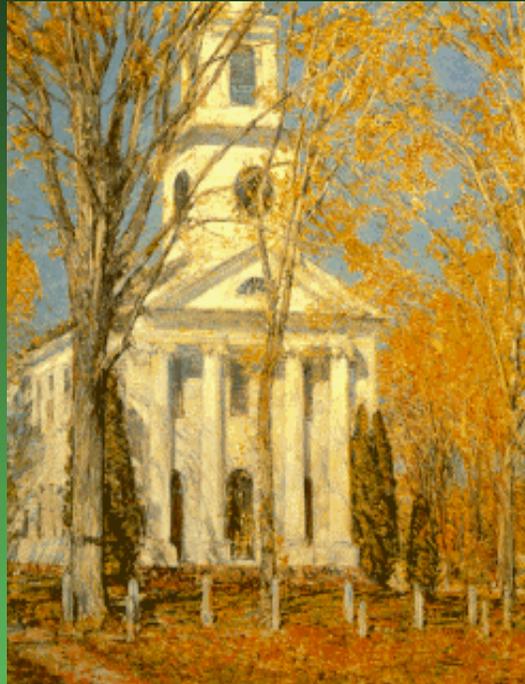


La maladie de Lyme :

Physiopathologie et traitement actuel



F. Van Bambeke, Dr Sc. Pharm

Unité de Pharmacologie Cellulaire et Moléculaire, UCL

23 mai 2001

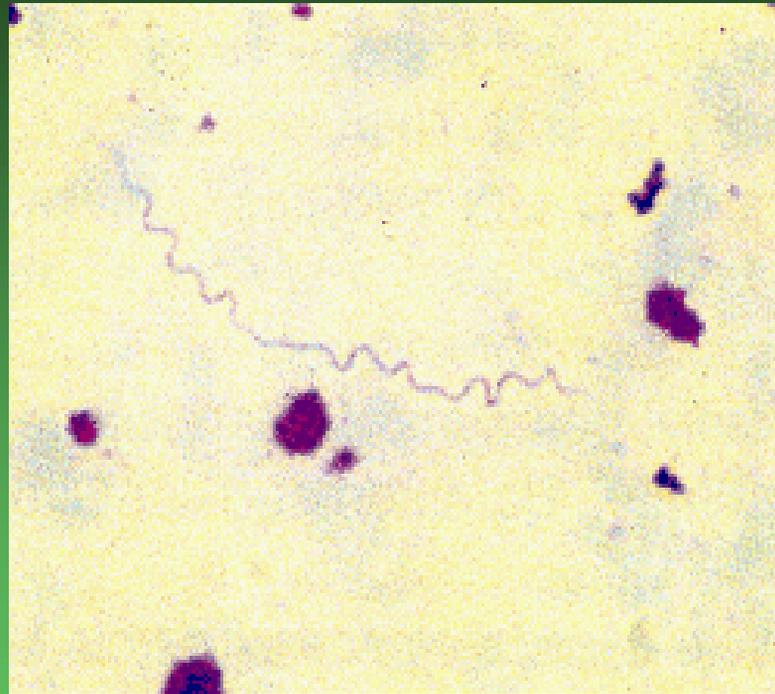
Promenons-nous dans les bois ...



... tant que la tique n'y est pas !

Physiopathologie

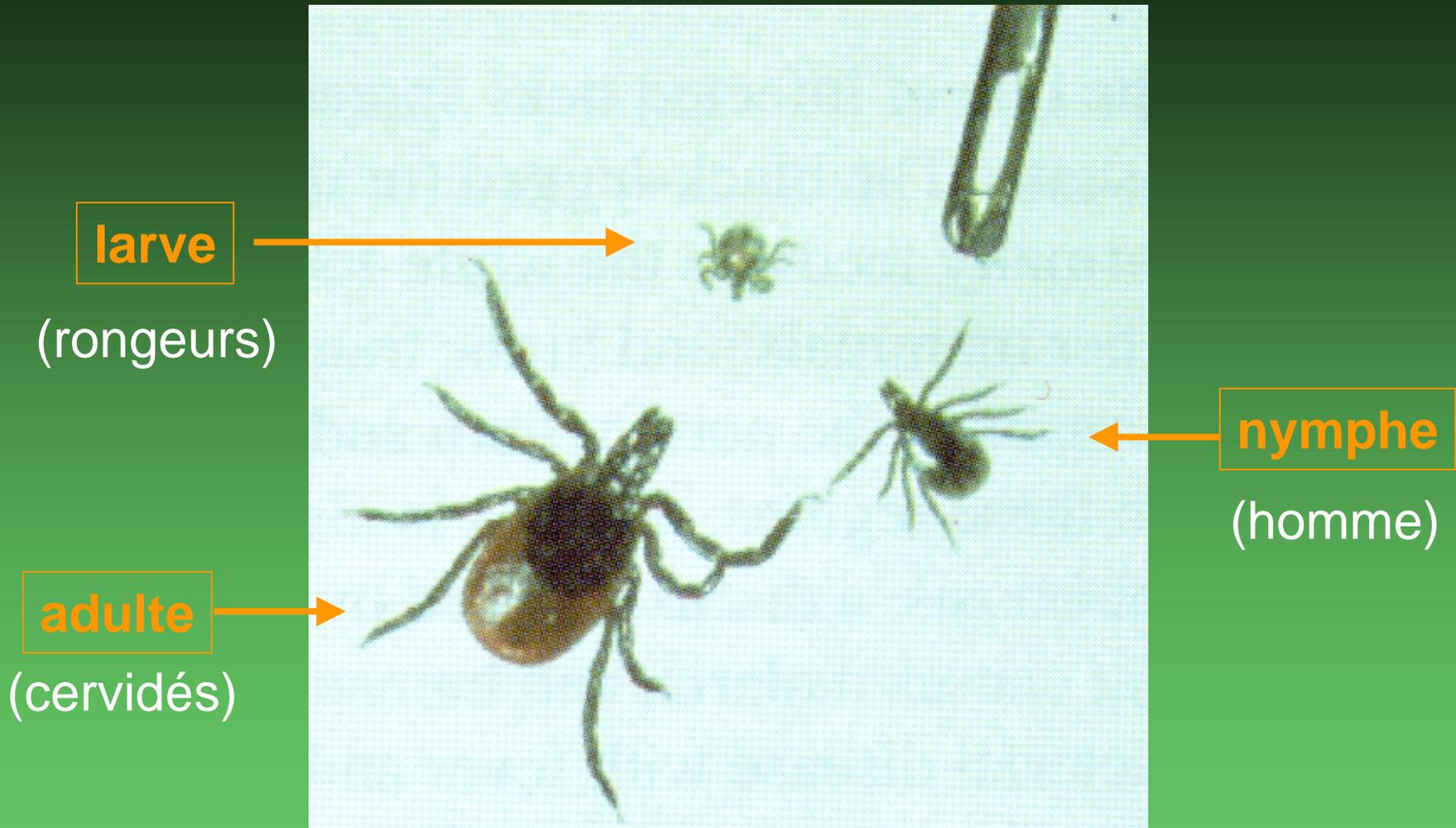
Agent causal : *Borrelia burgdorferi*



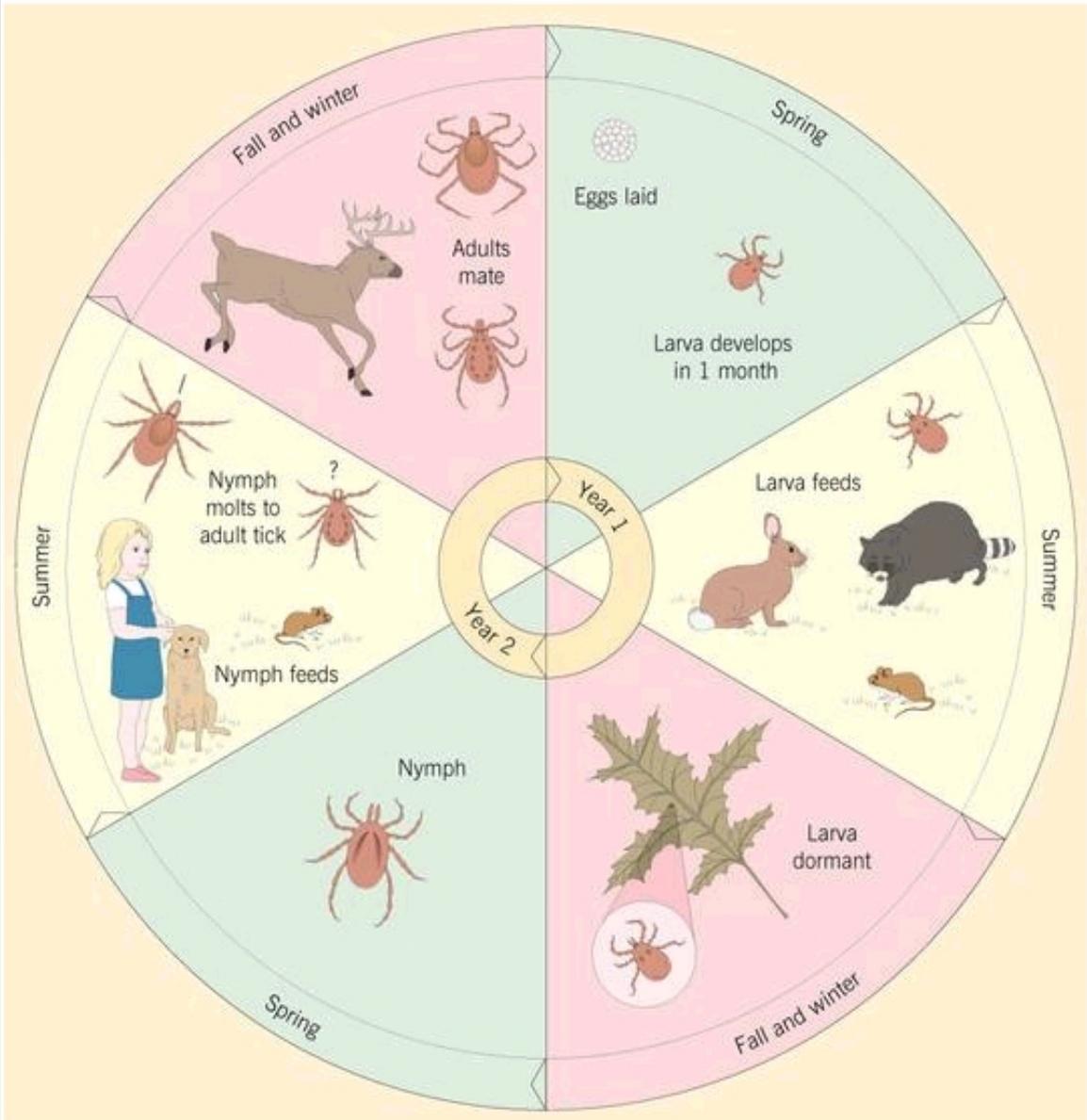
Vecteur : *Ixodes ricinus*



Vecteur : *Ixodes ricinus* et ses hôtes

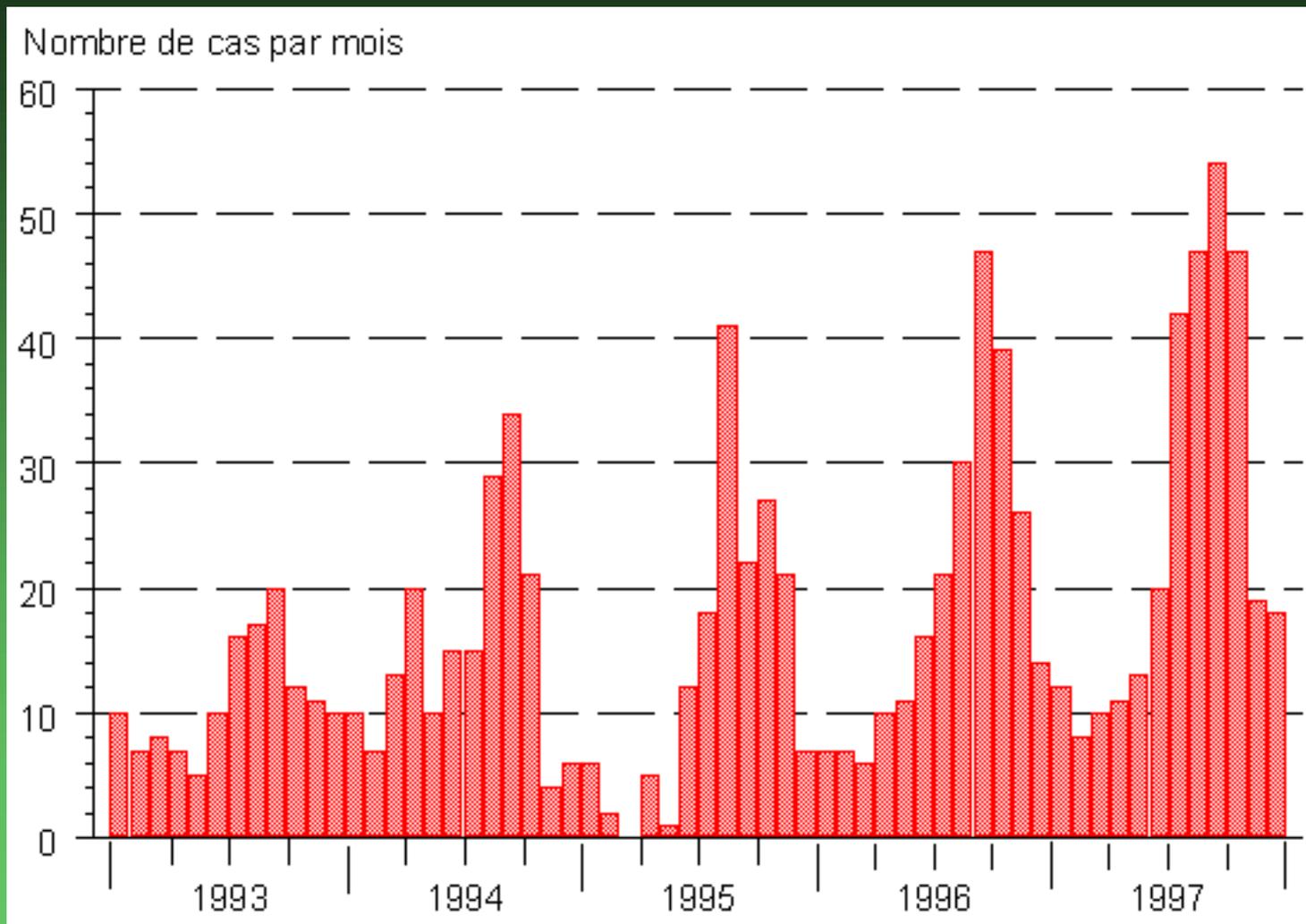


Cycle de la tique

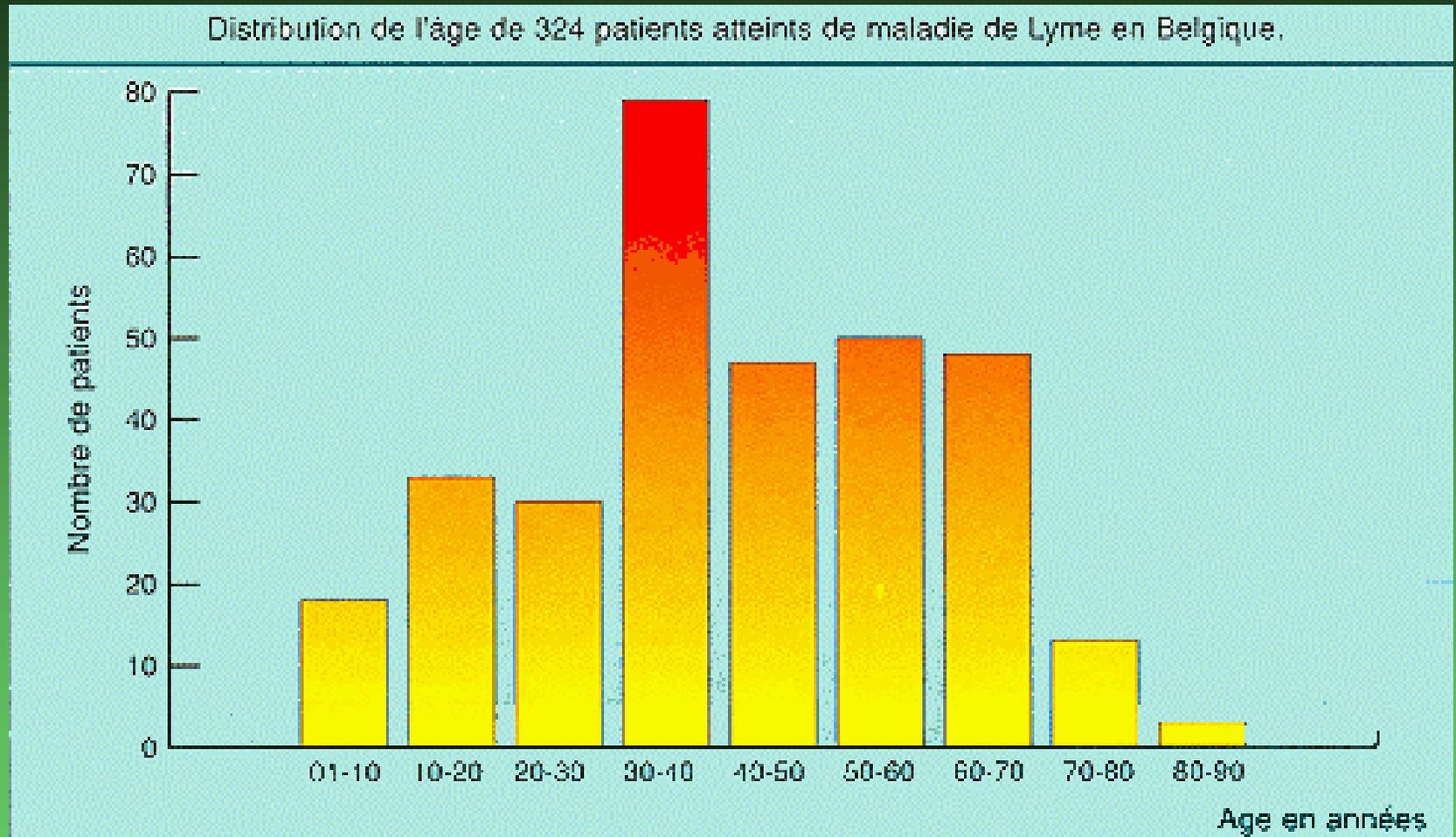


Cycle de la tique :

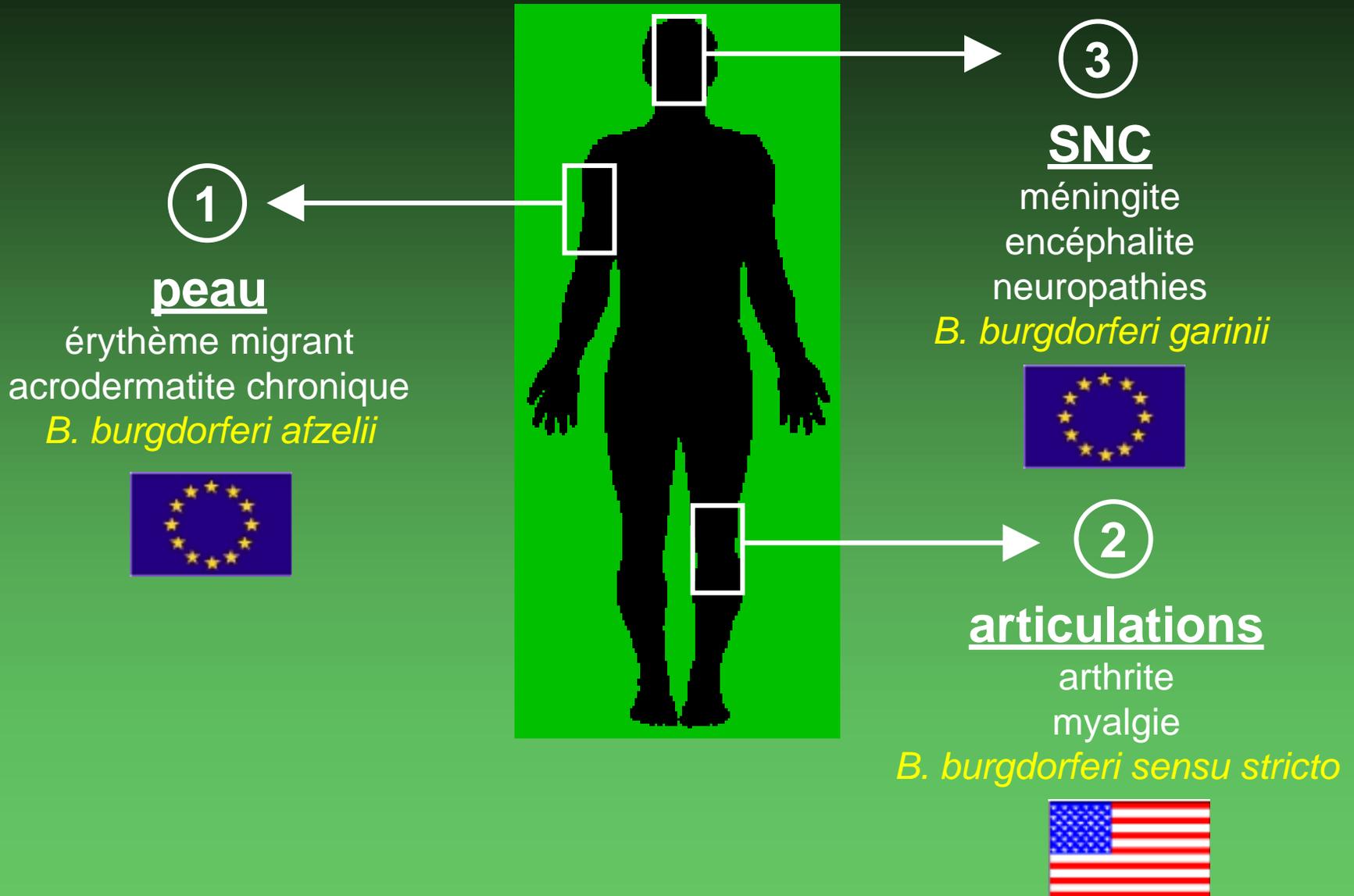
→ incidence estivale de la maladie



Habitat de la tique : → âge des patients



Stades de la maladie



Stades de la maladie: atteintes cutanées

Stade aigu: érythème migrant



Stades de la maladie: atteintes cutanées

Stade chronique: acrodermatite atrophiante



Stades de la maladie: atteintes articulaires

Stade aigu

- **arthrites inflammatoires mono- ou oligoarticulaires**
(grosses articulations [genou])

Stade chronique

- **synovite**
- **arthrites inflammatoires mono- ou oligoarticulaires**
(grosses articulations [genou])

Stades de la maladie: atteintes neurologiques

Stade aigu

- paralysie faciale



- méningite, encéphalite
- maux de tête, irritabilité, paresthésie, photophobie
- atteinte des nerfs périphériques sensoriles ou moteurs

Stades de la maladie: atteintes neurologiques

Stade chronique

- encéphalopathie
- neuropathie périphérique sensorielle (paresthésies)
- fatigue chronique
- maux de tête
- troubles du sommeil
- (tendances épileptiques)

Traitement

Tevax^R

Novabritine^R

Vibratab^R

Reparil gel^R

Dermovate^R

Valtran^R

Yamalen^R

Vendetrex^R

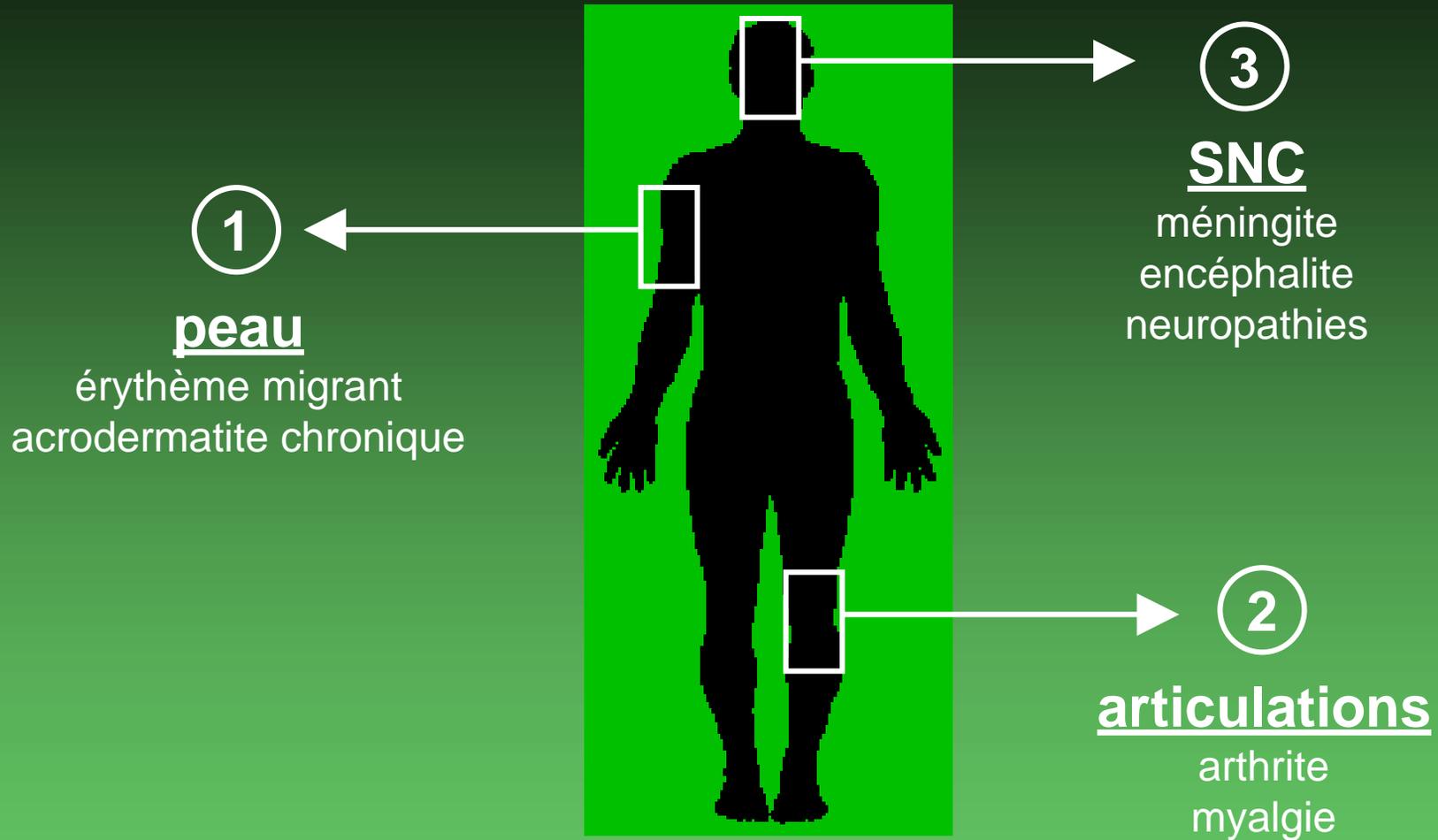


Voici
la
lésion.

Et voici ce
que j'ai reçu...

quelles bases rationnelles pour le traitement ?

Stades successifs de la maladie de Lyme



L'antibiotique doit pénétrer dans le territoire infecté !

Sensibilité de *B. burgdorferi* aux antibiotiques

1. β -lactames (inhibiteurs de la synthèse de la paroi bactérienne)

Antibiotiques	CMI ($\mu\text{g/ml}$)	CMB ($\mu\text{g/ml}$)
<ul style="list-style-type: none">pénicillines<ul style="list-style-type: none">pénicilline Gamoxicilline	0.50 - 8.0 ^a 0.25 - 1.0 ^a	12.5 - 25.6 ^b 0.8 - 3.2 ^b
<ul style="list-style-type: none">céphalosporines<ul style="list-style-type: none">2ème génération: céfuroxime3ème génération: ceftriaxonecefotaxime	0.06 - 0.25 ^a 0.06 - 0.25 ^a	1.0 - 2.0 ^b 0.08 - 0.16 ^b
<ul style="list-style-type: none">pénèmes<ul style="list-style-type: none">imipénemméropénem	0.06 - 1.0 ^a 0.01 - 0.5 ^c	0.5 - 0.32 ^c
<ul style="list-style-type: none">monobactames<ul style="list-style-type: none">aztréonam	2 - 64	16 - > 64 ^c

^a Preac-Mursic *et al*, 1987; ^b Berger & Johnson, 1989; ^c Huntfel *et al*, 2001

Sensibilité de *B. burgdorferi* aux antibiotiques

2. Macrolides et tétracyclines (inhibiteurs de la synthèse protéique)

Antibiotiques	CMI ($\mu\text{g/ml}$)	CMB ($\mu\text{g/ml}$)
<ul style="list-style-type: none">macrolides		
érythromycine	0.03 - 0.12 ^a	0.08 - 0.16 ^b
clarithromycine	0.015 - 0.12 ^a	
roxithromycine	0.015 - 0.12 ^a	
azithromycine	0.015 - 0.12 ^a	0.02 - 0.04 ^b
<ul style="list-style-type: none">tétracyclines		
tétracycline	0.12 - 1.0 ^c	0.8 - 3.2 ^b
minocycline	0.12 - 0.25 ^d	1.35 - 5.4 ^e
doxycycline	0.25 - 2.0 ^d	1.6 - 6.4 ^b

^a Preac-Mursic *et al*, 1989; ^b Berger & Johnson, 1989; ^c Preac-Mursic *et al*, 1987;

^d Johnson *et al*, 1984; ^e Berger *et al*, 1985

Sensibilité de *B. burgdorferi* aux antibiotiques

3. Autres antibiotiques

Antibiotiques	CMI ($\mu\text{g/ml}$)
<ul style="list-style-type: none">glycopeptides vancomycine teicoplanine	0.25 - 1.0 ^a 2 - > 8 ^a
<ul style="list-style-type: none">phénicolés chloramphénicol	1.0 - 3.0 ^b
<ul style="list-style-type: none">fluoroquinolones	1.0 - 8.0 ^c
<ul style="list-style-type: none">aminoglycosidesansamycines rifampicinesulfamidés	inactifs ^{b,d}

activité marginale

^a Hunfeld *et al*, 2001; ^b Preac-Mursic *et al*, 1986; ^c Preac-Mursic *et al*, 1987; ^d Johnson *et al*, 1984

Distribution tissulaire des antibiotiques

Antibiotiques	dose (mg)	pic sérique ($\mu\text{g/ml}$)*	$t_{1/2}$ (h)	concentration tissulaire			
				peau & tis. mou	articulations os fluide		SNC tissu CSF
• β -lactames							
pénicilline G	3000	60	0.5	●	●	●	●
amoxicilline	500	10	1	●	●	●	●
céfuroxime	500	10	1.3	●	●	●	●
ceftriaxone	1000	150	8	●	●	●	●
cefotaxime	1000	80	1.2	●	●	●	●
imipenem	500	30	1	●	●	●	●
meropenem	500	25	1	●	●	●	●
• glycopeptides							
vancomycine	500	30	6	●	●	●	●
teicoplanine	400	100	40	●	●	●	●

* conc. pic sont ● > CMB si inflam. ● > CMB ● = CMB ● < CMB

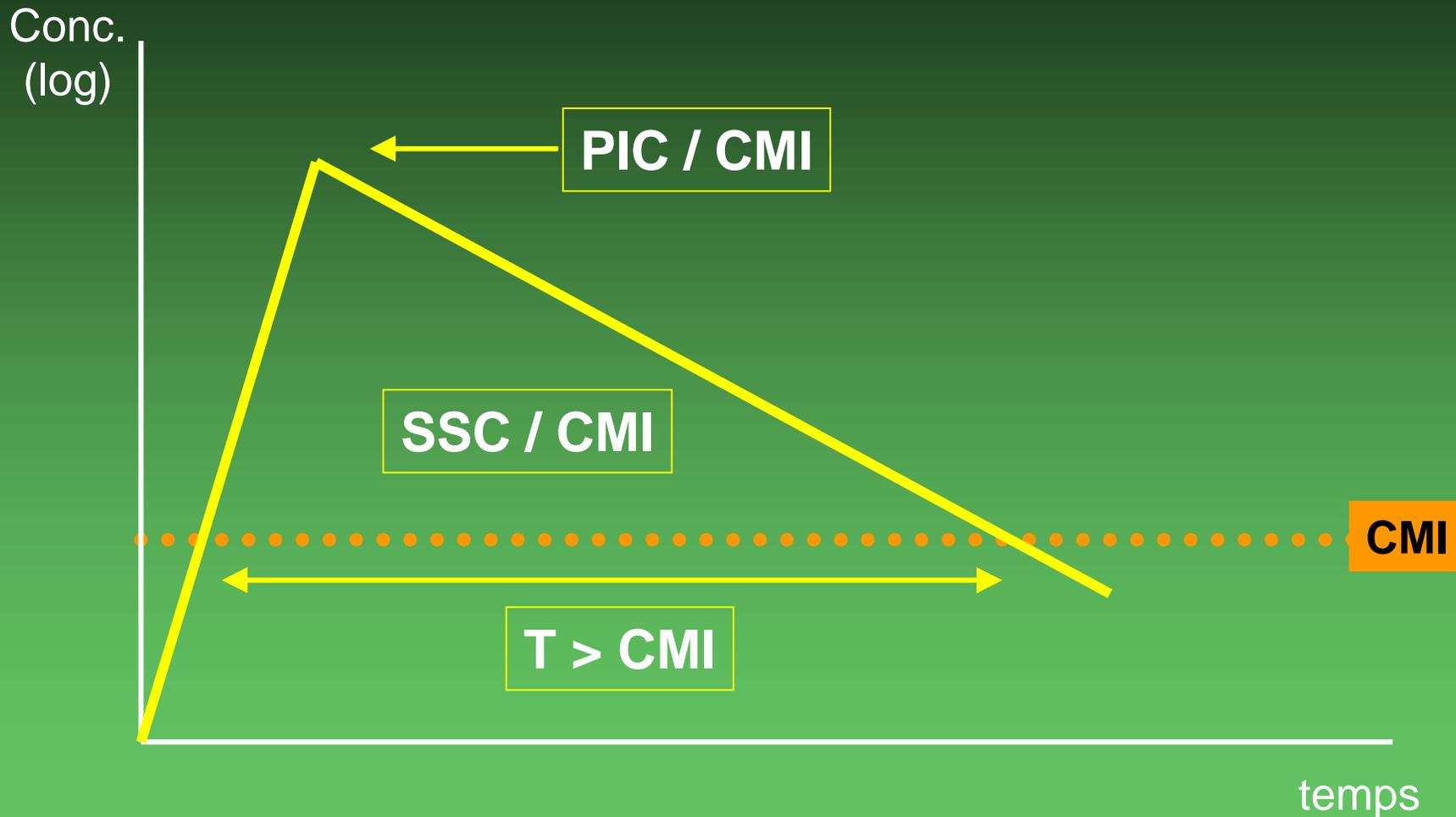
Distribution tissulaire des antibiotiques

Antibiotiques	dose (mg)	pic sérique ($\mu\text{g/ml}$)*	$t_{1/2}$ (h)	concentration tissulaire					
				peau & tis. mou	articulations os fluide		SNC tissu CSF		
• macrolides									
érythromycine	250	1.5	2	●				●	●
clarithromycine	500	2.7	3.5	●				●	●
roxithromycine	150	5.4	13	●		●			●
azithromycine	500	0.4	14 **	●	●			●	
• tétracyclines									
tétracycline	250	2.2	10	●		●			●
doxycycline	100	2.5	20	●		●			●

** $t_{1/2}$ tissulaire > 36 h

* conc. pic sont ● > CMB si inflam. ● > CMB ● = CMB ● < CMB

Pharmacodynamie des antibiotiques

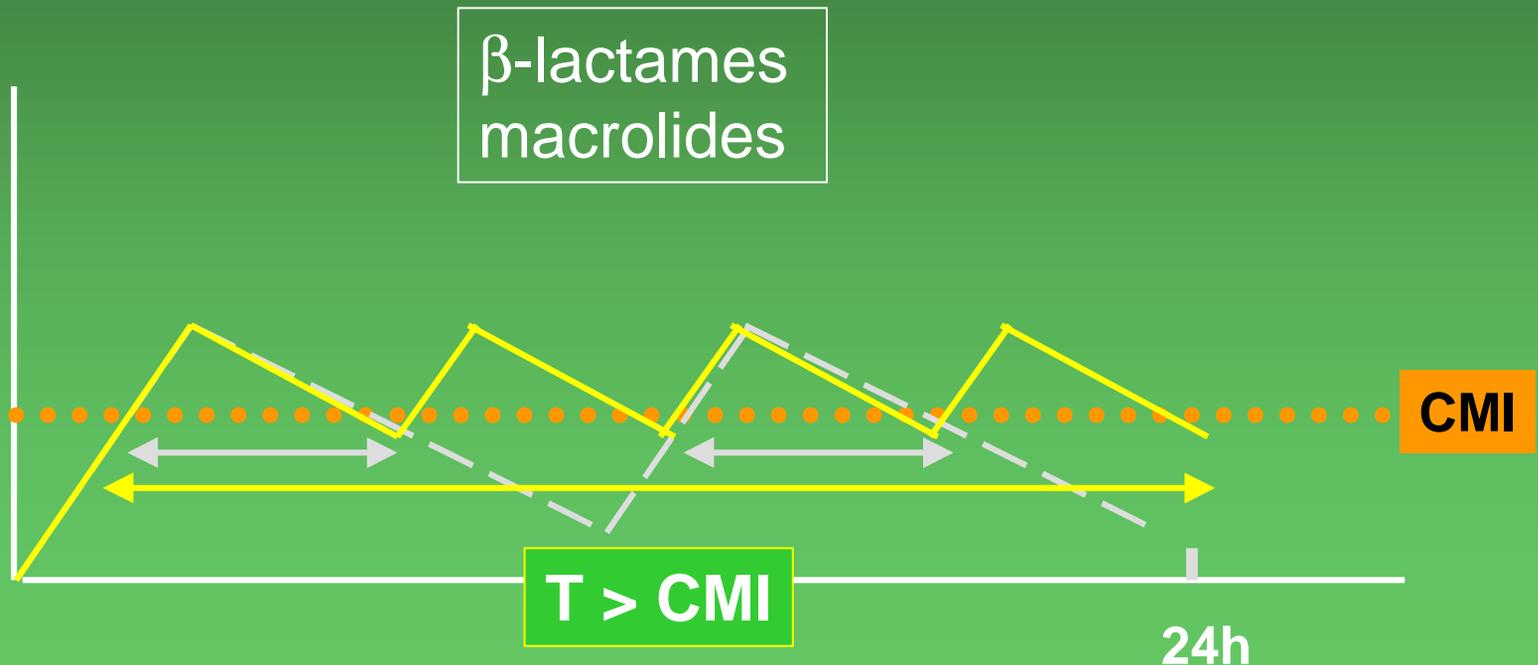


Pharmacodynamie des antibiotiques

Antibiotiques purement temps - dépendants

- activité progressant lentement
- recroissance bactérienne lors du retrait de l'antibiotique

⇒ Optimiser le temps de contact
administrations répétées de doses fractionnées

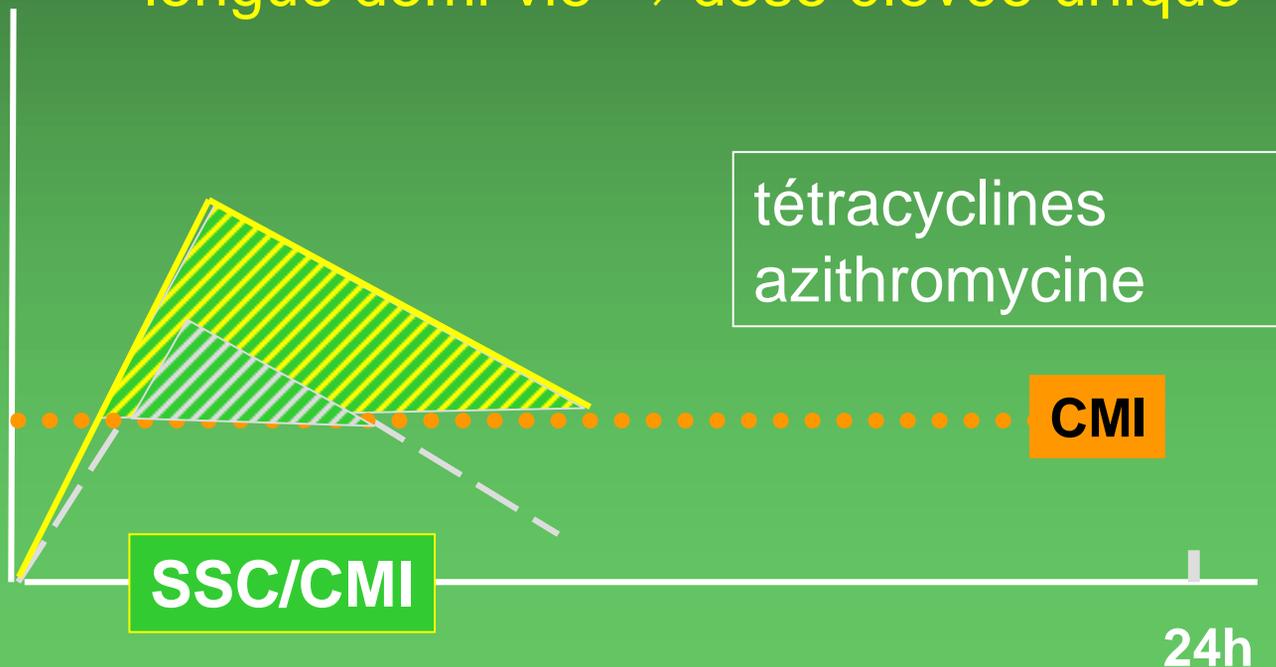


Pharmacodynamie des antibiotiques

Antibiotiques temps et “dose journalière”-dépendants

- activité progressant lentement, mais
- effets persistents (pas de recroissance immédiate)

⇒ optimiser la dose totale journalière
longue demi-vie → dose élevée unique



Pharmacodynamie des antibiotiques

Antibiotiques concentration - dépendants

- activité bactéricide en relation avec le rapport C_{\max}/CMI
- effet post - antibiotique

⇒ Optimiser la concentration pic
Administrations de doses élevées unquotidiennes
pour diminuer la toxicité

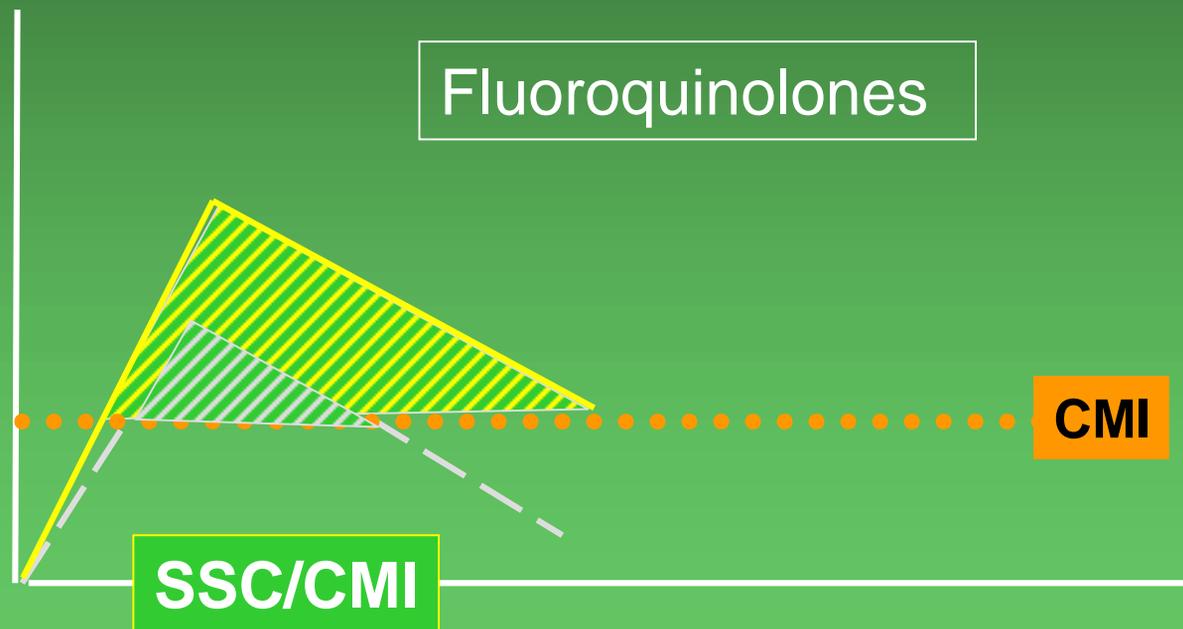


Pharmacodynamie des antibiotiques

Antibiotiques concentration - dépendants

- activité bactéricide en relation avec le rapport C_{\max}/CMI
- effet post - antibiotique

⇒ Optimiser la dose totale journalière

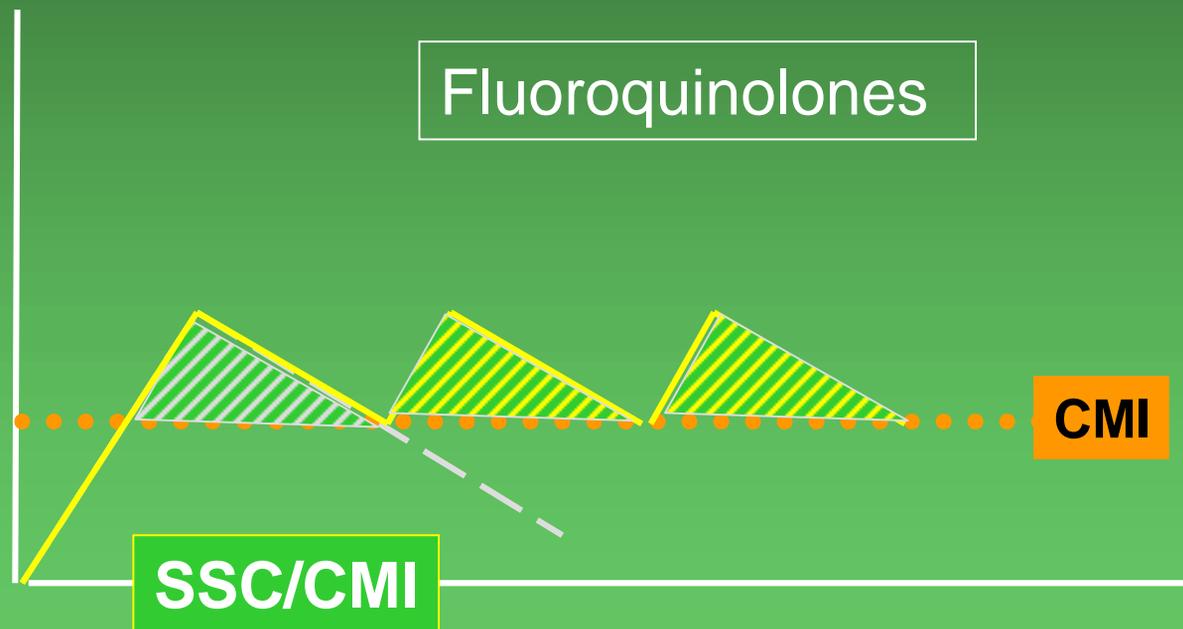


Pharmacodynamie des antibiotiques

Antibiotiques concentration - dépendants

- activité bactéricide en relation avec le rapport C_{\max}/CMI
- effet post - antibiotique

➔ Mais cette dose totale peut être divisée



Effets indésirables des antibiotiques

Antibiotique	E. sec. grave	E. sec. modéré	E. sec. rare	C.I.
<ul style="list-style-type: none"> • β-lactames pénicillines céphalos pénèmes 	allergies	phlébites (iv)	<ul style="list-style-type: none"> convulsions diarrhée pseudolithiase biliaire (ceftriax) troubles digestifs phlébites (iv) 	patient allergique
<ul style="list-style-type: none"> • macrolides 		troubles digestifs (gastriques)		insuf. hépatique
<ul style="list-style-type: none"> • tétracyclines 	fixation aux os / dents		altérations hépatiques / rénales	<ul style="list-style-type: none"> enfant grossesse insuf. hépatique / rénale

Interactions médicamenteuses

antibiotique	interactions																		
• β -lactames	incompatibilité chimique: complexation des aminoglycosides dans les solutions de perfusion																		
• macrolides érythromycine	inhibiteur du métabolisme hépatique (cytochrome P450) <table><tr><td>↑ taux sérique</td><td>théophylline</td><td>barbituriques</td></tr><tr><td></td><td>ciclosporine</td><td>phénytoïne</td></tr><tr><td></td><td>coumariniques</td><td>bromocriptine</td></tr><tr><td></td><td>tolbutamide</td><td>ergotamine</td></tr><tr><td></td><td>carbamazépine</td><td>digitaliques</td></tr><tr><td></td><td></td><td>terfénadine</td></tr></table>	↑ taux sérique	théophylline	barbituriques		ciclosporine	phénytoïne		coumariniques	bromocriptine		tolbutamide	ergotamine		carbamazépine	digitaliques			terfénadine
↑ taux sérique	théophylline	barbituriques																	
	ciclosporine	phénytoïne																	
	coumariniques	bromocriptine																	
	tolbutamide	ergotamine																	
	carbamazépine	digitaliques																	
		terfénadine																	
néomacrolides	interactions rares (clarithro) à inexistantes (roxithro / azithro)																		
• tétracyclines	+ anti-acide: ↓ résorption de la tétracycline + inducteur du métabolisme hépatique: ↓ t_{1/2} de la tétracycline ↳ barbiturique - phénytoïne - carbamazépine																		

Résumé des propriétés des antibiotiques

Antibiotique	+	-
<ul style="list-style-type: none">• β-lactames <p>ceftriaxone</p>	<ul style="list-style-type: none">• pénétration dans le LCR• toxicité rare <p>$t_{1/2} \uparrow$</p> <p>voie injectable</p>	<ul style="list-style-type: none">• allergies• activité temps-dépendante → administrations répétées
<ul style="list-style-type: none">• macrolides <p>azithromycine:</p>	<ul style="list-style-type: none">• CMI \downarrow <p>$t_{1/2} \uparrow$</p> <p>pas d'inter. médic.</p>	<ul style="list-style-type: none">• inter. médic. (érythro)• faible pénétration dans le LCR• intolérance digestive• activité temps-dépendante → administrations répétées
<ul style="list-style-type: none">• tétracyclines	<ul style="list-style-type: none">• $t_{1/2} \uparrow$	<ul style="list-style-type: none">• inter. médic. (érythro)• faible pénétration dans le LCR• C.I. enfant - grossesse• activité temps-dépendante → administrations répétées

Evaluation clinique des antibiotiques

Antibiotiques	peau et tissu mou	articulations	SNC
<ul style="list-style-type: none"> • β-lactames • pénicilline G • pénicilline V • amoxicilline • cefuroxime • ceftriaxone • cefotaxime 			
<ul style="list-style-type: none"> • macrolides • érythromycine • azithromycine 			
<ul style="list-style-type: none"> • tétracyclines • tétracycline • doxycycline 			

Résultats d'études cliniques randomisées, comparatives (n = nb patients)

^a Breier et al, 1996 (60) Eu

^b Steere et al, 1983 (108) USA

^c Massarotti et al, 1992 (55) USA

^d Dattwyler et al, 1990 USA

^e Nadelman et al, 1992 (123) USA

^f Luger et al, 1995 (232) USA

^g Wever et al, 1990 (40) Eu

^h Strle et al, 1996 (100) Eu

ⁱ Dattwyler et al, 1988 (USA)

^j Steere et al, 1994 (40) USA

^k Liu et al, 1989

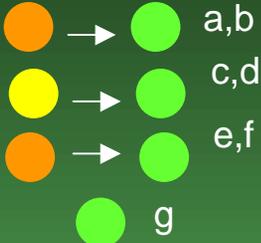
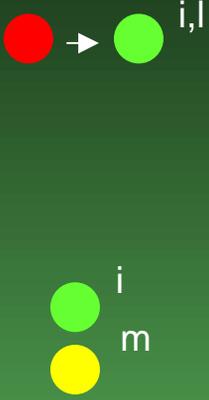
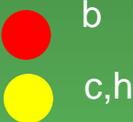
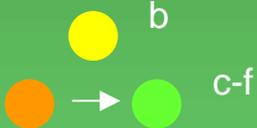
^l Hassler et al, 1990 Eu

^m Pfiser et al, 1989 (21) Eu

ⁿ Karlsson et al, 1994 (54) Eu

^o Dotteval, 1999 (36) Eu

Evaluation clinique des antibiotiques

Antibiotiques	peau et tissu mou	articulations	SNC
<ul style="list-style-type: none"> • β-lactames pénicilline G pénicilline V amoxicilline cefuroxime ceftriaxone cefotaxime 			
<ul style="list-style-type: none"> • macrolides érythromycine azithromycine 			
<ul style="list-style-type: none"> • tétracyclines tétracycline doxycycline 			

-  séquelles maj > 5 %
-  séquelles maj < 5 %
-  séquelles min > 15 %
-  séquelles min < 15 %

-  résolution < 70 %
-  résolution > 70 %
-  résolution > 80 %
-  résolution > 90 %

Recommandations : traitement

1. Manifestations cutanées

antibiotique par voie orale
profil de tolérance optimal



COMPLIANCE

antibiotique	dose adulte	dose enfant	durée
amoxicilline	0.5 g X 4	25-50 mg/kg/j en 3 admin.	≥ 15 - 21
céfuroxime axétil	0.5 g X 2	(125-500 mg) X 2	≥ 15 - 21
doxycycline	100 mg X 2	----	≥ 15 - 21
(azithromycine)	500 mg X 1		10

Recommandations : traitement

2. Manifestations articulaires / cardiaques

- idem infections cutanées mais durée ≥ 30 j



Si récurrence ou réponse inadéquate



- idem infections neurologiques

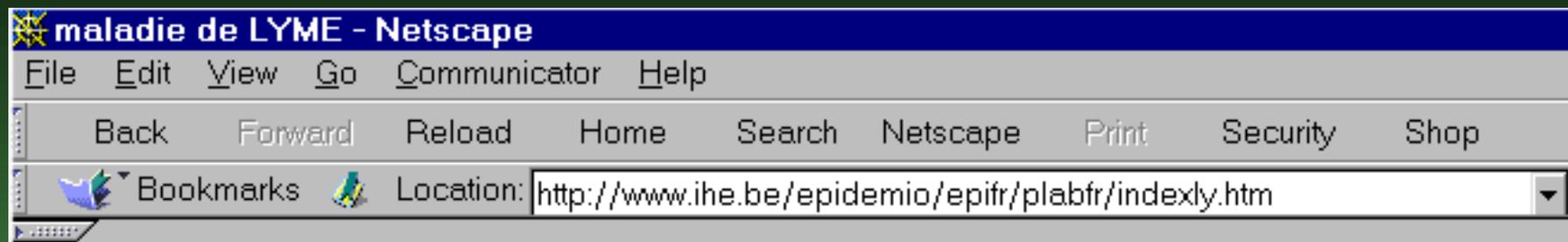
Recommandations : traitement

3. Manifestations neurologiques

antibiotique par voie parentérale  Dose élevée
Pénétration suffisante

antibiotique	dose adulte	dose enfant	durée
ceftriaxone	1-2 g X 1	75 mg/kg/j	≥ 15 - 21
céfotaxime	1-2 g X 3	100 -200 mg/kg/j en 4 admin.	≥ 15 - 21
pénicilline G	0.5 Mio X 4	0.2 Mio X 4	≥ 15 - 21
doxycycline	100 mg X2-3	----	≥ 15 - 30

Prophylaxie : prévention



8. Que faire pour éviter d'attraper la maladie de Lyme?

- porter des **vêtements couvrant** la plus grande partie de la peau : manches longues, pantalons, chaussettes, bottes;
- enduire les parties de la peau non couvertes par un **produit répulsif contre les insectes** ne procure pas une protection absolue : ce produit s'évapore de la peau rapidement et les tiques peuvent rechercher des parties de la peau non enduites;
- en forêt, **rester sur les sentiers**, par souci de la nature, et éviter de se frotter contre les herbes et les plantes sur lesquelles les tiques sont en attente du passage d'un hôte;
- **contrôler la peau** après toute exposition possible pour détecter rapidement les tiques attachées.

Prophylaxie: que faire en cas de morsure ?

9. Que faire en cas de morsure par une tique?

- localiser rigoureusement toutes les tiques;
- **éliminer toutes les tiques le plus rapidement possible** (plus la tique reste longtemps accrochée à la peau, plus le risque de contamination par la bactérie pathogène est grand) et **le mieux possible** en respectant les étapes suivantes :
 1. essayer d'attraper, à l'aide d'une pince ou de 2 doigts, la tête de la tique,
 2. exercer de petites rotations / tractions pour extraire la tique (ne pas laisser une partie de celle-ci sous la peau),
 3. désinfecter la plaie à l'alcool, stériliser la pince en la plongeant dans de l'eau chaude et se laver les mains;
- si la tique n'a pu être extraite entièrement, demander à votre médecin traitant de le faire;
- prendre un bain ou une douche bien chaude peut, parfois, suffire pour éliminer les tiques; toutefois, bien contrôler par après la peau;
- inscrire dans un agenda la date de la morsure et le lieu présumé de contamination afin de pouvoir mentionner ces renseignements au médecin s'il y a apparition de symptômes;
- surveiller l'apparition de signes cliniques décrits au point 2;
- prévenir les proches ayant été soumis au même risque;
- s'il y a apparition de taches rouges, maux de tête, et/ou douleurs dans les jambes ou les bras, **consulter le plus rapidement possible un médecin**; si nécessaire, une simple **prise de sang** sera réalisée pour savoir si l'on est infecté par la bactérie responsable de la maladie de Lyme (délai minimal entre la morsure et l'analyse : 3 semaines); si c'est le cas, une **antibiothérapie** sera prescrite.

L'évolution est généralement spontanément favorable, mais un traitement par les antibiotiques favorisera une résolution rapide diminuant d'autant les désagréments pour le patient et le risque de complications ultérieures.

Prophylaxie: antibiotiques ?

Propriétés d'un antibiotique prophylactique:

- distribution dans les tissus cibles (peau, articulations, SNC)
- activité bactéricide rapide
- pas de toxicité
- administration orale



β -lactames: amoxicilline
céfuroxime axétil

doxycycline
néo-macrolides

Adresses utiles

Laboratoires de Référence :

U.C.L. : Tél. : 02 / 764.17.50

K.U.L. : Tél. : 016 / 33.21.60

Sites internet

En Belgique

<http://www.md.ucl.ac.be/infect/lyme>

<http://www.ihe.be/epidemie/epifr/plabfr/indexly.htm>



A l'étranger

<http://www.ifrance.com/maladies-a-tiques>

<http://www.cdc.gov/ncidod/publications/brochures/lyme.htm>

BONNES PROMENADES CET ETE ...

