromycine	400-800 mg
Gémifloxacine	320 mg
Tigécycline	100 mg
Tinidazole	250 mg
Métronidazole	400 mg
Hydroxychloroquine	200 mg chaque 2. jour

**Durée du traitement : en général 3 mois ou plus**

## Traitement antibiotique de la borréliose de Lyme Exemple d'antibiothérapie combinée synchronique (1)

### Exemple A

Bêta-lactames	Haute concentration tissulaire efficace sur SNC
+ Minocycline	efficacité intracellulaire efficace sur SNC
+ Tinidazole	efficace sur formes kystique et biofilms



## Traitement antibiotique de la borréliose de Lyme Exemple d'antibiothérapie combinée synchronique (2)

### Exemple B

Azithromycine	efficace dans le SNC efficacité intracellulaire
+ Minocycline	efficace dans le SNC efficacité intracellulaire
+ Tinidazole	efficace sur formes kystiques et biofilms

## Traitement antibiotique de la borréliose de Lyme Exemple d'antibiothérapie combinée synchronique (3)

### Exemple C

Azithromycine	efficace dans SNC efficacité intracellulaire
+ Tinidazole	efficace sur formes kystiques et biofilms
+ POA + Otoba (et / ou Seratiopeptidase)	efficace sur biofilms

## **Résultat des antibiothérapies lors de borréliose de Lyme**

dépendant de la durée d'infection

### Pourcentage de réussite

- Stade précoce  
(les 4 premières semaines)      90%
- Stade tardif  
(infection > 4 semaines)  
Monothérapie                      50%

### **Conclusion:**

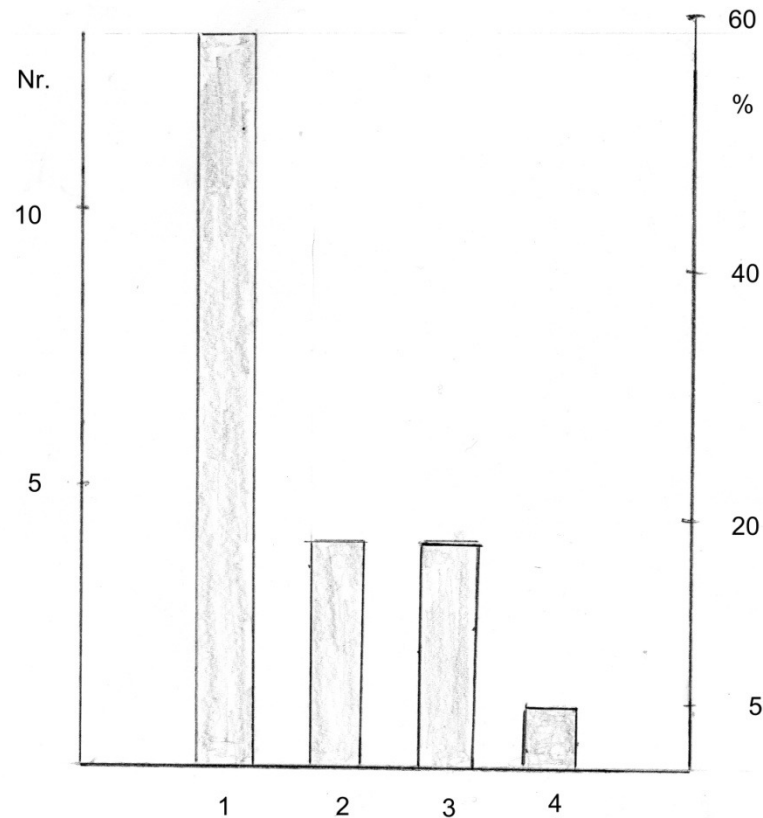
Une borréliose de Lyme se doit d'être traitée le plus tôt possible  
Antibiothérapie combinée synchronique

### **Constat:**

Plus la durée de maladie est longue, plus le traitement devient difficile

## Borrélioze de Lyme Stade III

### Antibiothérapie combinée synchronique sur long terme (Ceftriaxone, Minocycline, Hydroxychloroquine)



- 1 absence de troubles
- 2 occasionnellement troubles bénins (qualité de vie normale)
- 3 Troubles récidivants (traitement ultérieur requis, sous traitement guère de troubles)
- 4 Pas d'amélioration (depuis)

## 22 cas

<b>13</b>	<b>absence de troubles</b>
<b>4</b>	<b>troubles insignifiants</b>
<b>4</b>	<b>troubles modérés (traitement ultérieur requis)</b>
<b>1</b>	<b>troubles marqués (pas d'amélioration suffisante)</b>