FRANCE LYME
ASSOCIATION DE LUTTE CONTRE LES MALADIES VECTORIELLES À TIQUES

WWLP – World Wide Lyme Protest

Journée mondiale contre la maladie de Lyme

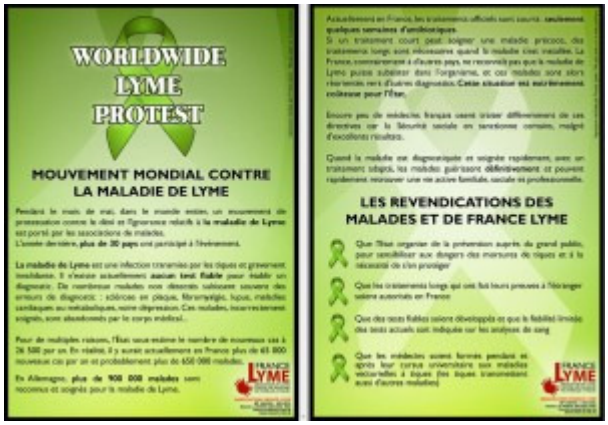
17 mai 2014

O'TOM TICK TWISTER

ASSOCIATION FRANCE LYME
BP 10 049 / Arcueil – 94 114 LA POSTE ARCUEIL PDC
courriel : contact@francelyme.fr • web : www.francelyme.fr

Matin :
Rassemblement sur le parvis de la gare Montparnasse

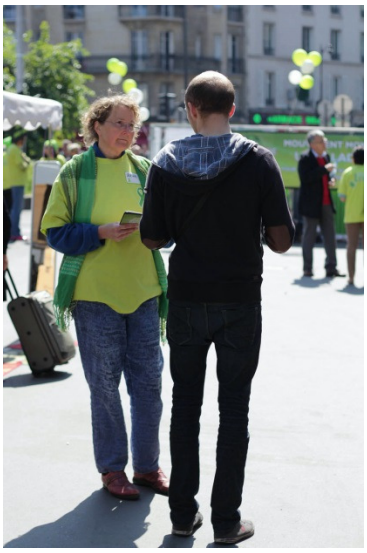
40 militants se sont réunis de bon matin pour distribuer ce tract recto-verso :



WORLDWIDE LYME PROTEST

MOUVEMENT MONDIAL CONTRE LA MALADIE DE LYME

LES REVENDICATIONS DES MALADES ET DE FRANCE LYME



De militants motivés, portant des bandanas verts ou des T-shirts jaunes :

- *ruban vert sur le cœur, symbole de la lutte contre la maladie de Lyme*
- *logo de France Lyme dans le dos*

Grande banderole « Mouvement mondial contre le déni de la maladie de Lyme »

Sandra Olivier

Marraine de France Lyme lors du rassemblement du 17/05/2014

Championne du monde vétérane de course d'orientation depuis août 2013
Atteinte de la maladie de LYME depuis août 2012

Après-midi :
Conférence sur la maladie de Lyme (Montrouge)

Accueil et inscription par les bénévoles de France Lyme

Mme Muriel Vayssier-Taussat, Directrice de Recherches, INRA, US Bartonella et tiques

(Présentation reproduite partiellement dans ce document : résultats en cours de publication ne pouvant être diffusés)

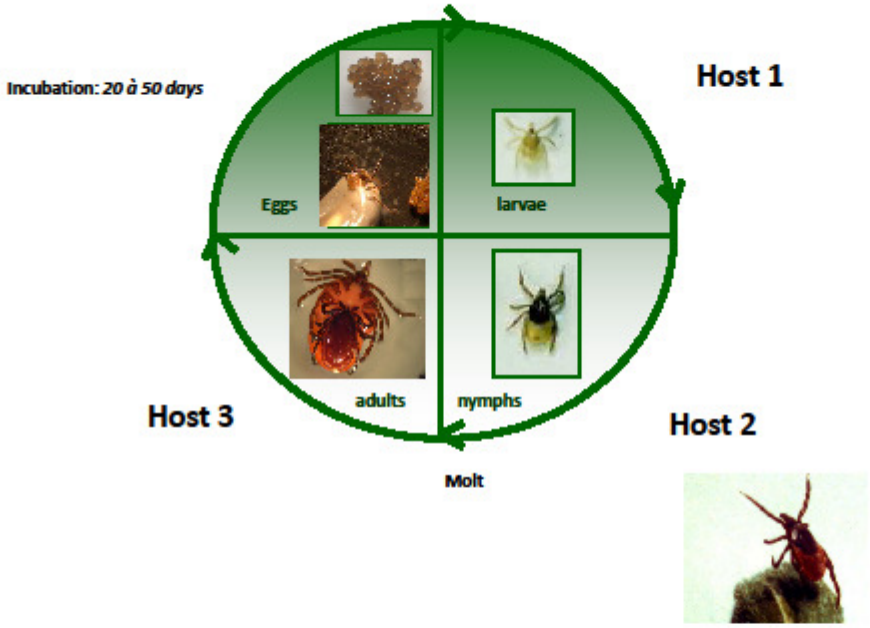
Co-infections des tiques par des agents pathogènes: conséquences sur les co-infections humaines

Dr Muriel Vayssier Taussat, INRA
UMR BIPAR, USC INRA Bartonella et Tiques

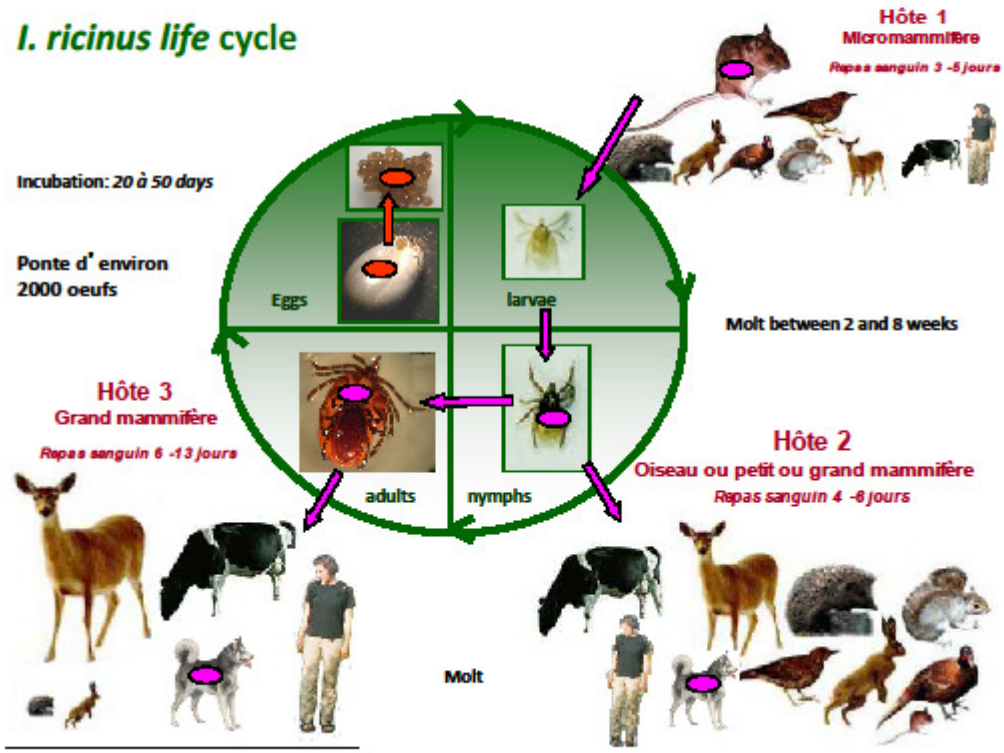
Introduction: tiques et maladies à tiques en Europe

- ✓ Tiques : **arthropodes hématophages** présents dans le monde entier, 2ième vecteurs d'agents pathogènes après les moustiques (1er en Europe)
- ✓ En Europe, on les trouve: dans les bois, les pâtures, jardins publics, maisons…
- ✓ Repas sanguins: sur **animaux sauvages ou domestiques** sur lesquels les tiques acquièrent les agents pathogènes

Ticks life cycle : a 3-host life cycle



I. ricinus life cycle



Introduction: tiques et maladies à tiques en Europe

•Transmission d'une **grande variété d'agents pathogènes** que les tiques acquièrent pendant leur repas sanguin sur de nombreuses espèces animales

* **virus** (TBEV, CCHFV)
* **Bacteria**

(*Borrelia* spp., *Rickettsia* spp., *Ehrlichia* spp., *Anaplasma* sp,....)

* **parasites**

(*Babesia* spp., *Theileria* spp.)

Introduction: tiques et maladies à tiques en Europe

Les maladies humaines transmises par les tiques en Europe:

- Maladie de Lyme (*B. burgdorferi* s.l, 65 000 cas/an en Europe)
  - 3 phases
  - Diagnostic clinique (phase primaire)
  - Diagnostic sérologique (phases 2 et 3)
  - Traitement Antibio efficace
  - ... mais pas tout le temps (co-infections?)
- Encéphalite à tiques: (TBEV, 3 000 cas/an)
- D'autres maladies dues à *Rickettsia* spp., *Babesia* spp., *Anaplasma* spp., *Bartonella* spp. Candidatus *Neoehrlichia mikurensis*, *Borrelia* miyamotoi: très mal ou pas diagnostiqués

Introduction: tiques et maladies à tiques en Europe

Les maladies humaines transmises par les tiques en Europe:

- Patients diagnostiqués « maladies de Lyme » réfractaire au traitement antibiotique:
  rôle des co-infections?

- **Estimation**: 50 % des fièvres après piqûres de tiques ont une origine étiologique inconnue

Quelles sont les origines étiologiques de ces maladies ?

Objectif 1: Quels sont les agents pathogènes véhiculés dans les tiques ?

✓ Collecte de tiques à l'affût (*Ixodes ricinus*) dans des régions « hot spot » pour les tiques

✓ Recherche des **agents pathogènes connus** pour être transmis par les tiques en Europe (PCR spécifique sur extraits d'ADN ou ARN)

Objectif 2: (co-)détecte-t-on ces pathogènes dans les malades piqués par tiques?

✓ Co-infections chez des patients diagnostiqués « maladie de Lyme »:

- ✓ Une seule étude dans une cohorte de malades « Lyme »: (Horowitz et al. 2013 Clin. Inf. Disease)
  - ✓ Sur 311 patients Erythème Migrans: entre 3 et 10% de co-infections avec A. phagocytophilum
- ✓ Description de cas isolés (mais nombreux) avec preuves indirectes de co-infections entre *Borrelia* spp. et *Bartonella* sp., *Babesia* sp.,

Remerciements

USC Bipar / Bartonella and ticks (INRA, Anses, Enva), Maisons-Alfort

- Sara Moutailler
- Sarah Bonnet
- Julien Chotte
- Lorraine Michelet,
- Elodie Deviller
- Evelyne Le Naour
- Martine Cote

Laboratory of Pathogen Discovery (Institut Pasteur), Paris

- Marc Eloit
- Léa Gagnieur
- Virginie Sauvage
- **PathoQuest**
- Marc Eloit
- Justine Cheval
- Marlène Gratigny
- Eric Cabannes

CERFS, Ardennes
Marie Lazarine Poulle

URMITE, Marseille
INTS

- Didier Raoult
- Pierre Edouard Fournier
- Bernard La Scola
- Lionel Arnaud

The Patho-ID Consortium Project – Metaprogramme MEM, INRA

- CBGP, Montpellier (JF Cosson
- CMAEE, Montpellier, Guadeloupe (E Albina)
- EpiA, Clermont Ferrand (G Vourc'h)
- BIA, Bioinformatics, Toulouse (C Klopp)
- Ecologie microbienne (P Mavinguy)

ChroniMed
Ph Raymond, Réseau de Médecins généralistes

Pr Perronne, Chef de service du département de médecine aigüe spécialisée, Hôpital de Garches

Traitement de la maladie de Lyme et difficultés rencontrées

Christian PERRONNE

Unité de Maladies Infectieuses et Tropicales

Hôpitaux Universitaires Paris - Ile de France – Ouest
Hôpital Raymond Poincaré

92 Garches

Erythème migrant

Traitement des formes précoces du Lyme

❖ **Phase primaire**

- Durée : 14 à 21 jours
- Amoxicilline : 3 à 4 g/j ou doxycycline 200 mg/j (ou Céfuroxime-axétil, azithromycine)

❖ **Traiter sans faire de sérologie +++**

Traitement des phases tardives du Lyme

- Durée : 3 à 4 semaines
- Amoxicilline, doxycycline
- Ceftriaxone 2 g/j IV/IM
- Pénicilline G IV : 18 à 24 M UI / j
- Fréquence des réactions d'exacerbation des symptômes (Jarish – Herxheimer)

Que faire quand les symptômes persistent ou rechutent après antibiotique ?

- Recommandations américaines et françaises :

  Refaire 4 semaines de traitement avec une autre classe d'antibiotique

Que faire quand les symptômes persistent après 2 mois de 2 antibiotiques différents ?

- Antalgiques
- Antidépresseurs
- Psychiatrie …

Mère-grand', pourquoi on t'envoie chez les fous parce que tu ne plus aller aux champignons avec moi ?

Moi, je suis guéri

INFECTIONS NEEDING PROLONGED ANTIBIOTIC THERAPY

• Drug susceptible tuberculosis	6 to 9 months
• Multi-drug resistant tuberculosis	18 to 24 months
• Leprosy	24 months
• Atypical mycobacteria	6 to 18 months
• Q fever endocarditis	18 months

IDSA lecture : Counterpoint : long-term antibiotic therapy improves persistent symptoms associated with Lyme disease

Raphael B STRICKER

Clin Infect Dis, 2007, 45, 149-157

Limites de la médecine factuelle

- **Evaluation des antibiothérapies prolongées dans les formes chroniques : difficile**
  - **Etudes ouvertes :** bons résultats mais pas d'impact sur les décideurs car absence de randomisation
  - **Etudes randomisées :**
    - Si un critère de jugement précis : significatif versus placebo (mais effet transitoire)
    - Si analyse globale (ex. échelle de qualité de vie) : pas de résultat significatif car trop vague (ne distingue pas les catégories de signes et symptômes)
- **Exacerbations sous traitement** parfois retardées, fluctuantes et/ou prolongées : interprétées comme des échecs.

TETRACYCLINE THERAPY OF CHRONIC LYME DISEASE

Donta ST, Clin Infect Dis, 1997

- 277 patients
- Tetracycline during 1 to 11 months (mean duration 4 months)

- After 2 months of therapy : 33 % improvement
- Afeter 3 month of therapy: 61 % improvement

MACROLIDE THERAPY OF CHRONIC LYME DISEASE

Sam Donta, Med Sci Monit 2003, 9 : 136-142

- 235 patients
- Astenia, arthralgia, myalgia
- Neurocognitive dysfonction ,paresthesia, radicular pain

- Clarithromycine (500mg twice daily, Azithromycine 250mg-500mg daily or Erythromycine 500mg three times daily)
- + hydroxychloroquine 200mg twice daily

- Duration: 1 à 18 months (mean duration: 6 months) – More often 4 to 8 months.

- M3 : 42% of patients were markedly improved

TWO CONTROLLED TRIALS OF ANTIBIOTIC TREATMENT IN PATIENTS WITH PERSISTENT SYMPTOMS AND A HISTORY OF LYME DISEASE

Klempner et al, N Engl J Med, 2001

- Two randomized trials: 129 patients had history of acute Lyme disease
  - Lyme serology positive : n = 78
  - Lyme serology negative : n = 51
- Mean duration of symptoms 4.7 years
- Treatment : intraveinous ceftriaxone 2g daily for 30 days followed by oral doxycycline 200mg daily for 60 days versus placebo

- At day180 : no difference in the measure of the health related quality of life between the two groups

- **The main problem of this study :**
  - Inclusion of patients who had been sympomatic for a long time before (4 years)
  - No analysis by symptoms category
  - No data on the exacerbations with treatment
  - Role of possible co-infections in the failure ?

STUDY AND TREATMENT OF POST LYME DISEASE (STOP-LD) : A randomized double masked clinical trial

Krupp et al, Neurology, 2003

- Ceftriaxone IV versus placebo IV
- Duration : 4 weeks
- Improvement in fatigue at 6 months (Fatigue Severity Scale FSS-11)
  - **64 %** in the ceftriaxone group
  - **18,5 %** in the placebo group **p<0,001**
- No improvement on the cognitive dysfunction

RESULTS FROM LYME DISEASE TREATMENT TRIAL

In Program and Abstracts of the Columbia University, LDA Conference, Lyme and other tick-borne diseases
Emerging tick borne diseases (Philadelphia), 2005, L1
Cameron DJ

- **Oral Amoxicilline** versus placebo
- Duration : **3 months**
- Improvement for 2/3 of patients (quality of life)

A RANDOMIZED, PLACEBO CONTROLLED TRIAL OF REPEATED I.V. ANTIBIOTIC THERAPY FOR LYME ENCEPHALOPATHY

Fallon et al., Neurology, oct 2007

- **Documented lyme:** Erythema migrans
  ELISA (+), Western blot (+) **n = 37**
  - 3 weeks of prior IV ceftriaxone (completed at least 4 months before)
  - Objective evidence of memory impairment

Treatment by: IV Ceftriaxone versus IV placebo during 10 weeks
(Control group : Healthy volunteers, n = 20)

- **Co-infection** (serology) : *Anaplasma phagocytophila* : 10,8 %
  Babesia microti : 27 %
- **IRM, PET scan, memory impairment (Wechsler Mem. Scale III)**

Improvement of the neurocognitive functions with Ceftriaxone , p < 0,01 at W12 …. but relapse at W24

Efficacy of long-term antibiotic treatment in patients with a chronic tick associated poly-organic syndrome (TAPOS)

Clarissou J, Song A, Bernede C, Guillemot D, Salomon J, Perronne C.
Med Mal Infect, 2009

- 100 patients
- Open-label prospective study,
- **Inclusion criteria**
  - > 18 years, chronic symptomatology for at least six month, history of erythema migrans or positive serology or tick bite.
  - History of treatment with a recommended antibiotic course for primary or secondary Lyme disease,
  - No treament with an antibiotc during the three pevious months.

Efficacy of long-term antibiotic treatment in patients with a chronic tick associated poly-organic syndrome (TAPOS)

Clarissou J, Song A, Bernede C, Guillemot D, Salomon J, Perronne C.
Med Mal Infect, 2009

- **Suggestive signs and syptoms classified in organ categories :** neurological, articular, psychiatric or cognitive, cutaneous, cardiorespiratory, muscular, gastrointestinal or endocrinal

- **Clinical score:**
  - Erythema Migrans +5 points
  - Positive serology +5 points
  - Tick bite +3 points
  - Several categories of signs and symptoms +2 points
  - Only one category of signs and symptoms +1 points

  < 5 points : TAPOS less probable
  5 - 7 points : probableTAPOS
  >7 points : very probable TAPOS

Efficacy of long-term antibiotic treatment in patients with a chronic tick associated poly-organic syndrome (TAPOS)

Clarissou J, Song A, Bernede C, Guillemot D, Salomon J, Perronne C.
Med Mal Infect, 2009

Patients characteristics :

Erythema Migrans : 53 %
Tick bite: 69 %
Positive serology 51%

Neurologic symptoms: 94%
Articular: 91%
Cardiorespiratory 73%
Muscular signs 67%
Cutaneous 76% (16% recurrent erythema migrans, 26% nonspecific)

Clinical score :

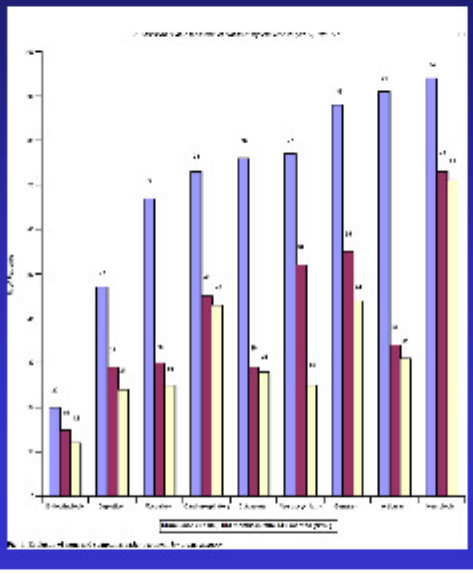
less probable TAPOS :	6%
probableTAPOS :	27%
very probable TAPOS :	67%

Antibiotic therapy: 3 to 6 months

- ceftriaxone 31%, amoxicillin 39%, doxycycline 27%,
- clarithromycin 4%, tinidazole 2%

Efficacy of long-term antibiotic treatment in patients with a chronic tick associated poly-organic syndrome (TAPOS)

Clarissou J, Song A, Bernede C, Guillemot D, Salomon J, Perronne C.
Med Mal Infect, 2009



Efficacy of long-term antibiotic treatment in patients with a chronic tick associated poly-organic syndrome (TAPOS)

Clarissou J, Song A, Bernede C, Guillemot D, Salomon J, Perronne C.
Med Mal Infect, 2009

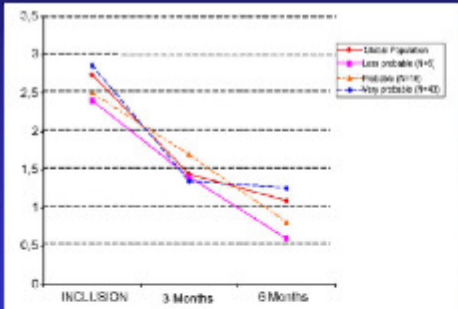
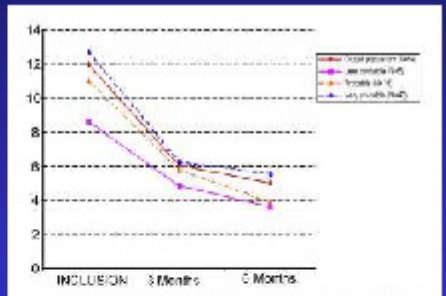


Fig. 4. Evolution of the average number of objective signs according to the clinical score of "tick associated poly-organic syndrome" (TAPOS) at inclusion.



$p < 0{,}001$

Efficacy of long-term antibiotic treatment in patients with a chronic tick associated poly-organic syndrome (TAPOS)

Clarissou J, Song A, Bernede C, Guillemot D, Salomon J, Perronne C.
Med Mal Infect, 2009

- **Discussion**
  - No severe adverse effects
  - Effect of antibiotics : more important for articular signs than for neurologic signs
  - Treatment did not cure all patients
  - Treatment improved the quality of life.
  - **Various hypotheses for failures can be suggested:**
    - Insufficient dosage, insufficient duration of course
    - Secondary auto-immune reaction or chronic inflammatory disease after treatment
    - Persistent *Borrelia*
    - Co-infections

Arguments scientifiques face aux polémiques

- **« Maladie psychosomatique des temps modernes inventée par internet »**
  Importance de rechercher des anomalies objectives (Troubles cognitifs, IRM, potentiels évoqués, lymphopénie, PL)
- **« Le Lyme guérit très vite sans rechute puisque la bactérie est sensible aux antibiotiques »**
  Persistance des *Borrelia* démontrée chez l'animal et chez l'homme, même après plusieurs semaines d'antibiothérapie
- **Rôle des co-infections ?**
  Babesia, Bartonella,, Ehrlichia, Mycoplasma, Chamydophila, Coxiella, Toxoplasma, Leishmania, HHV-6, etc…
  non évaluable de façon fiable en routine

LYME : PATHOPHYSIOLOGY

- ***Borrelia burgdorferi:***
  - **Complex genetic structure**
    - > 1500 genes ; > 132 function genes
      (in contrast *Treponema pallidum* : 22 function genes)
    - 1 linear chromosome + 21 plasmids (*Chlamydia* : 7 plasmids)
    - this suggests it's a highly adaptable organism.
  - **Evade the human immune response**
    - Immunosuppression
    - Antigenic variation, mutation and gene recombination
    - Dormant forms with cyst formation
    - Survival : extracellular + intracellular
    - Secretes factors to adhere to cell
    - Biofilms

PERSISTENCE OF *BORRELIA BURGDORFERI* AFTER ANTIBIOTIC TREATMENT

- **ANIMAL MODELS**

Mouse : - Persistence of spirochetes within macrophages
- Spirochete DNA detected in PCR after antibiotic treatment

Dog : - After high dose of amoxicillin or doxycycline during 30 days:
- Borrelia Burgdorferi DNA was detectable 500 day post infection period

Monkey : Neurologic and cardiac disease were associated with persistent infection

- **HUMAN STUDIES**

- Phillips et al, Infection 1998 : *B. burgdorferi* bacteremia (electronic immunofluorescence) : positive in 91% of 47 patients in failure after an antibiotic treatment (oral or IV).

- Hunfled et al, AAC 2005 : Cutaneous biopsy (+) after antibiotic treatment

Persistence of *Borrelia burgdorferi* in Rhesus macaques following antibiotic treatment of disseminated infection.

Embers et al. PLOS One 2012

Les autres espèces de *Borrelia* ont-elles des profils de sensibilité différents ?

Inconnu

Borrelia species responsible of Lyme or Lyme-like diseases

- ***Borrelia burgdorferi* sensu lato**
  - *Borrelia burgdorferi* sensu stricto (North America, North Africa (genetic diversity) Europe, Asia)
  - *B. afzelii*
  - *B. garinii* (several serotypes)
  - *B. bavariensis* (ex *B. garinii* OspA serotype 4)
- *Borrelia lonestari* (North America)
- ***Borrelia miyamotoi*** (Asia, Europe, North America)
  Also responsible of relapsing fever cases.
  It could be an important player
- Non identified spirochete (Brazil)

Other species of *Borrelia* belonging to the *B. burgdorferi* sensu lato complex

- Unknown or poorly documented pathogenicity
- *B. japonica*, *B. sinica*, *B. lusitaniae* (vasculitis ?),
  B. carolinensis, *B. turdi*, *B. tanukii*, *B. californiensis*, *B. yangtze*
- Occasionally isolated from symptomatic patients (Lyme-like disease)
  - *B. spilmanii* (early skin disease), *B. andersonii*, *B. bisettii*, *B.valaisiana*, *B. kurtenbachii*, *B. americana*

Nouvelles *Borrelia*
PCR améliorée

Lee et al. Int J Med Sci 2014, 15

- *Borrelia burgdorferi* (possibly sero-negative)
- *Borrelia miyamotoi* (sero-negative for Lyme)
- A novel *Borrelia* (not yet named)
  - Close to *Borrelia* responsible of relapsing fevers
  - **Isolated from a post-treatment serum of a patient with clinical neuroborreliosis**
  - Common epitopes with *B. burgdorferi* (could cross-react in serology ?)
  - **More resistant to antibiotics ?**

Co-infections after tick bites

- Wormser N Engl J Med 2006
- Early Lyme disease in the USA :
  - 2 to 12% of patients : simultaneous granulocytic anaplasmosis
  - 2 to 40% of patients : simultaneous babesiosis (piroplasmosis)

Other human tick-borne infections

- **Parasites**
  - *Babesia divergens, B. microti*
- **Bacteria**
  - *Ehrlichia chaffeensis (USA)*
  - *Anaplasma phagocytophilum (Europe)*
  - *Rickettsia sp., Coxiella burnetii*
  - *Francisella tularensis, Bartonella*
  - ***Candidatus* Neoehrlichia mikurensis** (recently discovered in Switzerland)
- **Viruses**
  - Several *Flaviviridae* (including Tick-born encephalitis virus)
  - Bunya viridae (Criman-Congo hemorrhagic fever)

Other co-infections which could play a role

- ***Mycoplasma, Chamydophila***
- ***Toxoplasma gondii***
- ***Leishmania***
- **HHV-6, EBV, CMV**

Importance to objectivate abnormalities before giving the label « psychosomatic »

Cognitive disorders (objective tests)
MRI
Evoked potentials (visual, somesthetic)
Lymphocytopenia
Lumbar puncture

SPECT scan
Brain blood flow
Biological markers

Prospective standardised study of 30 patients with chronic neurological and cognitive disorders after tick bites

MO Roche-Lanquetot, F Ader, MC Durand, R Carlier, H Defferrière, A Dinh, JL Herrmann, D Guillemot, C Perronne, J Salomon
Med Mal Infect, 2008

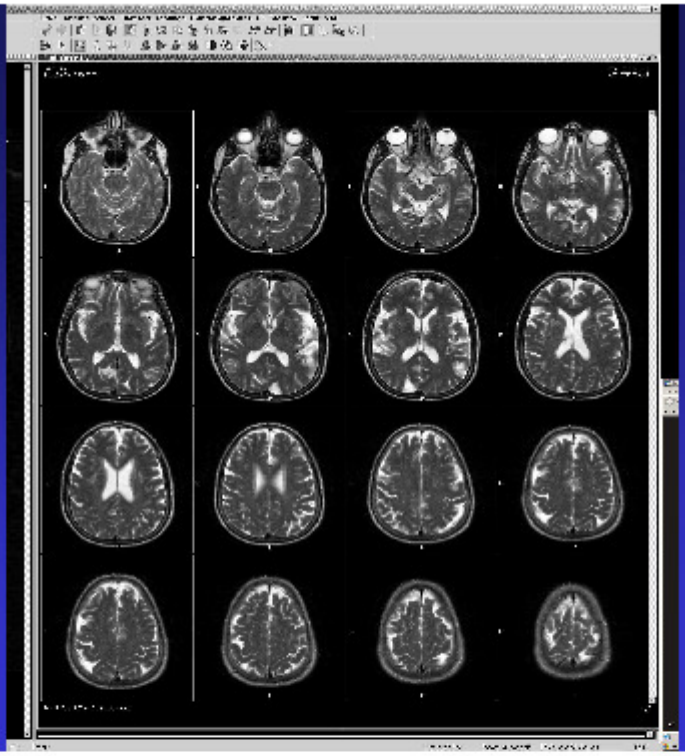
- **CSF abnormalities:** hyperproteinorachia > 0,40 g/l : 64%
- **Lymphocytopenia :** 17%
- **Abnormalities of cerebral magnetic resonance imaging:** 41%
  - Punctate lesions of the white substance on FLAIR (along the Virchow and Robin space, along the ventricular walls and in the pyramidal bundles)
  - Variability in time
- **Abnormalities of somesthetic tests (evoked potentials) :** 47%
- **Abnormalities of neurocognitive tests :** 100%

Prospective standardised study of 30 patients with chronic neurological and cognitive disorders after tick bites

MO Roche-Lanquetot, F Ader, MC Durand, R Carlier, H Defferrière, A Dinh, JL Herrmann, D Guillemot, C Perronne, J Salomon
Med Mal Infect, 2008

- **Neurocognitive tests**
  - Tests de fluidité verbale
  - Mémoire: Buschke selective reminding test .
  - Fonctions exécutives: Trail making test (TMT)
  - Mémoire de travail : test de SPAN (mémoire de séries croissantes de chiffres), test de Brown-Petterson,
  - Attention sélective (barrage de cloches)
  - Attention soutenue (barrage de chiffres)
  - Attention auditive (rythmes de Mira Semback)
  - Contrôle mental : compte à rebours et de 3 en 3

Neuro-cognitive evaluation
Roche-Lanquetot et al. Med Mal Infect 2008



Difficultés rencontrées lors des traitements

Long term treatment is not so easy :

- Exacerbations :
  - often severe
  - frequent (around 80%)
  - often during weeks or months
- Evolution : not linear, cyclic
- Minimal duration for improvement
  - variable: 1 month to 6 months or 1 year, and sometimes more ...
- Healing
  - Often partial
  - Frequent relapses

Difficultés rencontrées lors des traitements (2)

- Rôle des co-infections dans certains échecs
- Tous les patients ne réagissent pas de la même façon aux différents antibiotiques ou anti-infectieux
- Fréquence des échecs partiels et des rechutes
  Rôle du terrain génétique
  Influence du stress et du psychosomatique

Antibiotiques « non officiels » pour traiter le Lyme

- **Usual Antibiotics :**
  - Beta-lactams
  - Tetracyclines
- **Other effective antibiotics**
  - **Macrolides :** Clarithromycin, Azithromycin (Donta, Med Sci Monit, 2003)
  - **Imidazoles :** Metronidazole, Tinidazole, effective against cystic forms (Fritzsche, Medical Hypotheses 2005)

Non antibiotic treatments

- Anti-fungal agents:
  fluconazole (Schardt, Eur J Med Res, 2004)
- Anti-malarial agents :
  hydroxychloroquine
  - Alcalinisation of the phago-lysosome
  - Synergy with the antibiotic (Q fever, tuberculosis)
  - Direct effect on *Borrelia* (Brorson, Int Microbiol 2002)
  - Immunomodulator y effects

Autres anti-infectieux souvent efficaces utilisés en l'absence d'études publiées

- Antibiotiques :

cotrimoxazole, rifampicine, fluoroquinolones

- Anti-parasitaires :

flubendazole (Fluvermal*)
albendazole (Zentel*)
méfloquine (Lariam*)
artémisine
atovaquone (Wellvone*, Malarone*) (*Babesia*)
ivermectine (Stromectol*), etc…

- Antifungiques :

griséofulvine (Griséfuline*)

Autres traitements

- **Intérêt de la phytothérapie**
  Seule étude in vitro publiée : pépins de pamplemousse (Brorson et al.)

- **Intérêt de la recharge régulière en vitamine D**
  Augmente la bactéricidie dans le phagolysosome
  Publié pour la tuberculose : in vitro (Crowle) & in vivo

Réticences de la communauté médicale

- **Tous ces traitements sont « à la carte »** et non évalués
- **Risque juridique encouru car les prescripteurs**
  - Loi Bertrand : interdiction de prescrire hors AMM
- **Problème de la surconsommation d'antibiotiques**
  - La multi-résistance ou l'ultra-résistance et bientôt la toto-résistance de certaines bactéries aux antibiotiques : problème de Santé publique majeur à l'échelle nationale et mondiale
  - Pénurie de nouveaux antibiotiques
  - Risque de compromettre la plus grande partie de la médecine, des soins intensifs ou de la chirurgie modernes

Promenons nous dans les bois,
pendant que la tique n'y est pas …

Dr Teulières, médecin généraliste (Paris)

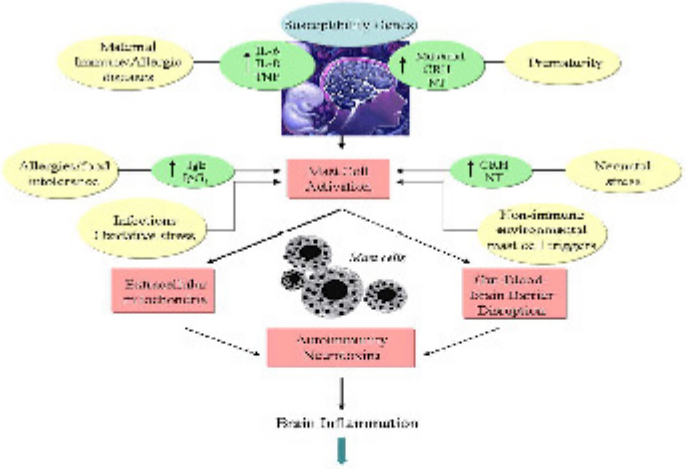
(2 présentations)

Inflammation Chronique
Et
Neuro Borréliose

1

Terrain favorable et barrière hémato-encéphalique

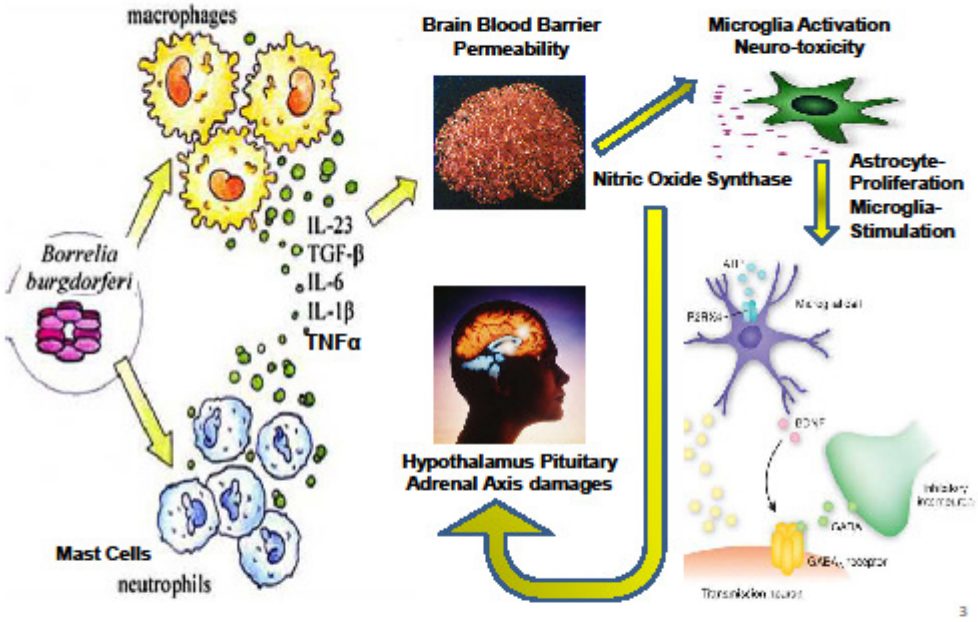
Représentation schématique des différents processus impliqués dans l'activation des mastocytes par des déclencheurs allergiques et -immunologiques, pouvant conduire à la rupture de la barrière hémato-encéphalique, à l'auto-immunité et à l'inflammation chronique pouvant ainsi contribuer à la pathogenèse



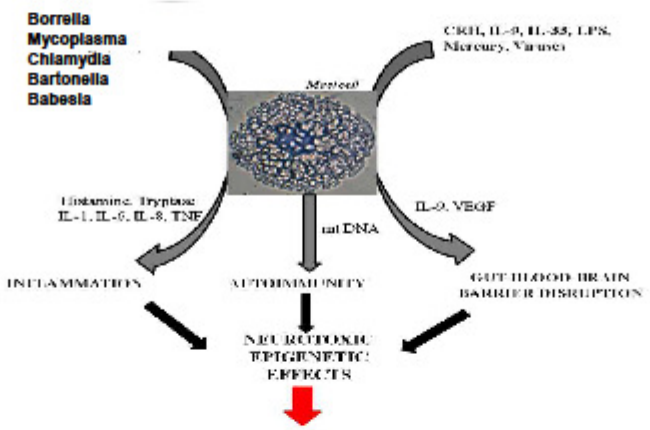
Neuro degenerativity - Microglia activation

2

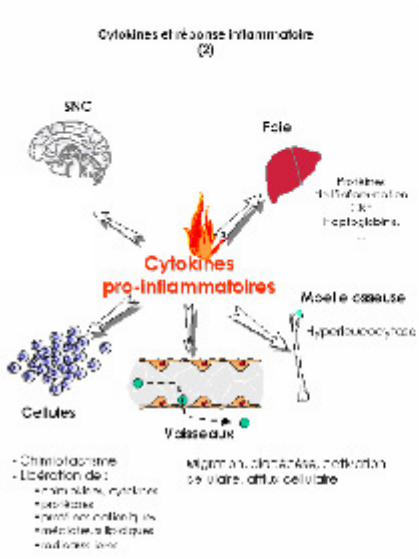
Neuro Borréliose et Neuro Dégénération



Mastocytes et Inflammation Chronique



Cytokines pro-Inflammatoires



Les chimiokines

Les chimiokines sont de toutes petites cytokines, dont la plupart sont produites lors d'une réponse inflammatoire et qui ont pour rôle d'activer les cellules immunitaires, ainsi que de les recruter au site de l'inflammation. Parmi elles on compte IL-8 qui recrute les polynucléaires neutrophiles.

Le TNF-α

Le TNF-α est la plus importante des cytokines pro-inflammatoires. Elle agit au niveau du foie lors d'une infection en induisant la synthèse de molécules de la phase aigue de l'inflammation, et agit également au niveau de l'endothélium vasculaire en induisant la synthèse de protéines membranaires qui seront indispensable à la diapédèse des cellules immunitaires.

Les interleukines (IL)

L'IL-1 est une cytokine pro-inflammatoire qui va agir au niveau de l'hypothalamus lors d'une infection, afin d'induire la synthèse de prostaglandine qui sera à l'origine de la fièvre, ainsi qu'au niveau du foie pour activer la synthèse de molécules de la phase aigue de l'inflammation.

L'IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire qui va agir au niveau du foie lors d'une infection, afin d'activer la synthèse de molécules de la phase aigue de l'inflammation.

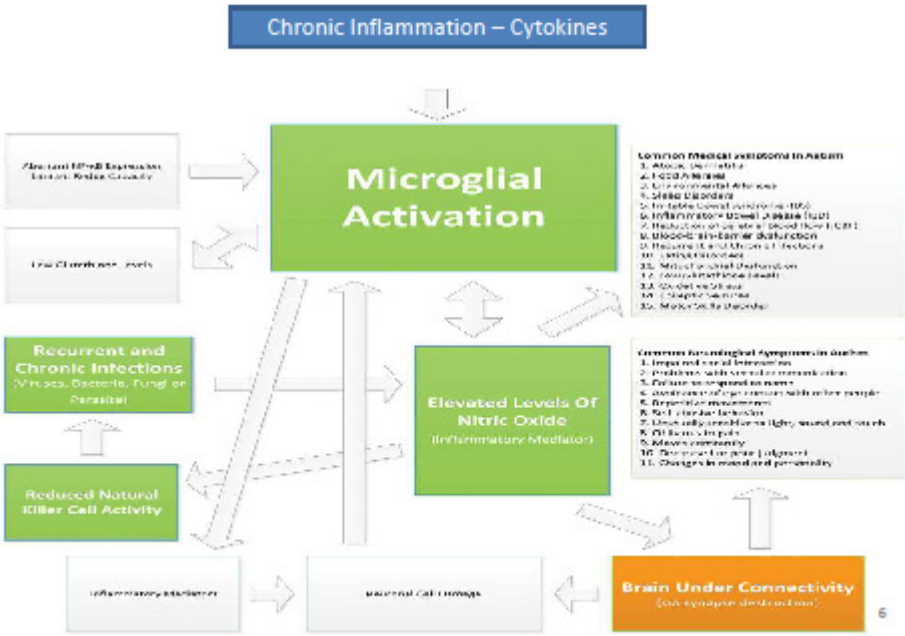
L'IL-7 joue un rôle indispensable à la maturation des lymphocytes B, grâce à sa sécrétion au niveau de la moelle osseuse.

L'IL-10 est une cytokine anti-inflammatoire, jouant un rôle de régulation de la réaction inflammatoire, permettant ainsi qu'elle ne devienne pas exagérée et donc pathologique.

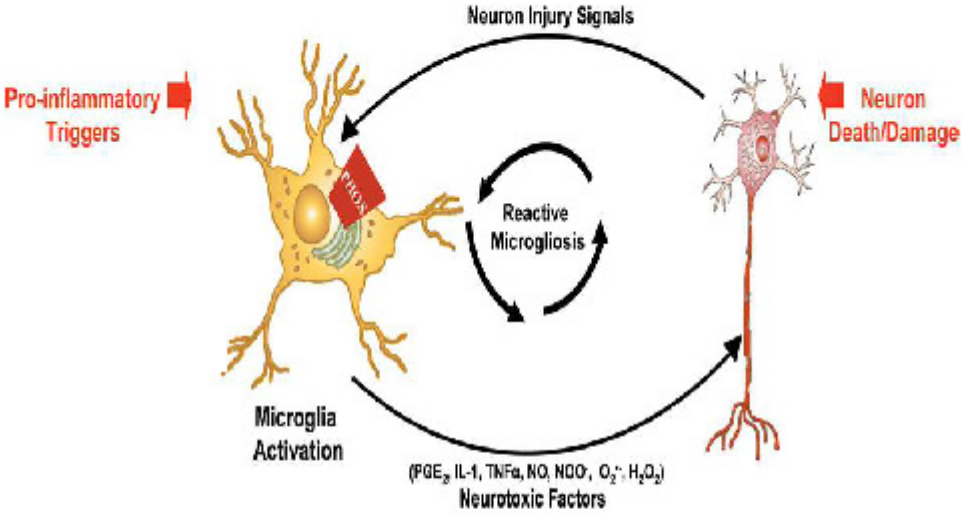
L'IL-12 est une cytokine pro-inflammatoire qui module l'activation des lymphocytes T. Elle permet la différenciation des lymphocytes T-CD4 en lymphocytes T auxiliaire 1 (LTH1).

PUBLIC 5

Neuro-Inflammation dans la Neuro-Borréliose (et l'Autisme)
Microglies et Monoxyde d'Azote

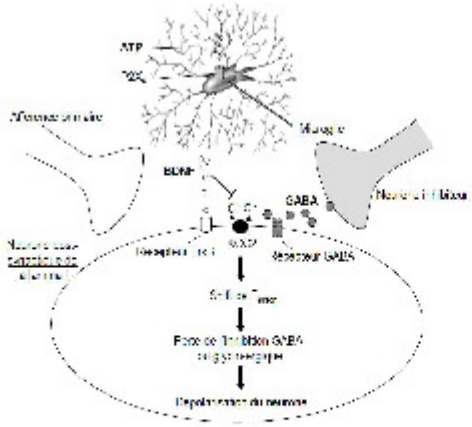


Signaux Pro-Inflammatoires, Microglies et Dommages Neuronaux



PUBLIC 7

Libération de BDNF et autres cytokines par la Microglie Activée : Conséquence sur le Co-transporteur KCC2



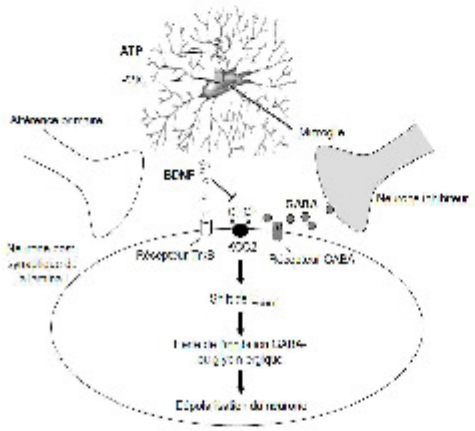
ATP	Adenosine triphosphate
BDNF	Brain derived growth factor
GABA	Acide gamma amino-butyrique
KCC2	KCl co-transporter n d. type 2
P2X4	récepteur
NKCC1	Co transporteur Na K Cl

La microglie peut être activée, via le récepteur P2X4, par l'ATP. Il en résulte une libération de BDNF qui va inhiber l'exportateur potassium/chlorure KCC2. On assiste donc à une perte de l'inhibition exercée par le GABA ou la glycine. Il en résulte une dépolarisation du neurone post-synaptique par augmentation du Ca++ et Na++ et par conséquent, l'augmentation de l'hypersensibilité douloureuse et une agitation cérébrale. Ce qui explique les douleurs en décharges ou brûlures les sursauts et les contractures , les picotements

Le rapport Pyruvate /lactate joue un rôle important dans le cycle glutamate glutamide GABA
Un trop forte concentration en CO2 semble favoriser le glutamate (astrocytes) aux dépends du circuit GABA du neurone
La GLYCINE peut ré equilibrer cet aiguillage

8

Libération de BDNF et autres cytokines par la Microglie Activée : Conséquence sur le Co-transporteur KCC2



ATP	Adénosine triphosphate
BDNF	*Brain-derived growth factor*
GABA	Acide gamma amino butyrique
KCC2	KCl co transporteur de type 2
P2X4	récepteur
NKCC1	Co-transporteur Na-K-Cl

9

Vitamine D et Surrénales

- **Les Borellia sont des antagonistes des récepteurs de la vitamine D** par production de capnine (proteine) Cette dé régulation des récepteurs de la Vit D induit une surproduction de DHEA (et fait augmenter la testostérone…)
- **La baisse de Th1 et l'augmentation de TH2 est également liée a une élévation de DHEA et une baisse de la MLT**

10

- **Importance d 'une restauration de la méhylation**:
- La cascade Kynurénine est impliquée dans le cycle de la methylation et sur la mauvaise transformation du tryptophane (dépression

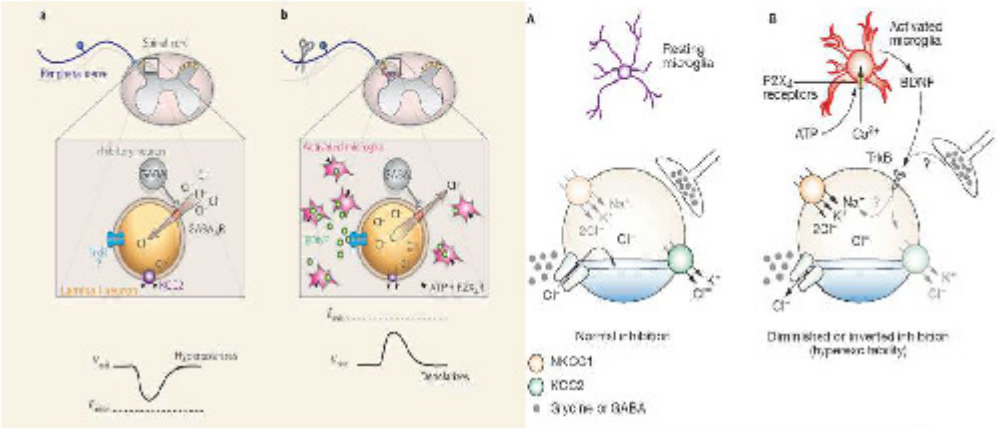
11

Méthylation

- **L'hyper ammoniémie** souvent constatée (Foie hypofonctionnel+ Methylation+ Pyruvates /asphyxie)influe sur le fonctionnement cérébral mais aussi sur la méthylation

12

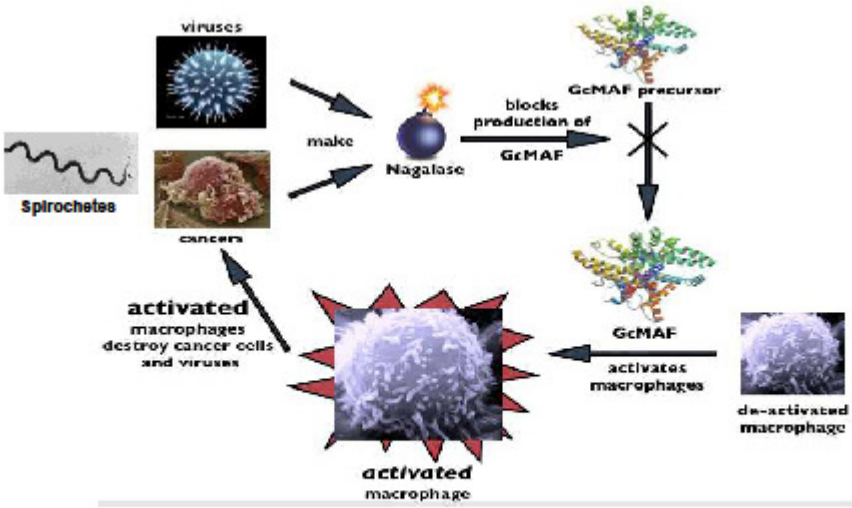
Dépolarisation du Neurotransmetteur GABA pour les Microglies activées



Les Microglies activées dépolarisent le GABA par l'Inhibition de la fonction KCC2
Le Chlore reste emprisonné, le GABA dépolarisé et la Ca2+ n'est plus inhibé => Excitation /Abattement / Depression

13

Test NAGALASE et Principe actif du GCMAF
Reduire la charge virale et les co-infections

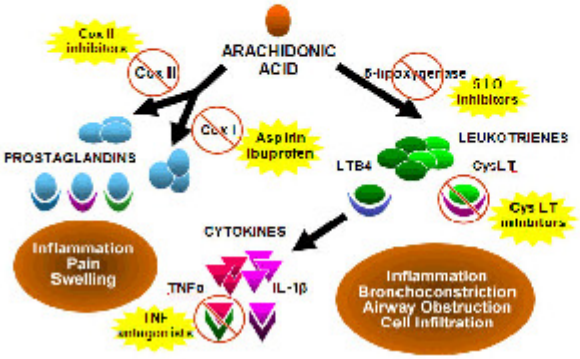


14

Soigner l'inflammation chronique par Anti-inflammatoires Non-Stéroïdiens

Effets à long terme sur la Neuro-dégénérescence ?

Arachidonic acid is metabolized to produce inflammatory mediators. Many current anti-inflammatory and pain medicines are inhibit some portion of the arachidonic acid pathways.



Les Prostaglandines produisent du Monoxyde d'Azote (NOs) qui inhibe la production d'Ocytocine dans l'Hypophyse Postérieure

En définitive , le but ultime n'est il pas de réduire l'inflammation autant que de lutter contre l'infection ou les co infections facteurs de chronicité?

Inhibiteurs Non-Stéroïdiens :

-5-Lipoxygnease
Boswelia et Curcumine
EPP (pamplemousse)
Montelukast Sodium
MK-0633, Minocycline
-Cytochrome c Oxidase subunit II (Cox II)
Flavonoides(Arginine,Luteoline,Quercetin, Rutine)
EPP (Pamplemousse)
EPR (Raisin)
Calcitriol
Flavonoides(Arginine,Luteoline,Quercetin, Rutine)
-Cytochrome c Oxidase subunit I (Cox I)
Aspirine
Ibuprofen
-Interleukines-1β
Anakinra
Rilonacepte
-Ammoniémie
Salvis azzura Pectine de pomme
-Gaba et precurseurs
(Huperzine Lthéanine Lysine)Choix des huiles essentielles
Methylation

15

Références

- Mast Cells activation and Autism : T. Theoharides & al / 4-Oct-2010
- Evidence of Microglia activation in autism and its possible role in brain under-conectivity : Jaun Rodrigues & Janet Kern / May-2011
- Live Borrelia Burgdorferi preferentially activate interleukin-1beta gene expression : Laurie Miller & al / 21-Feb-1992
- Borrelia Burgdorferi Spirochetes induce Mast cell Activation and Cytokines release : Jeffrey Talkinton & al / Apr-1999
- Primary phagocytisis of neurons by inflamed microglia : potential roles in neurodegeneration : Jonas Neher & al / Feb-2012
- Neuroinflammation spinal et roles de la voie JAK/STAT3 dans les douleurs neuropathiques : Elisa Dominguez / Apr-2013
- Down-regulation of the potassium-chloride cotransporter KCC2 contributes to spasticity after spinal cord injury : Pascal Boulengez & al / Mar-2010
- NMDA receptor activity downregulates KCC2 resulting in depolarizing GABA receptor-mediated currents : Henry Lee & al / Jun-2011
- The central Amygdala modulates hypohalamic-pituitary-adrenal axis reponses to systemtic interlukin-1Beta administration : Y Xu & al / Apr-1999
- Oxytocin signalling in Human myometrium is impaired by prolonged exposure to interleukin-1 : Phillip Rauk & al / Feb-2000
- Down-Regulation of Protein Kinase inhibits Inducible Nitric Oxide Synthase Expression : Tiina Lappanen & al / Jan-2013
- Inhibition of inducible Nitric oxyde synthase and COX2 expression by lfavonoids in Macrophage : Giuseppina Raso & al / Jul-2000

16

2ème présentation du Dr Teulières :

PHELIX France est une association regroupant des professionnels de la santé et des particuliers dont les objectifs spécifiques est de soutenir, promouvoir et diffuser par tout moyen (articles, conférences, dons, réunions….) la recherche concernant Le développement et la mise en place de protocoles diagnostiques de prévention et de thérapeutiques utilisant les bactériophages

Ses principaux axes de cette recherche sont :

- l'étude sur les origines les traitements et les diagnostics des maladies chroniques, en particulier en lien avec des infections persistantes
- l'étude des caractéristiques et des activités des bactériophages sur des germes bactériens pathogènes et le développement de technologies permettant par les bactériophages la détection de ces germes dans les infections et dans des pathologies chroniques dont l'origine infectieuse n'est pas démontrée.

Les premiers travaux ont commencé en liaison avec l'équipe du Pr Martha CLOCKIE (MC) du CHU de Leicester .MC. est très connue dans le milieu universitaire en UK et USA pour avoir, entre autres isolé et étudié le génome de 42 bactériophages capables de lyser la plupart des souches de Clostridium difficile en Angleterre et sur un modèle animal (hamster) d'infection à *Clostridium difficile*. (Ces phages agissent aussi sur les spores de *Clostridium difficile*).

Ces travaux ont pour objectifs l'isolement, la caractérisation, et production de phages agissant soit de manières bactériolytique, soit facilitateurs de la réponse immunitaire pour les infections à *Borellia*.

Préparation de la pause avant le rush

Vente de T-shirts

Pause café

Le rush !

*MmeVayssier-Taussat, Dr Raymond**

Dr Pawlak, Dr Bransten

Dr Boucher, Dr Teulières, Dr Pawlak

Dr Bransten, Dr Raymond

Pr Perronne

*Le Dr Raymond nous a fait l'amitié de venir en visiteur.

Sandra Olivier, marraine de France Lyme

Je suis championne du monde vétérane de course d'orientation depuis août 2013 et j'ai la maladie de Lyme depuis août 2012.

Je cours en tout terrain dans les forêts de France, d'Europe et du monde depuis bientôt 20 ans. Les tiques, je connais, j'en ai déjà eu beaucoup à enlever sur moi avec la banalisation de cette maladie derrière. Ce n'est pas grave, si je l'ai, je serai dépistée par le test sanguin et je prendrai une dose d'antibio et HOP terminé. Ce que j'ai fait en septembre 2012 suite à un érythème migrant dû à une piqure d'insecte autre qu'un tique et à un test sanguin positif. La vie continue sans symptômes vraiment gênants et assez parlants : de la fatigue et des courbatures que je mets sur le dos de ma vie de femme sportive active : prof d'EPS, les entrainements, les compétitions, la famille, le club….mes 2 médailles au WMOC 2013 et le repos bien mérité qui permettra à la bactérie de prendre le dessus !

Et là, je découvre que le traitement n'a pas suffi et que LA MALADIE est bien là : extrême fatigue, douleurs, état de dépression et le doute sur les traitements et la guérison.

En cherchant des réponses à mes questions, j'apprends son dépistage hasardeux, sa prise en compte médicale insuffisante, le déni de la haute autorité de santé et l'insuffisante formation des médecins généralistes. Je vois aussi que je ne suis pas seule, il y a plein de malades chroniques, il y a des associations d'aide aux malades, dont France LYME qui me répond, m'aide et me propose de devenir la marraine.

Et oui, j'accepte car je veux aider les autres malades et ceux qui ne savent pas, à se protéger, à dépister, à comprendre, à faire évoluer les choses, à se battre…

Voilà… Je me bats, je cherche les bons remèdes, je me documente, je garde ma bonne hygiène de vie malgré les quelques kilos pris, je me force à faire du sport car mon corps n'a plus trop envie, mais je sens le bien fou que ça me fait moralement et physiquement… et si je peux aider !

Sandra

Dr Bransten, médecin généraliste (Drancy)

En attente de réception du résumé…

Dr Boucher, médecin généraliste (Bruxelles, Belgique)

(2 présentations)

1ère présentation :

Le Syndrome de Maladies Infectieuses Multisystémiques (Lyme - SMIM)

Les tiques sont les hôtes obligés des rats et souris, nécrophages et donc porteurs de nombreuses infections.

Les babesias, Bartonellas, Mycoplasmes, Rickettsies ainsi que nombre de virus, d'amibes, sont donc largement répandus dans les tiques.

Lyme-SMIM est donc quasi toujours un syndrome regroupant les symptômes de plusieurs infections qui se chevauchent :

Fatigue chronique, douleurs musculaires et articulaires, neuropathies, anomalies neuropsychiatriques, symptômes systémiques lupus-like, etc...

Le postulat de Pasteur, base de la médecine moderne : une maladie vient d'une seule cause, est donc ici par définition inapplicable.

Les médecins qui tentent de réduire la maladie de Lyme à une série de symptômes déterminés ne peuvent admettre cette variabilité qui demande une adaptation pour chaque patient.

Il devient donc urgent de définir un nouveau paradigme pour cette maladie : le Syndrome de maladies infectieuses multisystémiques (SMIM)

MSIDS: Multi-Systemic Infectious Disease Syndrome (Horowitz 2009)

Les différentes co-infections les plus fréquentes :

- Babesiose
- Bartonellose
- Mycoplasme
- Ehrlichiose
- Chlamydiaes
- Fièvre Q
- Tularémie
- Brucellose
- Virus (TEBV, Powassan) et Mycoses

Les co-infections multiples peuvent altérer le système immunitaire de manière inhibitrice ou hyperstimulatrice causant inflammation, douleur et dysfonction immunitaire.(Krause et al. JAMA 1996: LD & Babesiosis)

Babésiose : présentation clinique

La Babesia est un parasite des globules rouges, tout comme la malaria, qui infeste surtout les chiens et chats, mais peut trouver un terrain favorable en cas de borreliose car l'immunité est compromise.
Ses symptômes ressemblent donc à ceux de la malaria :

Transpirations profuses la nuit & la journée au moindre effort avec frissons par crises, manque d'air, toux.

Aggravation des symptômes et de la durée de la borreliose sous-jacente : fatigue, arthralgies, paresthésies, céphalées, dysfonction cognitive
Krause, P.J. JAMA, June 5, 1996; Vol 275, No. 21 Concurrent LD and Babesiosis, evidence for increased Severity and Duration of Illness

Babésiose : présentations cliniques atypiques

- Toux chronique inexpliquée
- Détresse respiratoire chez l'adulte décrite pour la malaria, ainsi que plus rarement pour la babesia
Gordon et al. ARDS in babesiosis. Chest 1984 Oct;86(4):633-4

- Anémie hémolytique sévère comme présentation clinique chez des patients immunocompétents avec rate intacte
Iacopino, et al. Life threatening babesiosis in a woman from Wisconsin
Arch Intern Med 1990 Jul;150(7):1527-8

- Décès dû à la réactivation d'une babesiose latente par immunosuppression suite à corticothérapie à haute dose.
Babesiosis in Wisconsin: a potentially fatal disease. Herwaldt BL, et al.
Am J Trop Med Hyg 1995 Aug;53(2):146-51

La Babesiose : difficile à diagnostiquer et traiter

Il existe plus de 100 souches différentes de pathogènes protozoaires dénommés piroplasmes

.

La plupart des zoonoses sont dûes à B. microti et B. divergens.(B. Caballi, B. equi, B. canis, Cytauxzoon felis).

A cause de cette diversité, les patients peuvent présenter des symptômes types de malaria, mais le test standart aux anticorps peut revenir faussement négatif.
Telford,S. et al. Cultivation and Phylogenetic Characterization of a Newly Recognized Human Pathogenic Protozoan. Journal of Inf Dis. 1994;169:1050-6

Les parasites de Babesia peuvent survivre après un traitement même de longue durée chez les patients atteints de Lyme
Krause, P.J. JAMA, June 5, 1996; Vol 275, No. 21 Concurrent LD and Babesiosis, evidence for increased Severity and Duration of Illness

La Babesiose : le traitement existe.

La maladie se résoud classiquement en 7-10 jours par l'association d'azithromycine et atovaquone;

Il n'y a pas eu d'échec de ce traitement contre le B. microti.

Une alternative est le Riamet, par cure de 3 jours espacées de 2 jours libres.

Les patients immunodéprimés restent malgré tout à risque même avec ce traitement

La Babesiose peut donc rester séronégative pour les espèces connues et s'attraper sans voyager loin.

Babesiose et risques tranfusionnels

- A Cluster of Transfusion-Associated Babesiosis Cases Traced to a Single Donor, Dobroszycki et al. JAMA, Mar 10, 1999-Vol 281, No 10
- The Risk of Acquiring Lyme disease or Babesiosis from a blood transfusion. J Infect Dis. 1994; 170:231-4
- Babesia infection through blood transfusions: reports received by the U.S. Food and Drug Administration, 1977-2007. Gubernot DM, et al. Clin Infect Dis. 2009;48:25-30.
- Transfusion-associated Babesiosis after heart transplant. Lux, et al. Emerg Infect Dis. 2003;9:116-9
- Demonstrable parasitemia among Connecticut blood donors with antibodies to Babesia microti. Transfusion. 2005;45:

La Bartonellose : plus d'inflammation et de douleur

Les souches :
- B. henselae (maladie des griffes de chat),
- B. quintana (fièvre des tranchées transmise par les poux)
- B. bacilliformis (maladie de Carrion, mouche des sables)

Sensible in Vitro à la fluoroquinolone, il existe des nouvelles souches résistantes par mutation gyrA.

In Vivo, les Bartonella sont beaucoup moins sensibles.

La Bartonellose : de drôles de rash

Mycoplasma fermentans : encore plus d'inflammation

les Mycoplasmes interagissent de manière aspécifique avec les lymphocytes B; Il en résulte une modulation de l'immunité générant des réactions auto-immunes ainsi que des maladies rhumatoïdes.

(Simecka et.al. Clin. Infect. Dis. 1993;17(Suppl 1):5176-5182).

Mycoplasmal infections also increase proinflammatory cytokines including IL-1,2, and 6 (M□hlradt et.al. Infect. Immunol. 1991;58:1273-1280)

Ceci pourrait expliquer le succès des traitements à base dePlaquenil et minocyclines dans les polyarthrites rhumatoïdes : à l'époque on parlait de leur « effet anti-inflammatoire »...pourquoi pas des AINS?

- Furr PM, Taylor-Robinson D, Webster AD. Mycoplasmas and ureaplasmas in patients with hypogammaglobulinaemia and their role in arthritis: microbiological observations over twenty years. Ann Rheum Dis 1994;53;183-184
- Nicolson, G.L., Nasralla, M., Haier, J and Pomfret, J. High frequency of systemic mycoplasmal infections in Gulf War veterans and civilians with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). J. Clin. Neurosci. 2002; 9: 525-529

Mycoplasme Fermentans : Encore plus d'inflammation dans Lyme-SMIM

Symptômes	Labo	Traitement
Aggravation	- IFA	Tetracyclines
des symptômes	- PCR	Quinolones
		Macrolides
En partie		
Responsible des		
Récidives		
Désordres auto-		
Immunitaires :		
RR, SED, Hashimoto		

Les infections à Mycoplasme dans la maladie de Lyme : Une résistance exceptionnelle

Analyse rétrospective de la co-infection et de sa persistance démontrée par étude PCR malgré un traitement de longue durée

(R. Horowitz, MD, 16ème conférence scientifique sur la maladie de Lyme, 2003)

Résultats : les 27 patients analysés ont montré une persistance de l'infection par mycoplasme après un traitement d'une durée moyenne de 11 mois.

Le traitement consistait en 6,5 mois de macrolides suivis d'une semaine de quinolones, suivi de 4 mois de Doxycycline.

Il n'y a pas eu de différence significative avec les autres traitements : azithromycine, Clarithromycine, Ciprofloxacine, moxafloxacine, doxycycline.

Les symptômes qui persistaient à la fin de l'étude étaient fatigue (96%), arthralgies (93%), troubles cognitifs (78%) et céphalées (33%)

Les Infections par Mycoplasme dans les maladies Lyme-SMIM

Il a été démontré des co-infections par Brucella spp. et Mycoplasma spp. Dans le sang de patients souffrant de Syndrome de Fatigue Chronique.
Nicolson, G.L., Gan, R. and Haier, J. J. Chronic Fatigue Syndr 2005; 12(2): 5-17.

Il a été démontré une fréquence élevée d'infections systémiques par Mycoplasme chez les vétérans de la guerre du Golfe et chez des civils atteints de Sclérose Amyotrophique Latérale (SLA).
Nicolson et al. J. Clin. Neurosci. 2002; 9: 525-529

Ehrlichiose / Anaplasmose

L'ehrlichiose humaine est causée par une bactérie du genre Neorickettsia, Anaplasma et Ehrlichia, transmise par piqûre de tique. L'Ehrlichiose inclut : HSE, HGA, HME, HEE et récemment découvert, le HWME. Les agents infectieux en cause sont respectivement : N. sennetsu, A phagocytophilum, E. chaffeensis, E. ewingii and E. Wisconsin-Minn.

Il n'existe pas de test spécifique pour E. ewingii, et il y a beaucoup de faux positifs pour RMSF, typhus, Q-fever, brucellosis, EBV, ainsi que des désordres immunitaires.

(Human Babesiosis and Ehrlichiosis-Current Status. Shah, J., Horowitz, R., Eur Infect Dis, Vol 6, Issue 1, Spring 2012)

Anaplasma phagocytophilum a été rajoutée à la liste des bactéries transmises par transfusion.

(Annen, K. et al. Two cases of Transfusion-Transmitted Anaplasma phagocytophilum. American Journal of Clinical Pathology. 2012 Apr;137(4):562-5)

Ehrlichiose / Anaplasmose

Symptômes	Labo	Traitement
syndrome fébrile	- Leucopénie	Tetracyclines
suite à morsure	-thrombocytopénie	Rifampicine
de tique d'apparition	- alt. Tests hépat.	
rapide avec : • myalgies • Malaise	- colonies ds GB, LCR, ponction moëlle ou biopsie PCR	

Le Chlamydia : son rôle dans l'arthrite

Le Chlamydia pneumoniae est reconnu comme agent causal de l'arthrite et de l'oligoarthrite.

- Chlamydia pneumoniae-a new causative agent of reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis. Braun J et al. Ann Rheum Dis 1994; 53: 100-5.

De L'ADN de Borrelias et de Chlamydias est retrouvé dans des oligoarthrites

- Chlamydia and Borrelia DNA in synovial fluid of patients with early undifferentiated oligoarthritis: Results of a prospective study. Schnarr et al. Arthritis and Rheumatism, Vol 44, Issue 11, 2001. pg 2679-2685

Une interaction existe entre Chlamydias et métaux lourds dans l'arthrite

- Heavy metal exposure reverses genetic resistance to Chlamydia induced arthritis. Inman et al. Arthritis Research & Therapy Feb 2009, 11: R19

Le Chlamydia : son rôle dans les maladies du Système Nerveux Central

On retrouve le Chlamydia dans le SNC des SEP

- Sriram, S. et al, Chlamydia pneumonia Infection of the Central Nervous System in Multiple Sclerosis. Ann Neurol 46:6-14, 1999

On trouve le chlamydia avec le HV-6 chez des enfants autistes

- Nicolson GL, et al. Evidence of Mycoplasma, spp., Chlamydia pneumonia, and Human Herpes-virus 6 Coinfections in Blood of patients with Autistic Spectrum Disorders. Journal of Neuroscience Research 2007 85

Les autres co-infections de la Borrelia :

La fièvre Q (Coxiella Burnettii): 50% sont symptomatiques: , frissons et sueurs, myalgie, malaise, douleurs abdominales avec nausées/vomissements/diarrhée, hépatite, pneumonie, toux non productive, méningo encéphalite, myélite, perte de poids, endocardite chronique.

Test : Ac gG, IgA, IgM, PCR, faux pos. avec autres rickettsies

Trt : Doxycycline, quinolones, Rifampicine

Les autres co-infections de la Borrelia :

La tularémie (Francisella Tularensis : coccobacille): sévérité variable selon virulence, dose et origine

Symptômes
Frissons et sueurs, myalgie, malaise, douleurs abdominales avec nausées/vomissements/diarrhée, pneumonie, dissociation fièvre-pouls, infl. Oropharynx, ulceroglandulaire, oculoglandulaire etc.

Test : Fluorescence directe, PCR, ELISA, Immunoblot, culture

Trt : Doxycycline IV/PO, quinolones, Streptomycine, Gentamycine IV; Beta lactamines et macrolides peu efficaces.

Les autres co-infections de la Borrelia :

La Brucellose (Brucella : coccobacille): Fièvre ondulante, Fièvre de Malte

Symptômes
Fièvre 38,3 – 40° , Frissons et sueurs, anorexie, perte de poids de 7 à 10kg, ggl, hepatosplenomégalie, complications pulmonaires, ostéomyélite, névrite optique &/ou kératite, uvéite, rétinopathie, méningoencéphalite, endocardite comme dans la fièvre Q

Test :Tests d'agglutination IgG & IgM, les plus sûrs. La culture est la preuve ultime, mais dangereuse.

Trt : Doxycycline IV/PO +/- Streptomycine, Gentamycine IV; traiter min. 6 sem; rechutes fréquentes si pris trop tard. L'association Rifampicine – tetracycline sera pour les réfractaires.

Les autres co-infections de la Borrelia :

Les virus : TBEV (tick-borne encephalitis virus), la fièvre hémorragique d'Omsk, la fièvre hémorragique Congo-Crimée, l'encéphalite Powassan et le Heartland Virus

Symptômes Encéphalite Powassan : peut être transmise déjà après 15 min. de la morsure du tique.
Fièvre, épilepsie, perte de conscience, hémiplégie.
Séquelles possibles : diff. Motrices, déf. Neuro globale, diff. Vue & ouïe.

Test : sg & LCR : POW IgM, GB ds LCR, PCR, EEG : encéphalite diffuse; IRM : ischemie ou démyélinisation.

Trt : symptomatique; antirétroviraux HIV?; mortalité 10-15%; La plupart des infections restent asymptomatiques.

TEBV et autres viroses : même famille...

Diagnostic différentiel :
Quand suspecter quelle co-infection?

A) Borrelia : fatigue, céphalées, arthralgies, pb. Cognitifs, *important* : arthralgies *migratrices*, les symptômes *vont et viennent*, avec paresthésies intermittentes. Les femmes ont des poussées autour de leurs règles.

B) Babesia : pseudo-malaria : fièvres, transpirations, frissons persistant malgré le traitement de Lyme. Les patients sont atteints plus sévèrement.

C) Ehrlichia : fièvre élevée, leuco & thrombocytopénie, altération enz. Hépatiques (aussi Heartland Virus)

D) Bartonella: pas d'amélioration de la fatigue, des céphalées, arthrite), surtt pb cognitifs, épilepsie, pb ophtalmos : dim. Vision, neuro rétinite, ggl & sympt gastro-entero.

E) Mycoplasme/Chlamydiae/ virus : pb immuns, arthrite

F) Mycoses : mauvaise réponse aux ATB, ballonnement, vaginite ...

Stratégie de traitement dans la SMIM de Lyme :

1) Un bon traitement doit commencer par une tétracycline qui est efficace contre la plupart des co-infections et la borrelia, à laquelle on ajoute les autres : Plaq, doxy, nyst, flagyl avec un protocole contre les biofilms (serrapeptidase)

2) Si les symptômes persistent ou s'aggravent, modifier le traitement ou ajouter un trt correspondant à la co-infection

3) Le Plaquenil peut être ajouté à tous les schémas pour combattre les kystes, les pb auto-immuns et alcaliniser le pH intracellulaire. C/I : Psoriasis et pb rétiniens

4) cure antimycotique régulière (Triflucan, Nystatine) et éviter les sucres & féculents.

Stratégie de traitement dans la SMIM de Lyme :

5) En cas de gros Herx, ajouter LDN, Glutathion, diète alcalinisante

6) Une pénicilline IM peut faire la différence (mauvaise compliance, pb digestifs)

7) Biologie 1x/mois pour tests hépatiques surtt si IV

8) Continuer le traitement encore 2 mois lorsque les symptômes ont disparu

9) Proposer un traitement d'entretien (LDN, NAC, Lapacho) par la suite.

10) Une thérapie pulsée peut aider en cas d'intolérance, de mycoses ou après une forte amélioration.

Combinaison d'antibiotiques pour Bartonella/Mycoplasma/bactéries intracellulaires

- Plaquenil/ doxycycline/rifampicine/nystatine
- Plaquenil/doxycycline/Zithromax/nystatine
- Plaquenil/doxycycline/Levaquin/nystatine
- Plaquenil /Zithromax/Bactrim/Eusaprim
- Plaquenil/Zithromax/rifampicine
- Plaquenil/rifampicine/Fluoroquinolone
- Plaquenil/rifampicine/Fluoroquinolone/tetracyclines (Doxy)

-Malarone (et Atovaquone) peuvent être ajoutés à ces schémas si une babesiose coexiste, mais son emploi avec la rifampicine peut mener à un sous-dosage d'atovaquone. Egalement avec les tétracyclines, mais une augmentation de la posologie suffit alors.

En résumé

Les co-infections sont la règle dans la maladie de Lyme.

Le diagnostic principal est clinique; les tests sanguins apportent une information mais sont souvent sources d'erreur diagnostique.

Le traitement doit être adapté à chaque patient en fonction de ses co-infections et de sa tolérance.

La bithérapie est nécessaire ainsi que l'adjonction du Plaquenil et du Flagyl.

Une consultation mensuelle permet de suivre l'évolution et d'adapter le traitement.

Remerciements

Le Dr Richard Horowitz, co-fondateur de l'ILADS, pour son aide précieuse dans l'élaboration de cette présentation.

Le Professeur Luc Montagnier et toute l'équipe de Chronimed pour les nombreux conseils qu'ils m'ont prodigués lors de nos réunions.

Chacun des patients qui ont bien voulu suivre un traitement différent et qui m'ont tous apporté leur confiance et enrichi mon expérience par leurs informations.

2ème présentation :

Suivi du traitement (suivi en consultations, alimentation, probiotiques...) - Dr Ivan Boucher-

La maladie de Lyme – SMIM : un pari thérapeutique

Tests sanguins peu fiables : on doit se baser sur les explications du patient

1) questionnaire de mise au point de départ

2) questionnaire journalier

3) questionnaire récapitulatif

En fonction des résultats, le traitement est modifié

- Eviter les effets secondaires, stimuler l'immunité et activer le drainage

Mise au point de départ

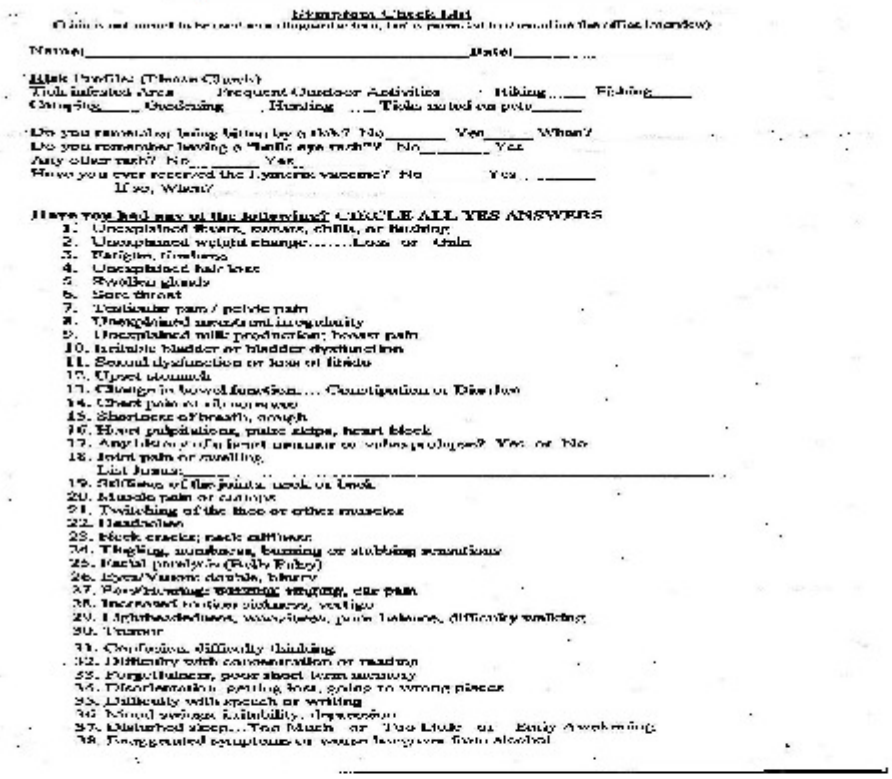
Le patient reçoit d'abord un questionnaire à points, traduit du questionnaire du Dr Horowitz (Tiré de son livre « Why can't I get better? », bientôt disponible en français)

En fonction de ses résultats, le patient peut être classé comme non à risque, à investiguer ou à risque clair.

Les résultats de prise de sang donnent une indication sans plus.
Un patient positif pour la borreliose qui n'aurait pas de symptômes ne doit pas être traité.

Cas particulier : le conjoint d'un ou une malade.

Questionnaire du Dr Horowitz



Suivi de l'évolution du patient

Les tests sanguins peuvent actuellement ne pas suffire pour évaluer l'amélioration du patient :

Pour un même patient, le même jour et le même labo, les valeurs peuvent être très différentes.

-Bakken et al. JAMA 1992;268:891-895

-Marangoni J Med Microbiol 2005: 3 different commercial Elisa tests showed discrepant results. Sensitivity for the same sera 36,8% to 70.5%

-De Marteno Med Mal Infect 2007: Compared 14 Elisa test kits for the diagnosis of neuroborreliosis. Sensitivity varied from 20.9% -97.7%

Le plus simple reste de poser les questions directement au patient.

Tout comme l'auto-évaluation du cancer du sein par auto-palpation, les patients sont tout à fait capables d'évaluer une amélioration ou détérioration de leurs symptômes.
Il est même possible de les quantifier.

En pratique, deux formulaires :

1) Feuille journalière quadrillée qui correspond aux symptômes les plus importants avec leur intensité, à apporter lors de la consultation suivante.

2) Feuille d'évolution mensuelle, qui correspond à l'état des lieux après un mois de traitement.

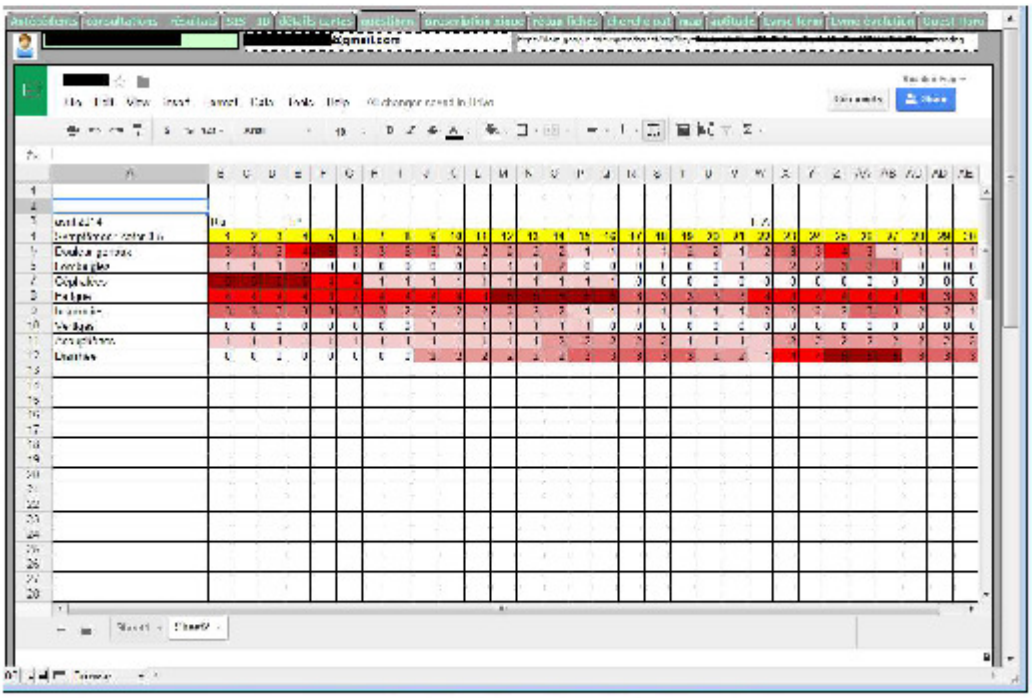
2 formats possibles :

Papier : Le patient remplit à la main le nombre de feuilles nécessaires
Internet: Le patient remplit un questionnaire correspondant à ses symptômes, synchronisé avec sa fiche patient.

Format Papier Journalier

Format Papier aperçu mensuel

Format Internet



Format Papier

Avantages : pas besoin d'ordinateur, aperçu synthétique de tous les systèmes atteints et leurs interactions.

Désavantages : Oubli à la maison, consultation plus longue pour recopier les valeurs.(compter 1/2h rien que pour tout coter si oubli à la maison)

Format internet :

Avantages : aperçu synthétique de tous les systèmes; discussion plus facile, analyse plus rapide. Moins de stress.

Désavantages : tous ceux liés à Internet : sécurité (mots de passe trop courts), difficulté pour les aînés, connection parfois aléatoire etc.

En fonction des résultats, le traitement est adapté :

- Stagnation du traitement avec transpiration jour et nuit : possibilité de babesiose surajoutée.
  R/ Riamet et/ou antimalarique en plus : malarone, Macrolides, artemisia

- Stagnation du traitement, ballonnement si repas sucré, langue blanche :
  Mycose R/ Fluconazole &/ou Nystatine et diète sans sucre ni féculents en plus du RSC

- Maux de tête, problèmes cognitifs & SNC :
Mauvais passage de la barrière hémato-encéphalique des macrolides : essayer plutôt pénicilline, quinolones (attention aux tendons!) et eusaprim (nausées – allergies)

Le traitement peut paraître complexe:

Il est nécessaire de veiller à la muqueuse de l 'estomac : ranitidine 150 tous les jours.

Paradoxalement, les intestins sensibles (côlon irritable, selles molles depuis des années etc) se voient le plus souvent régularisés : le RSC y est pour beaucoup.
En cas de diarrhée, les probiotiques sont toujours à prévoir.

Le Flagyl doit être donné de 5 à 10j/mois, en fonction de la tolérance :

- indispensable pour détruire les kystes de Borrelia
- prévient l'apparition de Clostridium Difficile

Le traitement doit être continué encore deux mois lorsque tous les symptômes ont disparu.

Il est également nécessaire de réduire le stress oxydatif : NAC, si nécessaire Glutathion en IV (600Mg 2x/sem à 1200 mg/j), LDN.

En cas de baisse de l'immunité, l'EPP peut être ajouté (attention aux Herx)
Un draineur genre Chardon-Marie est conseillé.

Par la suite, un traitement chronique par le NAC & vitD ainsi que l'EPP continueront à maintenir la pression sur les éventuels kystes restants de Borreliose.
Samento et Banderol peuvent être utilisés également dans le même ordre d'idée.

Revoir régulièrement tous les paramètres : TA, Thyroïde, Vit. D, COFO, Ca, Mg, cortisol de 8h, CD57, VS, CRP etc.

Dr van Boucher Av. d'Auderghem 229 - 1040 Bruxelles Tél. 0296483097 GSM 0475/832778 Fax 029466973

	MATIN	MIDI	SOIR	COUCHER	REMARQUES
1) RIAMET	4		4		3 JOURS PUIS
2) TETRALYSIN	1		1		1 SEMAINE PUIS
⚠ SOLEIL	1	1	1		1 SEMAINE PUIS
	2		2		2 SEMAINES
+ PLAQUENIL	1		(1) →		SI INSOMNIES
+ RANITIDINE	1		1		
DIFLUCAN			1		TOUS LES DIMANCHES

Consultations tous les jours sauf mercredi sur rendez-vous de 8 h 30 à 12 h et de 17 h à 19 h. Après-midi et vendredi sur rendez-vous

Conclusions:

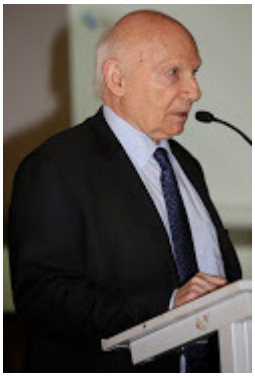
1) Tant qu'il n'existe aucun test sanguin permettant **d'exclure** avec certitude une borreliose, comme pour le test HIV p.ex, la séronégativité ne doit pas empêcher un traitement d'épreuve en cas de symptômes typiques.

2) Le traitement de la maladie de Lyme – SMIM doit tenir compte de l'auto-évaluation du patient qui doit être quantifiée le plus clairement possible.

3)Le patient doit être revu à intervalles réguliers pour évaluer les progrès ainsi qu'adapter le traitement en fonction de ces progrès. Il est nécessaire d'encourager le patient car un seul Herx peut lui faire abandonner son traitement.

4) La maladie de Lyme exige de la patience tant de la part du malade que du soignant !

Dr Pawlak, ancien médecin généraliste



dans…

Les Experts…

ou bien

Affaires classées !

En attente de réception du résumé de ses activités…

Les bénévoles de France Lyme