

Que faire en cas d'échec de l'antibiothérapie dans une borréliose de Lyme

Dr Kevin Bouiller, service de maladies infectieuses,
CHU Besançon



Cas cliniques



Cas n°1:

Mr L. 45 ans, a consulté il y a 3 semaines pour un érythème migrant.

Il a été traité par amoxicilline 1g x3/j.
Il vient vous voir à la fin du traitement car la douleur est toujours présente.



Cas n°3:

Mr M. 32 ans, a eu un diagnostic d'arthrite du genou gauche (épanchement articulaire subaiguë, pas de fièvre, ponction arthrocentrique positive à *Borrelia*) traitée par 28 jours d'antibiotiques.
Il vient vous voir 1 mois après la fin du traitement, car il a de nouveau mal au genou et il a l'impression qu'il est de nouveau gonflé.



Cas n°2:

Mr Y. 55 ans, a été traité au CHU pour une neuroborréliose diagnostiquée sur la présence de céphalée, douleur cervicale, asthénie, et insomnie. La ponction lombaire a été réalisée pour le diagnostic.

Il a été traité par doxycycline 100 mg x2/j pendant 14 jours.
Un mois après la fin du traitement car il revient avec une douleur intense avec une douleur au niveau



Il a des antécédents d'érythème migrant traité il y a

un an. Depuis 8 mois il présente une asthénie, une baisse de la concentration, ainsi que des

lombalgies et myalgies sans facteur déclenchant. La sérologie de Lyme est positive. Il a déjà reçu 4 cures d'antibiothérapie par doxycycline, puis amoxicilline avec une amélioration modérée à chaque fois au bout d'une dizaine de jours, sans guérison.

Problèmes posés

1

Diagnostic initial de BL certains

2

Echec

Définition

Raisons de l'échec

- Résistance?
- Observance
- Posologie, molécule, durée
- Immunodépression?

3

Diagnostics différentiels

4

Séquelles de l'infection initial

5

Symptômes persistants post infectieux (PTLDS)



Problèmes posés

1

Diagnostic initial de BL certains

2

Echec

Définition

Raisons de l'échec

- Résistance? Diffusion ?
- Observance
- Posologie, molécule, durée
- Immunodépression?

3

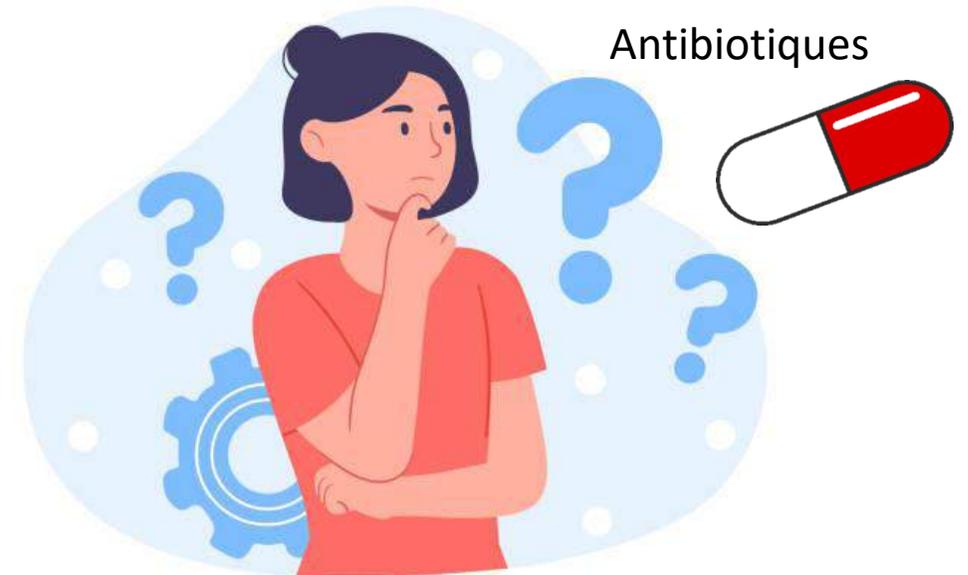
Diagnostics différentiels

4

Séquelles de l'infection initial

5

Symptômes persistants post infectieux (PTLDS)



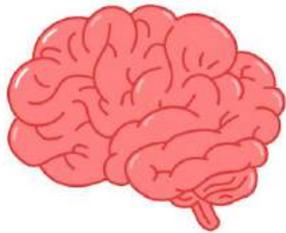
Résistance et diffusion

Résistance

- Pas de mécanisme moléculaire de résistance acquis décrit pour *Borrelia bsl*.
 - Même après échec clinique
 - Mais méthode de détection de la résistance non consensuelle

Diffusion

C3G IV > doxy > amox

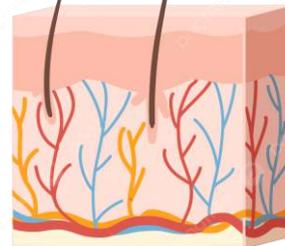


LCR

C3G IV = doxy = amox = azithro

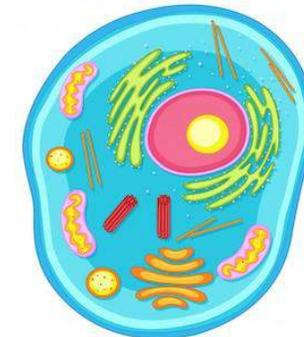


Articulation



Peau

doxy = azithro



Intra cellulaire

Mais CMI de *Borrelia burgdorferi* basse

Cas cliniques



Cas n°1:

Mr L. 45 ans, a consulté il y a 3 semaines pour un érythème migrant
Il a été traité par amoxicilline 1g x3/j pendant 14 jours
Il vient vous voir à la fin du traitement car l'érythème est toujours présent.

Cas n°2:

Mr Y. 55 ans, a été traité au CHU pour une neuroborréliose diagnostiquée sur la présence de céphalée, douleur radriculaire thoracique, asthénie, et insomnie. La ponction lombaire a confirmé le diagnostic.
Il a été traité par doxycycline 100 mg x2/j pendant 14 jours
Il vient vous voir 2 mois après la fin du traitement car il persiste une fatigue intense avec une douleur au niveau thoracique.

Cas n°3:

Mr M. 32 ans, a eu un diagnostic d'arthrite de Lyme du genou gauche (épanchement articulaire, douleur subaiguë, pas de fièvre, ponction articulaire avec PCR *Borrelia* positive) traitée par 28 jours de doxycycline.
Il vient vous voir 1 mois après la fin du traitement, car il a de nouveau mal au genou et il a l'impression qu'il est de nouveau gonflé.

Cas n°4:

Mr E. 38 ans, antécédents d'érythème migrant traité il y a 1 an.
Il vient vous voir car depuis 8 mois il présente une asthénie importante avec trouble de la concentration, ainsi que des lombalgies et myalgies sans facteur déclenchant. La sérologie de Lyme est positive. Il a déjà reçu 4 cures d'antibiothérapie par doxycycline, puis amoxicilline avec une amélioration modérée à chaque fois au bout d'une dizaine de jours, sans guérison.

Problèmes posés

1

Diagnostic initial de BL certains

2

Echec

Définition

Raisons de l'échec

- Résistance?
- Observance
- Posologie, molécule, durée
- Immunodépression?

3

Diagnostics différentiels

4

Séquelles de l'infection initial

5

Symptômes persistants post infectieux (PTLDS)



Evolution de l'érythème migrant

- Durée d'évolution de l'EM avec traitement
 - 7-14 jours en médiane (IQR 5-17)
- Critères de jugement dans les études
 - Disparition de l'EM à J14 (65-75%), M2, M6, M12 (98%)
 - Persistance (EM) ou apparition de symptômes (NBL, arthrite) à 2 mois **ou** culture positive après biopsie à 2 mois
 - Nombre de jours de l'EM
 - Apparition ou persistance de symptômes autres (arthromyalgie, asthénie, tb cognitif...)
- Echec dans les études = 1-10% des patients
 - Persistance de l'EM
 - Guérison après nouvelle cure d'antibiothérapie
 - Evolution vers une NBL <1%

Molécule, posologie, durée de traitement



Forme clinique	Antibiotique	Posologie	Durée
Erythème migrant	Doxycycline	100mg x2/j	14 jours
	Amoxicilline	1gx3/j	14 jours

Molécule, posologie, durée de traitement

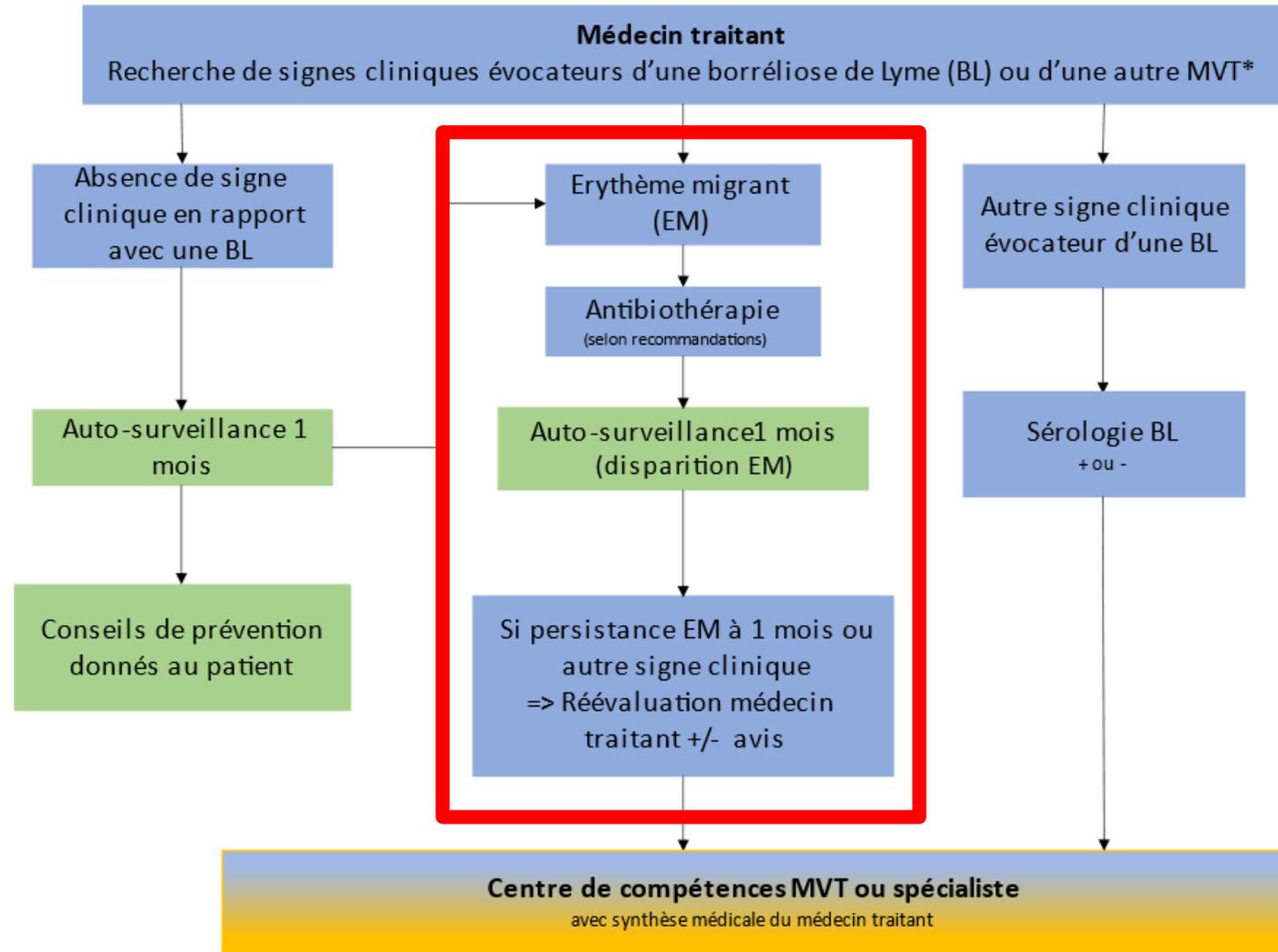
Traitement par doxycycline 7 jours vs 14 jours dans l'EM isolée

- Essai randomisé ouvert de non infériorité
- EM isolée
- **Doxycycline 7 jours vs 14 jours**
- Critère de jugement:
 - Echec: Persistance de l'EM, ou apparition de NBL, arthrite, BL cutanée ou culture positive d'une biopsie
- Résultats
 - Echec à 2 mois= 3,4% (5/147) vs 2% (3/147) (pas de différence)
 - EM persistant

Conclusion

- Evaluation de l'échec à 1 mois
- Echec pouvant nécessiter une nouvelle antibiothérapie
 - Persistance de l'EM
 - Apparition de symptômes en faveur d'une NBL, arthrite, ou cutanée
 - Apparition d'autres signes cliniques ?
- Conduite à tenir
 - Réévaluation médecin traitant
 - Centre de compétence ou référence MVT
 - Biopsie +/- culture +/- PCR

Conclusion



* En cas de signe clinique évocateur d'une autre MVT, le patient sera directement adressé en CC -MVT +/- CR-MVT

Cas cliniques



Cas n°1:

Mr L. 45 ans, a consulté il y a 3 semaines pour un érythème migrant
Il a été traité par amoxicilline 1g x3/j pendant 14 jours
Il vient vous voir à la fin du traitement car l'érythème est toujours présent.

Cas n°2:

Mr Y. 55 ans, a été traité au CHU pour une neuroborréliose diagnostiquée sur la présence de céphalée, douleur radiculaire thoracique, asthénie, et insomnie. La ponction lombaire a confirmé le diagnostic.
Il a été traité par doxycycline 100 mg x2/j pendant 14 jours
Il vient vous voir 2 mois après la fin du traitement car il persiste une fatigue intense avec une douleur au niveau thoracique.

Cas n°3:

Mr M. 32 ans, a eu un diagnostic d'arthrite de Lyme du genou gauche (épanchement articulaire, douleur subaiguë, pas de fièvre, ponction articulaire avec PCR *Borrelia* positive) traitée par 28 jours de doxycycline.
Il vient vous voir 1 mois après la fin du traitement, car il a de nouveau mal au genou et il a l'impression qu'il est de nouveau gonflé.

Cas n°4:

Mr E. 38 ans, antécédents d'érythème migrant traité il y a 1 an.
Il vient vous voir car depuis 8 mois il présente une asthénie importante avec trouble de la concentration, ainsi que des lombalgies et myalgies sans facteur déclenchant. La sérologie de Lyme est positive. Il a déjà reçu 4 cures d'antibiothérapie par doxycycline, puis amoxicilline avec une amélioration modérée à chaque fois au bout d'une dizaine de jours, sans guérison.

Problèmes posés

1

Diagnostic initial de BL certains

2

Echec

Définition

Raisons de l'échec

- Résistance?
- Observance
- Posologie, molécule, durée
- Immunodépression?

3

Diagnostics différentiels

4

Séquelles de l'infection initial

5

Symptômes persistants post infectieux (PTLDS)



Neuroborréliose: diagnostic certains

⇒ **PFP + sérologie Lyme positive = diagnostic très probable**

ATB ?

⇒ **Ponction lombaire = diagnostic de certitude**

Méningite lymphocytaire,

Recherche de synthèse intra-thécale (Rapport AC LCR/AC sang)

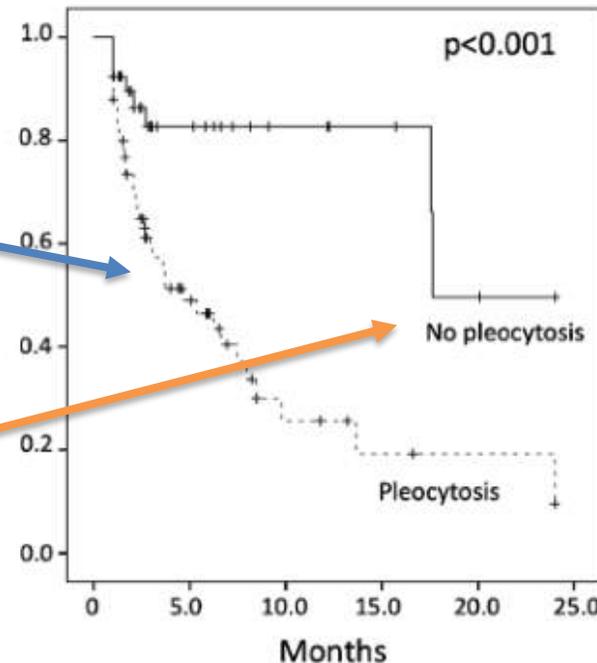


Diagnostic certain de NBL (3/3)

- Forme clinique compatible
- Méningite lymphocytaire
- Synthèse intrathécal

Diagnostic probable de NBL (2/3)

- Forme clinique compatible
- Méningite lymphocytaire
- Synthèse intrathécal



Risque de symptômes résiduels au dernier suivi

Définition de l'échec

- Très difficile++
- Distinction échec et séquelles
- Critères de jugement dans les études
 - Evaluation à M12 le plus souvent
 - Qualité de vie
 - Amélioration de l'intensité des symptômes (analyse subjective)
 - Nombre de symptômes
- Symptômes persistants à 12 mois
 - 20-50%

Définition de l'échec

- Etude rétrospective multicentrique
- NBL certaine et probable

Suivi moyen = 70 jours (IQR, 30-175)

124 patients
Suivi au moins 1 mois

91%
Amélioration des symptômes à 1 mois

59%
≥ 1 symptôme au dernier suivi

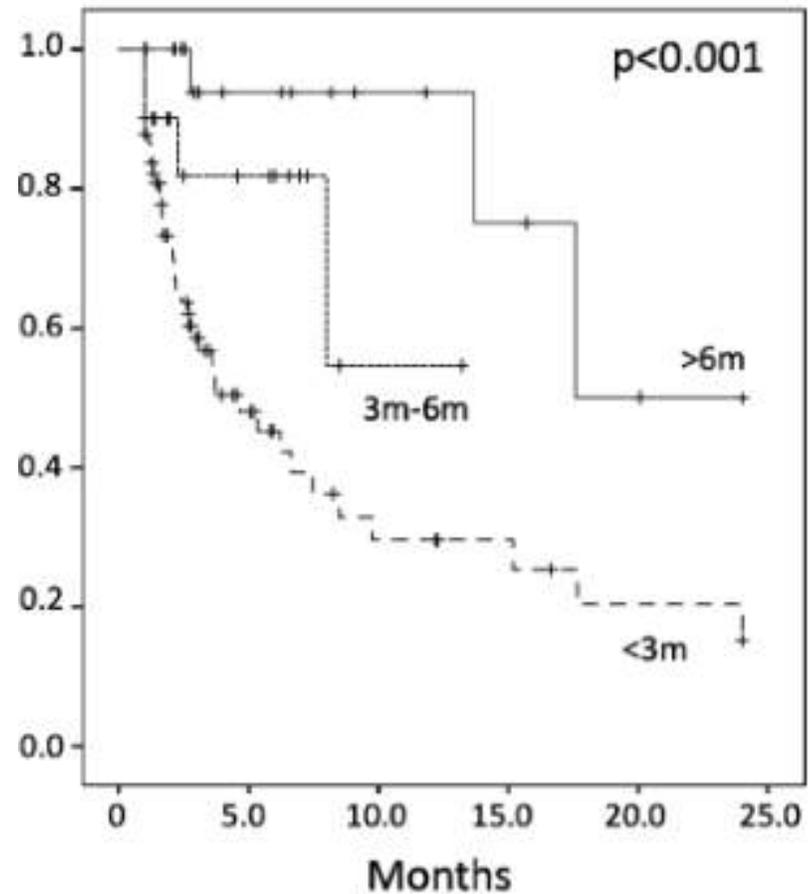
- Douleur radiculaire (25%)
- Paresthésie (14%)
- Déficit moteur (7%)
- PFP (6%)

- Fatigue (13%)
- Tb de mémoire (7%)
- Arthralgie (4%)
- Trouble de concentration (4%)

Définition de l'échec

La durée d'évolution des symptômes avant traitement est associée au risque de symptômes persistants

Risque de symptômes persistants



Symptomes < 6 sem ?

Définition de l'échec

AU total

Disparition des signes neurologiques objectifs:

- 88% à 12 mois
- 95% à 3 ans



Disparition des signes subjectifs:

- 50-90% sur plusieurs mois, jusqu'à 5 ans



Traitement



Forme clinique	Antibiotique	Posologie	Durée
NBL précoce (symptômes < 6 mois)			
	Doxycycline	100mg x2/j	14 jours
	Ceftriaxone	2g/j	14 jours
NBL tardive (symptômes > 6 mois)			
	Doxycycline	100mg x2/j	21 jours
	Ceftriaxone	2g/j	21 jours

Conduite à tenir



- Surveillance **clinique**
- Echec =
 - Absence **d'amélioration** clinique à la fin du traitement
- Avis CC ou CR MVT
 - Diagnostic différentiel
 - Nouvelle ponction lombaire ?
 - Seconde ligne de traitement ?
- Séquelles
 - Symptômes résiduels neurologique ou symptômes subjectifs
 - Amélioration en plusieurs mois voir années
 - Prise en charge symptomatique (kiné, rééducation, psychologique)

Cas cliniques

Cas n°1:

Mr L. 45 ans, a consulté il y a 3 semaines pour un érythème migrant
Il a été traité par amoxicilline 1g x3/j pendant 14 jours
Il vient vous voir à la fin du traitement car l'érythème est toujours présent.



Cas n°3:

Mr M. 32 ans, a eu un diagnostic d'arthrite de Lyme du genou gauche (épanchement articulaire, douleur subaiguë, pas de fièvre, ponction articulaire avec PCR *Borrelia* positive) traitée par 28 jours de doxycycline.
Il vient vous voir 1 mois après la fin du traitement, car il a de nouveau mal au genou et il a l'impression qu'il est de nouveau gonflé.

Cas n°2:

Mr Y. 55 ans, a été traité au CHU pour une neuroborréliose diagnostiquée sur la présence de céphalée, douleur radiculaire thoracique, asthénie, et insomnie. La ponction lombaire a confirmé le diagnostic.
Il a été traité par doxycycline 100 mg x2/j pendant 14 jours
Il vient vous voir 2 mois après la fin du traitement car il persiste une fatigue intense avec une douleur au niveau thoracique.

Cas n°4:

Mr E. 38 ans, antécédents d'érythème migrant traité il y a 1 an.
Il vient vous voir car depuis 8 mois il présente une asthénie importante avec trouble de la concentration, ainsi que des lombalgies et myalgies sans facteur déclenchant. La sérologie de Lyme est positive. Il a déjà reçu 4 cures d'antibiothérapie par doxycycline, puis amoxicilline avec une amélioration modérée à chaque fois au bout d'une dizaine de jours, sans guérison.

Problèmes posés

1

Diagnostic initial de BL certains

2

Echec

Définition

Raisons de l'échec

- Résistance?
- Observance
- Posologie, molécule, durée
- Immunodépression?

3

Diagnostics différentiels

4

Séquelles de l'infection initial

5

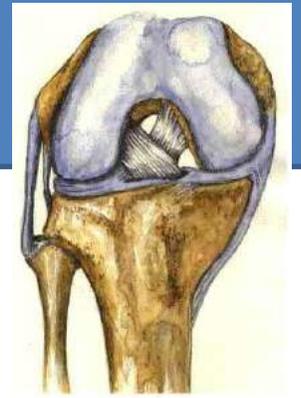
Symptômes persistants post infectieux (PTLDS)



Définition de l'échec

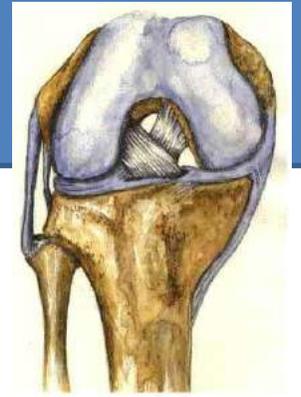
- Difficile++
 - Evolution lente de la maladie après antibiothérapie
 - Poussées intermittentes entrecoupées de rémission
 - Douleur persistante liée à des mécanismes immunologiques, pas forcément bactérien
- Signes inflammatoires persistants à 1 an
 - Environ 10% des patients
- Mais résolution de l'arthrite après une deuxième cure d'antibiothérapie
 - 20-25% des patients

Traitement



Forme clinique	Antibiotique	Posologie	Durée
Arthrite	Doxycycline	100mg x2/j	28 jours
	Ceftriaxone	2g/j	28 jours

Conduite à tenir



Antibiothérapie 28 jours
+ TTT symptomatique

Réévaluation clinique mensuelle

Persistance d'une arthrite > 3 mois

CS spécialisée (CC/CR MVT, rhumatologue)

- Diagnostic différentiel?
- Ponction articulaire avec PCR borrelia?

Si positive:
Discuter nouveau traitement antibiotique

Si négative:
Traitement anti-inflammatoire
AINS, MTX

Cas cliniques

Cas n°1:

Mr L. 45 ans, a consulté il y a 3 semaines pour un érythème migrant
Il a été traité par amoxicilline 1g x3/j pendant 14 jours
Il vient vous voir à la fin du traitement car l'érythème est toujours présent.

Cas n°3:

Mr M. 32 ans, a eu un diagnostic d'arthrite de Lyme du genou gauche (épanchement articulaire, douleur subaiguë, pas de fièvre, ponction articulaire avec PCR *Borrelia* positive) traitée par 28 jours de doxycycline.
Il vient vous voir 1 mois après la fin du traitement, car il a de nouveau mal au genou et il a l'impression qu'il est de nouveau gonflé.

Cas n°2:

Mr Y. 55 ans, a été traité au CHU pour une neuroborréliose diagnostiquée sur la présence de céphalée, douleur radiculaire thoracique, asthénie, et insomnie. La ponction lombaire a confirmé le diagnostic.
Il a été traité par doxycycline 100 mg x2/j pendant 14 jours
Il vient vous voir 2 mois après la fin du traitement car il persiste une fatigue intense avec une douleur au niveau thoracique.



Cas n°4:

Mr E. 38 ans, antécédents d'érythème migrant traité il y a 1 an.
Il vient vous voir car depuis 8 mois il présente une asthénie importante avec trouble de la concentration, ainsi que des lombalgies et myalgies sans facteur déclenchant. La sérologie de Lyme est positive. Il a déjà reçu 4 cures d'antibiothérapie par doxycycline, puis amoxicilline avec une amélioration modérée à chaque fois au bout d'une dizaine de jours, sans guérison.

Problèmes posés

1

Diagnostic initial de BL certains

2

Echec

Définition

Raisons de l'échec

- Résistance?
- Observance
- Posologie, molécule, durée
- Immunodépression?

3

Diagnostics différentiels

4

Séquelles de l'infection initial

5

Symptômes persistants post infectieux (PTLDS)



Définition du PTLDS

Symptômes

> 6 mois

Altération de la qualité de vie

Apparition dans les suites d'une BL avérée et traitée efficacement

Non préexistants avant

Non expliqués par un diagnostic différentiel

Pas en lien avec une séquelle attendue



Douleurs diffuses



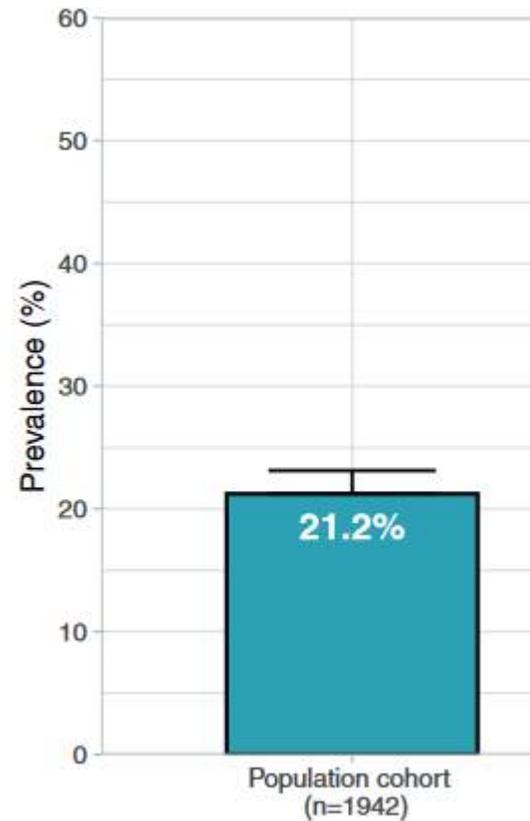
Asthénie



Troubles cognitifs

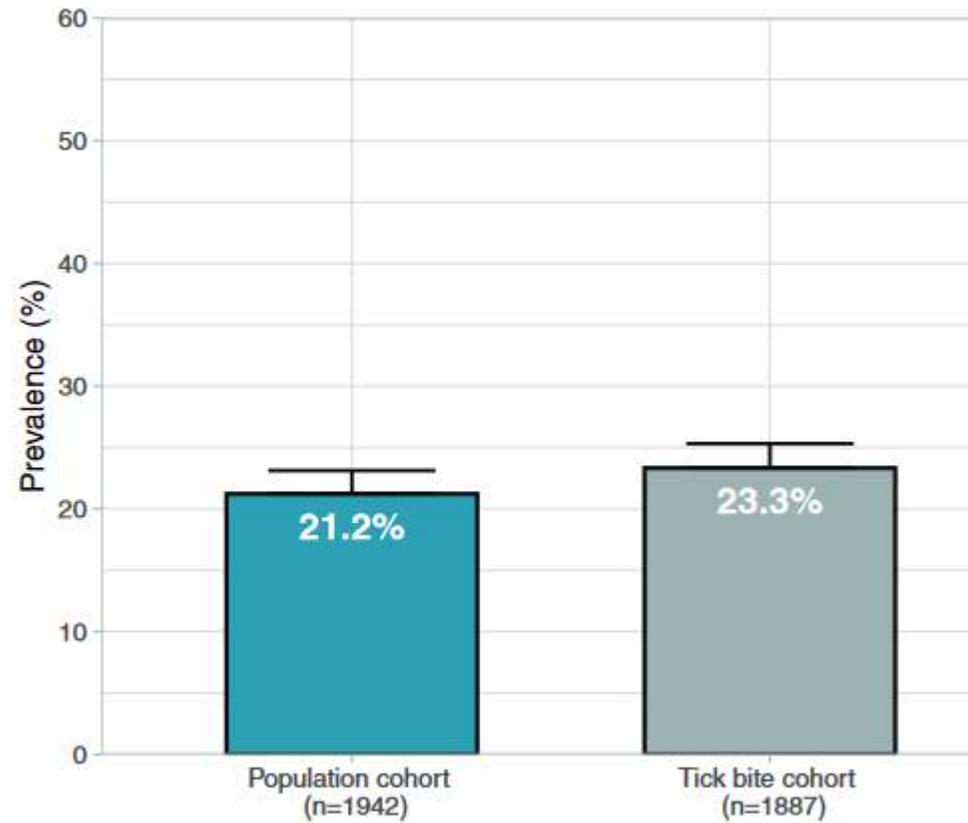
PTLDS

Patients avec BL ont plus de symptômes persistants à M12 qu'une population contrôle



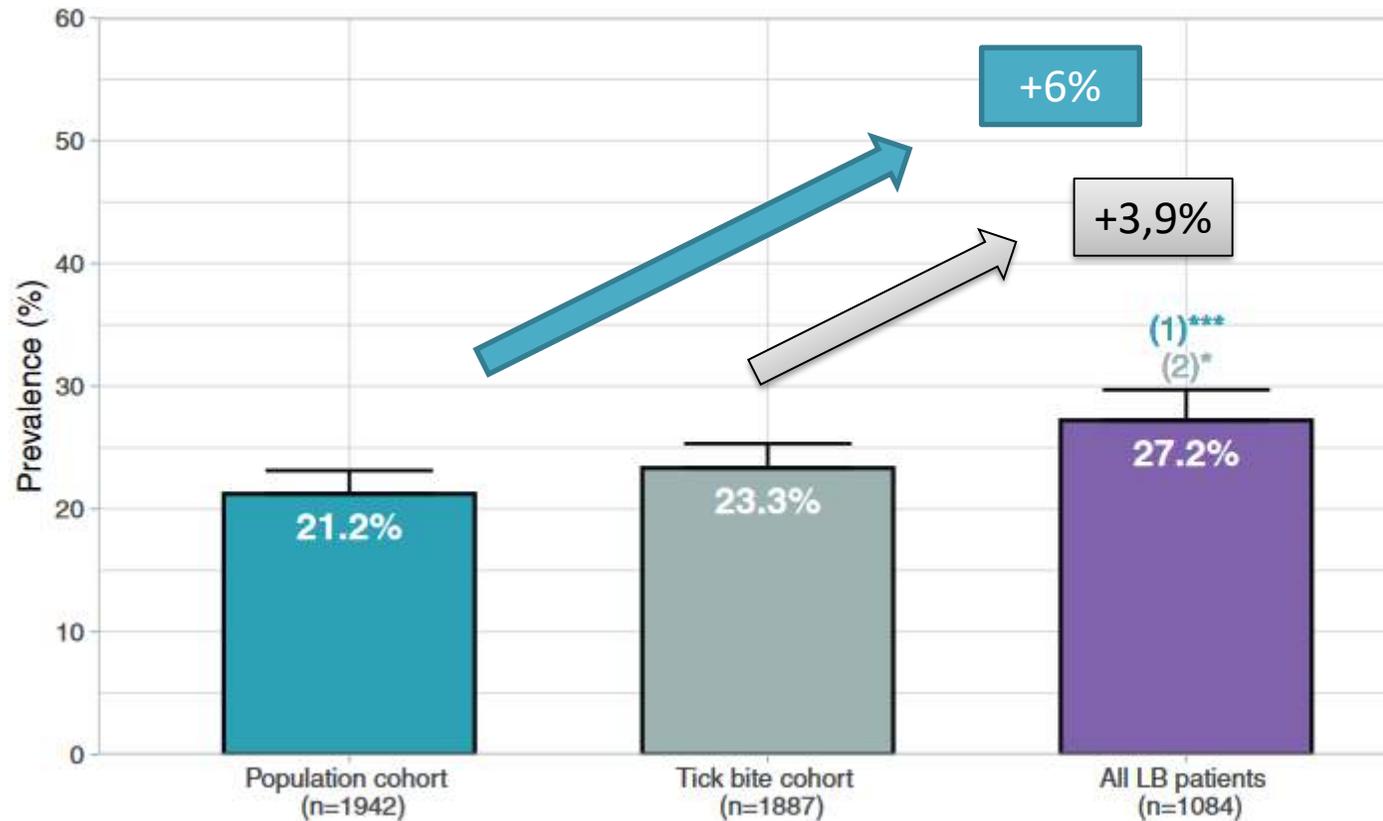
PTLDS

Patients avec BL ont plus de symptômes persistants à M12 qu'une population contrôle



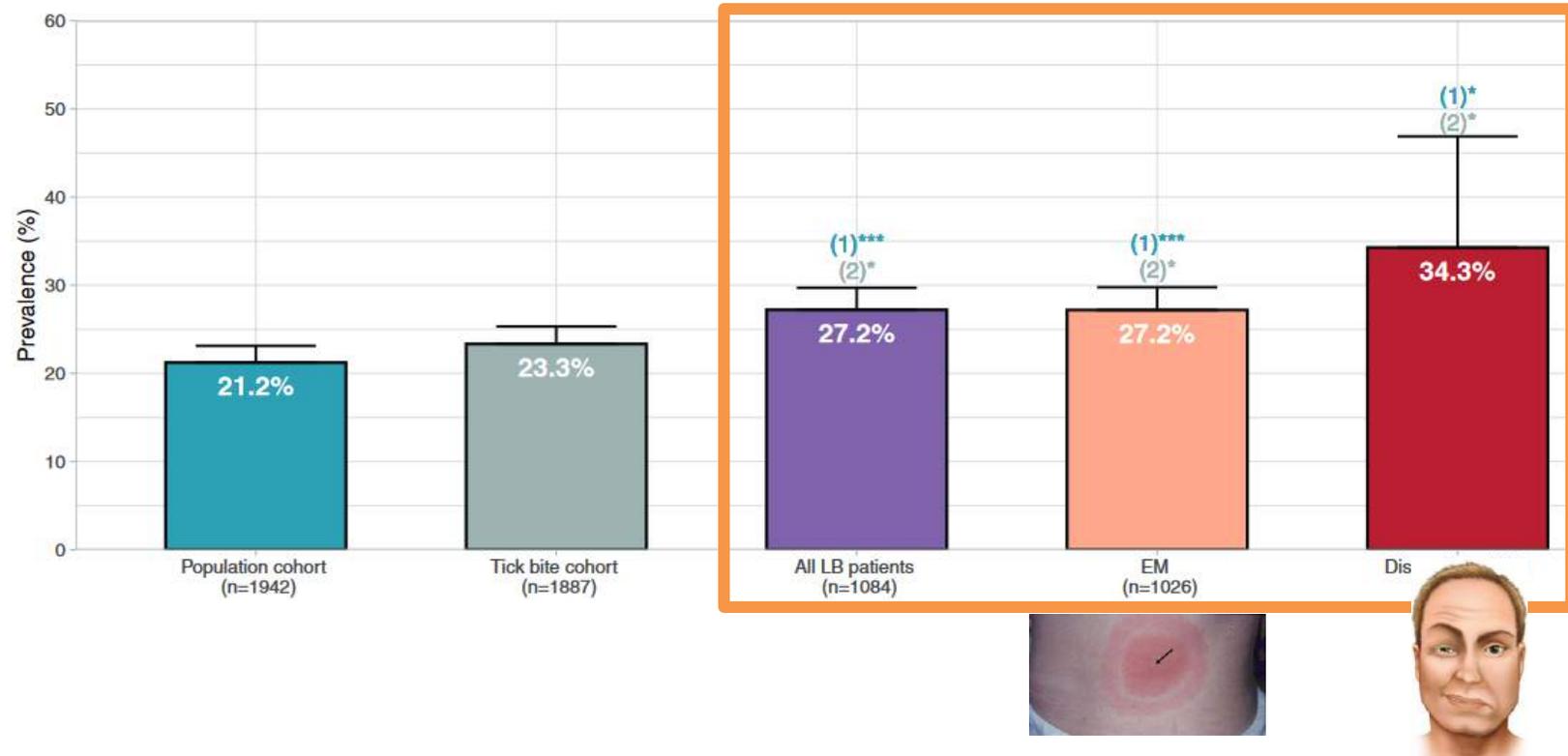
PTLDS

Patients avec BL ont plus de symptômes persistants à M12 qu'une population contrôle



PTLDS

Patients avec BL ont plus de symptômes persistants à M12 qu'une population contrôle



Symptomes et qualité de vie post NBL

Etude observationnelle cas (NBL avec suivi >1 an) témoins (pas d'EM < 5 ans, ni BL)

CARACTERISTIQUES DES PATIENTS

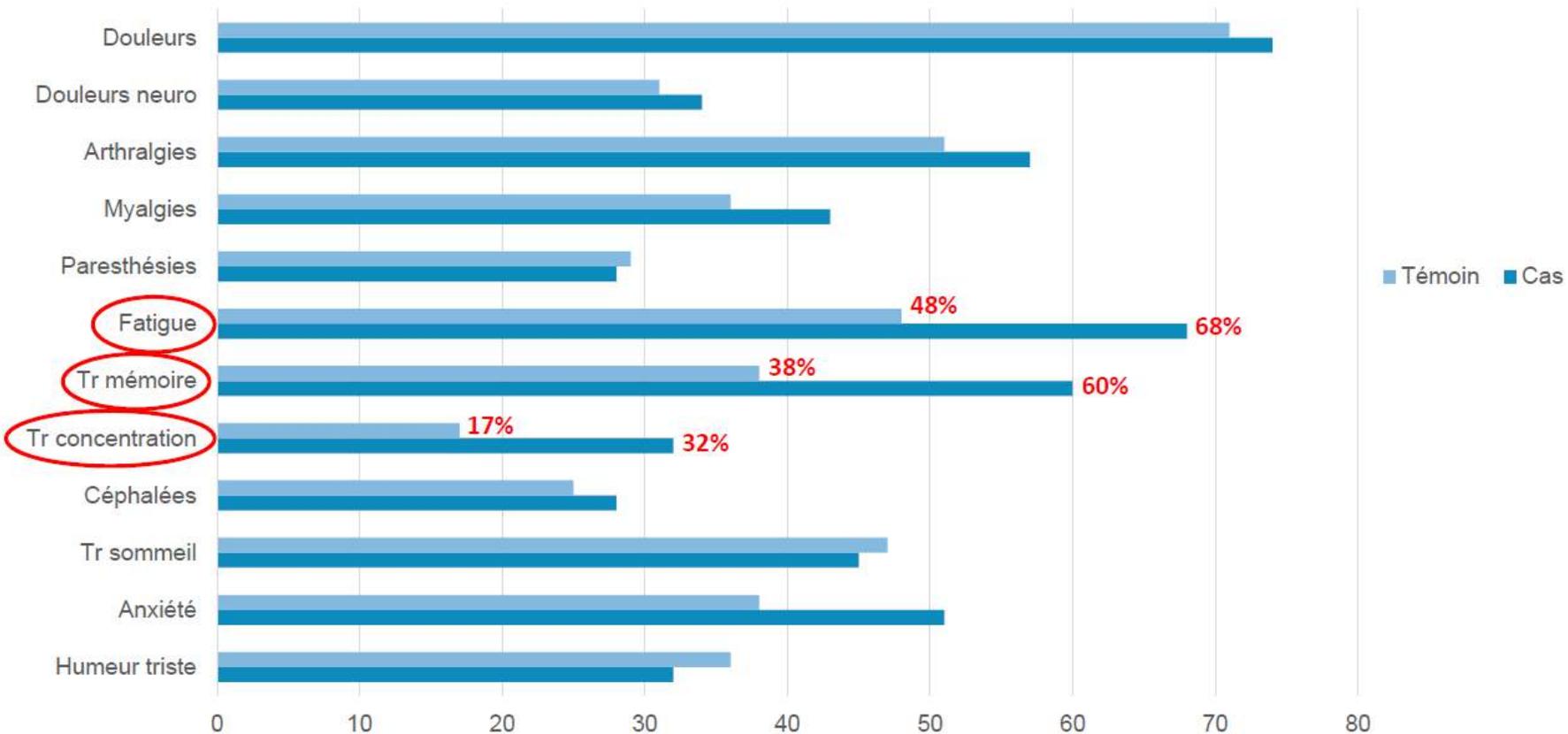
53 cas de NBL	104 témoins
62.4 ans	
♂ 66%	♂ 44%
Peu de comorbidités	
Durée de suivi → 55 mois	
ATCD neurologiques → 19%	→ 8%
Forte exposition → 64%	→ 41%

2 EM exclus

Symptômes et qualité de vie post NBL

Pas de différence de prévalence de symptômes résiduels sauf fatigue, troubles de mémoire et de concentration

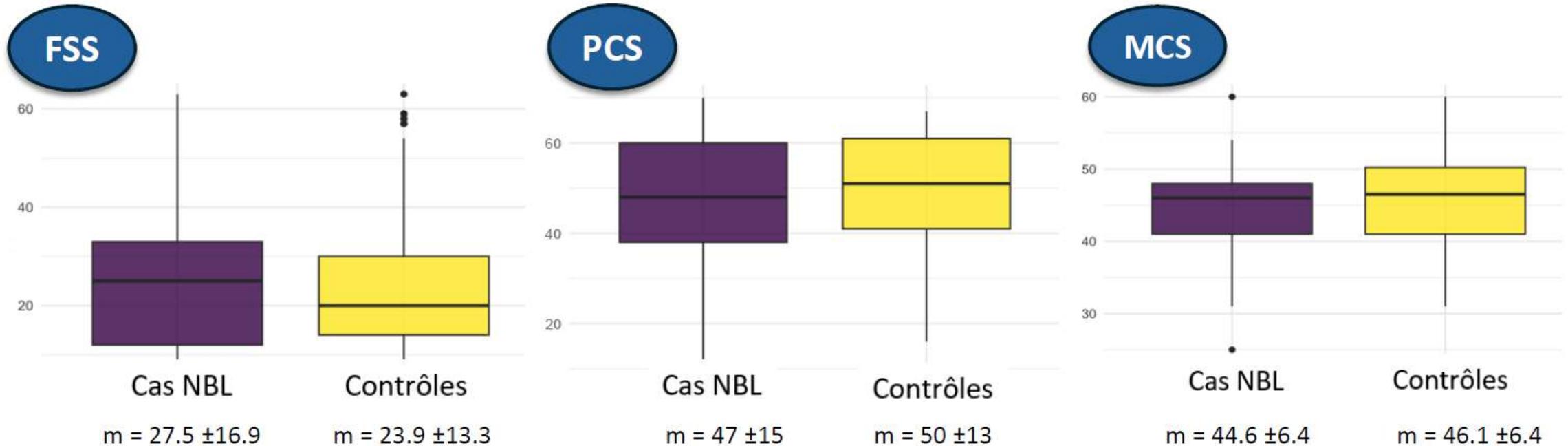
SYMPTOMES RESIDUELS



Symptomes et qualité de vie post NBL

Pas de différence significative au niveau du score de qualité de vie (PCS et MCS) et score de fatigue (FSS)

QUALITE DE VIE & FATIGUE

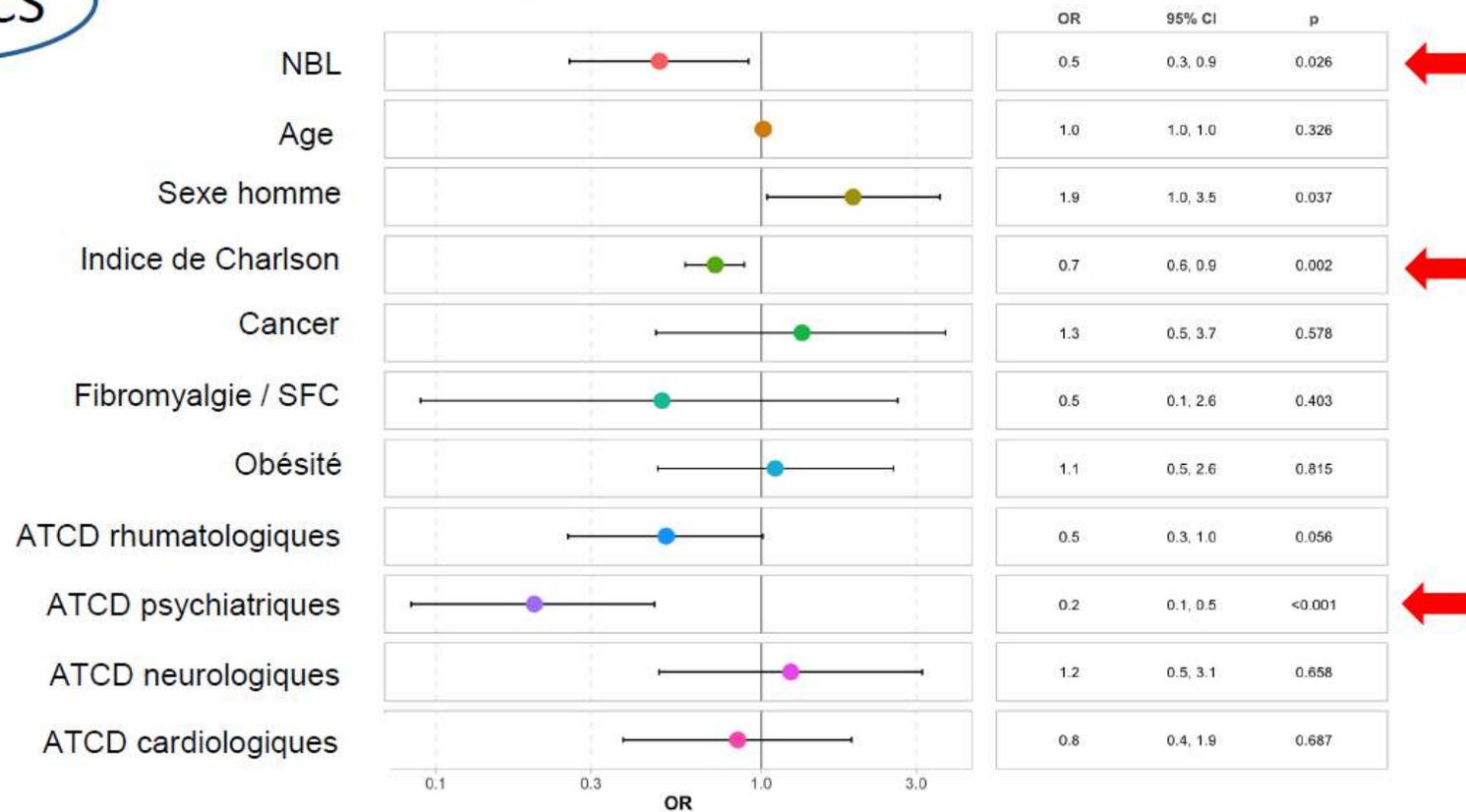


Symptomes et qualité de vie post NBL

L'antécédent de NBL et les antécédents psychiatriques étaient associées à une moins bonne qualité de vie (Physique)

SF12-PCS

QUALITE DE VIE



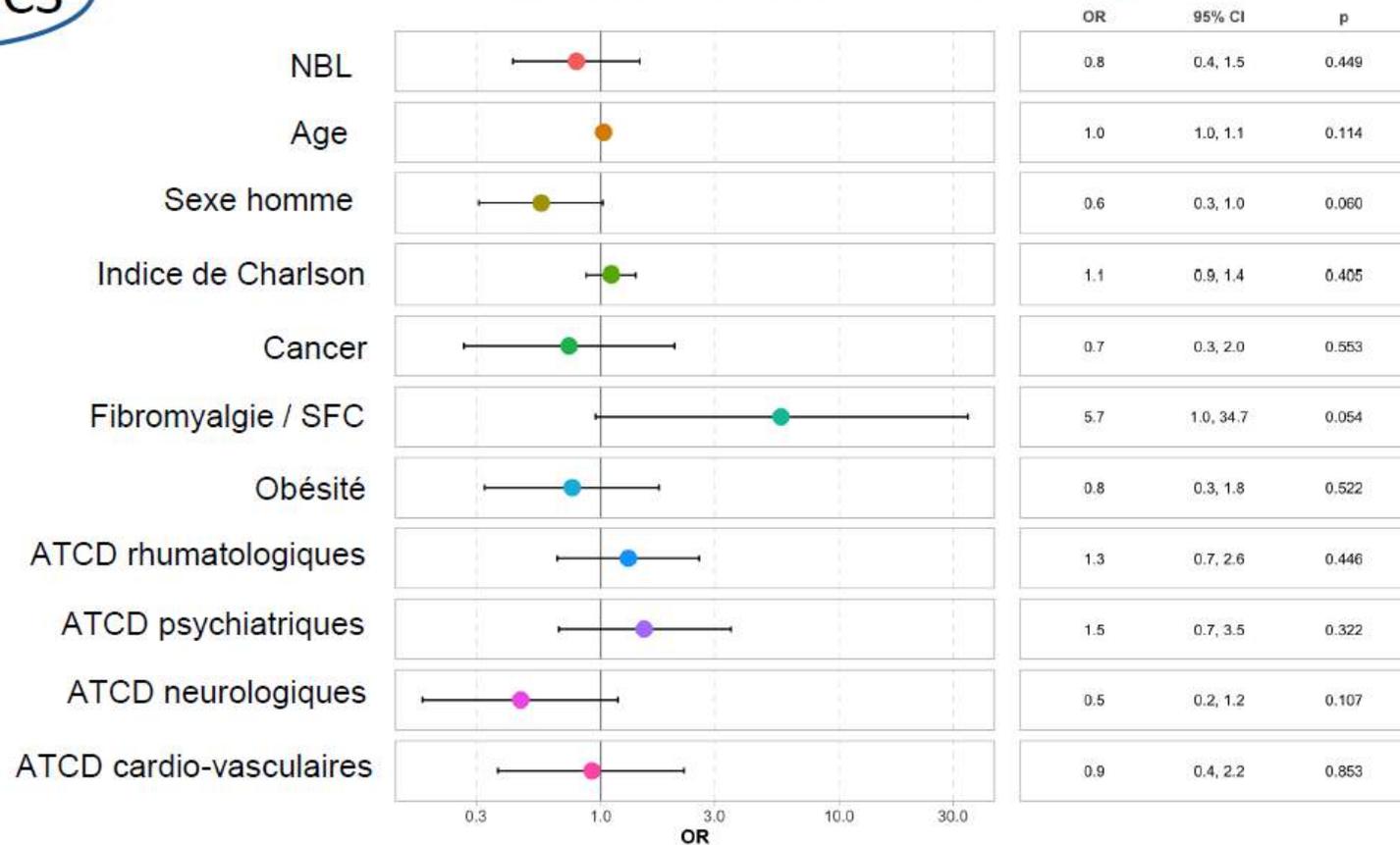
SFC : Syndrome de fatigue chronique

Symptômes et qualité de vie post NBL

Aucun facteur n'était associé à une modification de la qualité de vie (mentale)

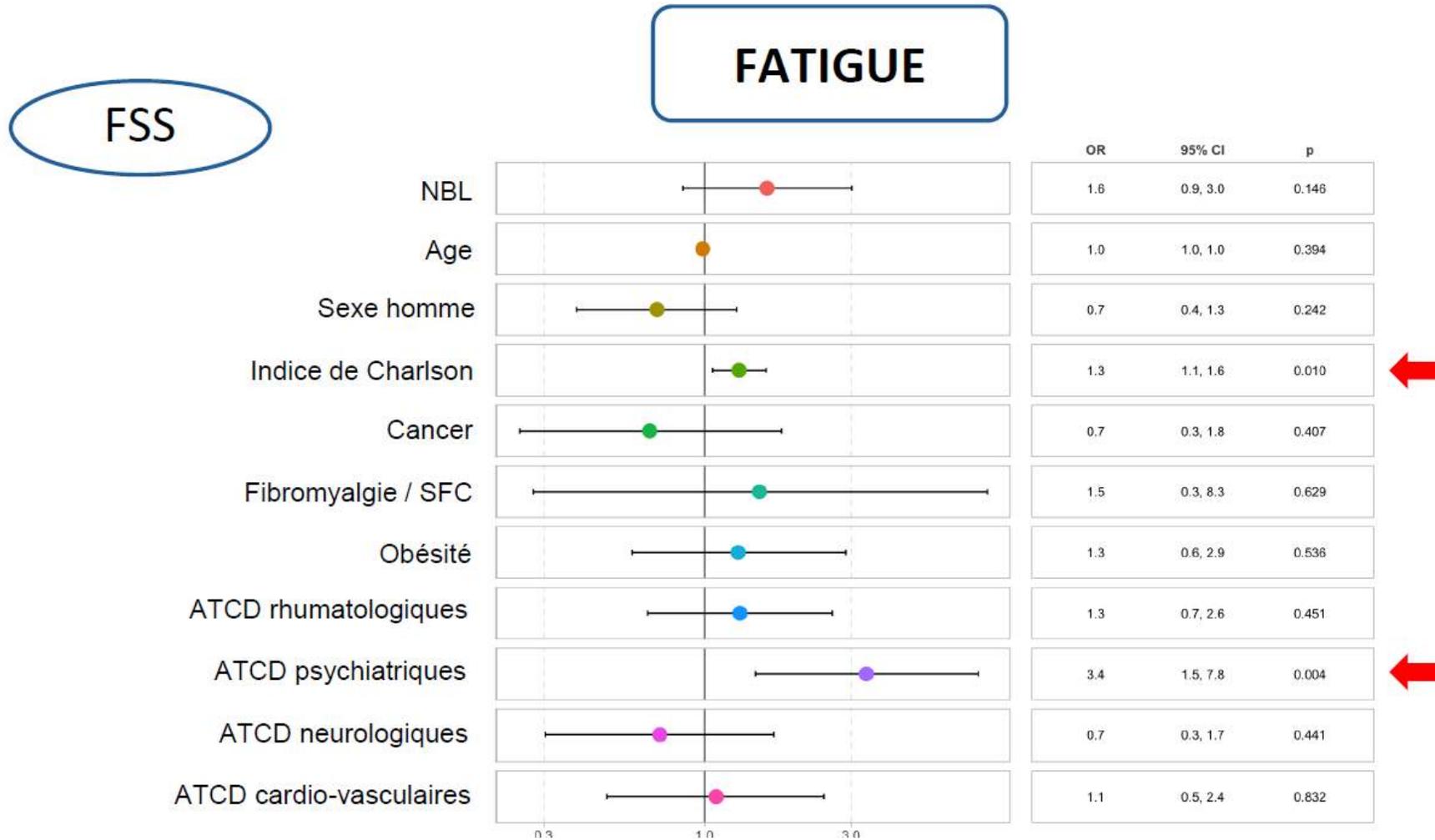
SF12-MCS

QUALITE DE VIE



Symptômes et qualité de vie post NBL

Les comorbidités (Indice de Charlson) et les antécédents psychiatriques étaient associées à un score de fatigue plus élevé



Symptomes et qualité de vie post NBL

CONCLUSION

- Symptômes similaires NBL – population contrôle

Sauf: asthénie, tb mémoire, tb de concentration

- Faible impact sur la qualité de vie (**PCS**)



Réassurance des patients

Facteurs associés au PTLDS

Facteurs associés au patient



Dépression préexistante

Qualité de vie initiale moins bonne

Comorbidités

Perception de la maladie plus négative

Symptômes initiaux multiples

Fatigue

Troubles cognitifs

Facteurs associés à la maladie

Formes disséminées/tardives

Retard diagnostique / thérapeutique

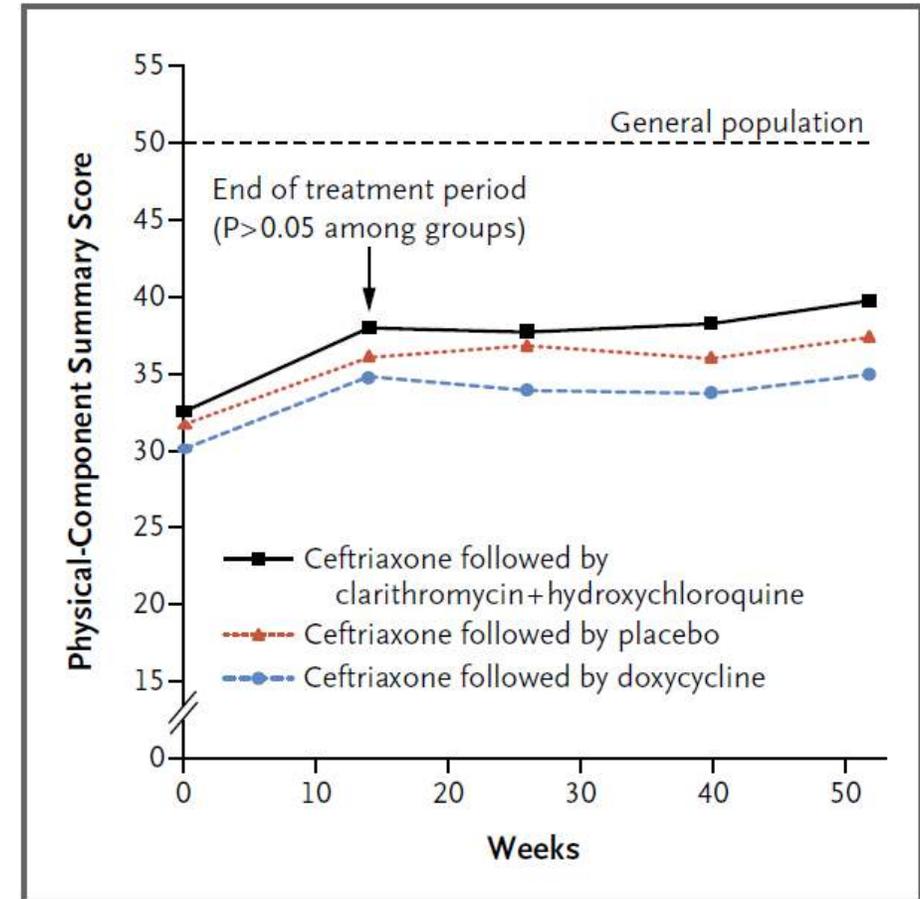
Prise en charge du PTLDS

Antibiothérapie ?

Intérêt non démontré à ce jour

C3G/doxy/Clarithro-plaquénil Vs placebo

Pas d'effet sur la qualité de vie
Pas d'effet sur le score de fatigue



Prise en charge du PTLDS

Antibiothérapie ?

Intérêt non démontré à ce jour

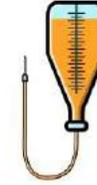
Effets secondaires des antibiotiques++

Voie d'abord

Allergie

Infection à *C. difficile*

Antibio-résistance



Prise en charge du PTLDS

Antibiothérapie ?

Intérêt non démontré à ce jour

Effets secondaires des antibiotiques++

Autre ?

Autres traitements: corticoïdes, AINS, HCQ...

Prise en charge psychologique

Réadaptation physique et activités physique adaptés

Etudes de faible qualité+++

Soutien psychologique++, pas de technique validée

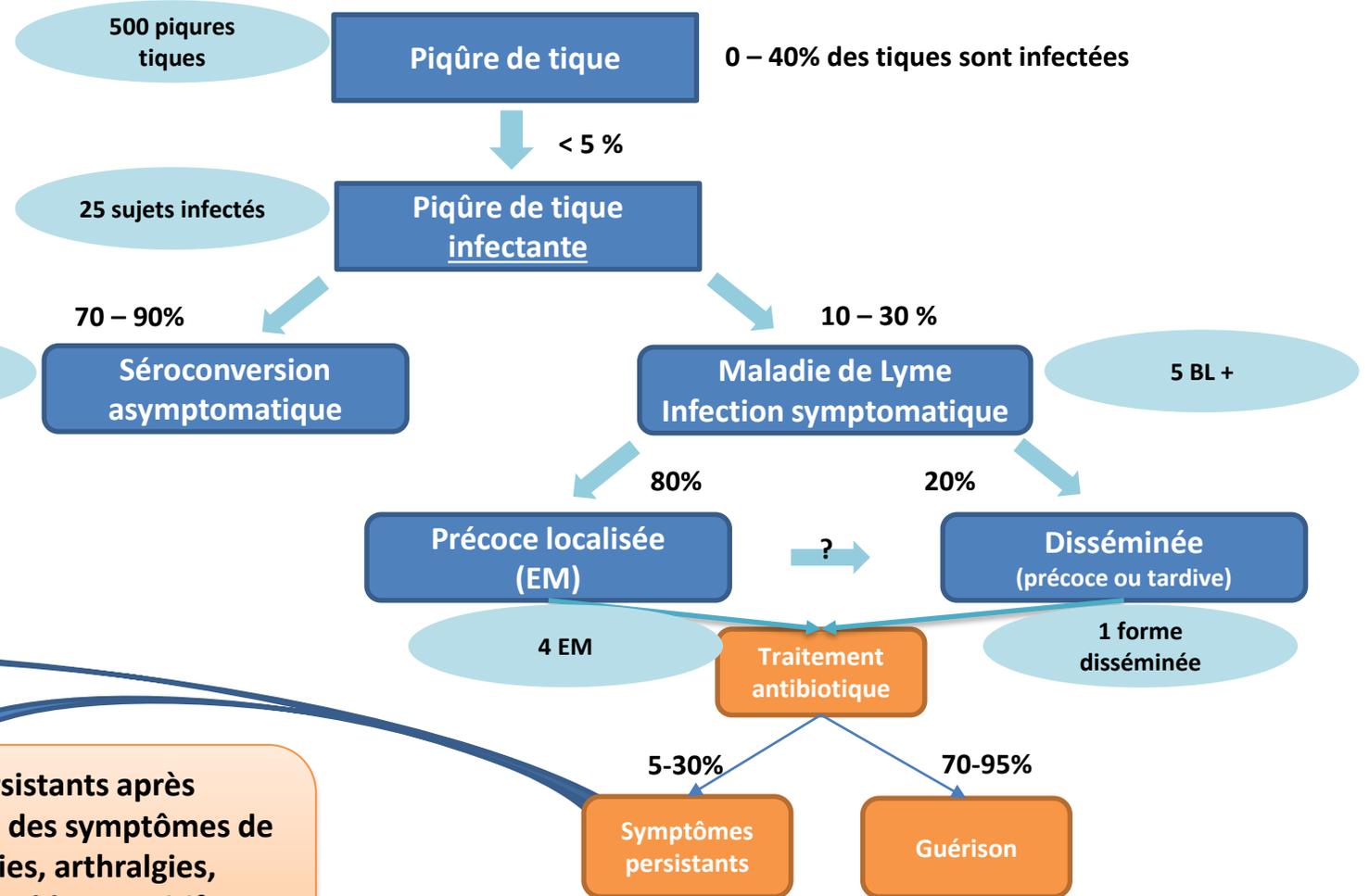
Peu d'études dans la littérature

Borréliose de Lyme

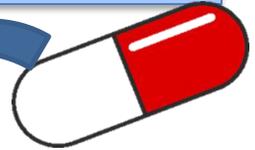


- Prise en charge multidisciplinaire
- Symptomatique
- Besoin d'études+++

20 séro + seule



Antibiotiques?



- Signes de BL persistants**
- Infection persistante (**Rare!**)
 - Réinfection
 - Défaut de réponse immunitaire (**Rare!**)

Séquelles (NBL et arthrite, ACA)

- Signes persistants après résolution des symptômes de BL : myalgies, arthralgies, fatigue, troubles cognitifs**
- PTLDS
 - Autre causes