

CHRONIQUE DU SÉMINAIRE DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE*

LA MALADIE DE LYME
DIAGNOSTIC ET THÉRAPEUTIQUE RATIONNELSF. VAN BAMBEKE¹, G. BIGAIGNON², J. NINANE³ et P.M. TULKENS¹

Mots clefs: borréliose, maladie de Lyme, diagnostic, β-lactames, tétracyclines, macrolides

La maladie de Lyme, appelée ainsi car elle fut reconnue en tant qu'arthrite oligoarticulaire chez des enfants et des adultes de la région de Lyme au Connecticut, a pu être attribuée en 1982 à une bactérie de la famille des Spirochètes, *Borrelia burgdorferi sensu lato*, injectée dans le courant sanguin à l'occasion d'une morsure de tique.

La phase préliminaire de l'infection consiste en un érythème migrant relativement bénin passant parfois inaperçu. L'éradication aussi précoce que possible des *Borrelia* est cependant cruciale, dans la mesure où les stades secondaire (arthralgie et/ou neuropathie aiguë) et tertiaire (infection chronique cutanée, articulaire, et/ou neurologique) de la maladie sont de plus en plus complexes à traiter et peuvent conduire au développement de séquelles assez graves. Louvain Médical a déjà consacré trois articles à cette maladie (25-27), mais l'évolution de l'endémie et la reconnaissance de la nécessité d'un traitement d'emblée efficace, d'une part, et les progrès diagnostiques et thérapeutiques d'autre part (voir [28] pour revue), nous ont amenés à reconsidérer la question. Le présent article est fondé d'une part sur une analyse de la littérature récente et, d'autre part, sur l'exposé présenté au Séminaire de Pathologie Infectieuse (Pr G. Bigaignon et J. Ninane et F. Van Bambeke, Dr Sc Pharm; Cliniques universitaires de l'UCL à Mont Godinne, 28 novembre 1996).

En Belgique, la fréquence de la maladie est en effet importante, puisqu'on peut considérer que 10% des tiques sont infectées par *Borrelia* et que plus de 500 nouveaux cas de borréliose sont diagnostiqués chaque année, principalement dans le centre et le sud du pays (fig. 1); trop nombreux cependant sont ceux qui passent encore inaperçus.

L'ensemble de ces éléments justifie l'intérêt d'un diagnostic sûr et rapide, mais aussi d'un traitement bien mené et fondé sur des critères de choix rationnels.

1. LA MALADIE
(pour plus de détails sur ce point particulier,
voir aussi les articles de J. Ninane
parus précédemment
dans *Louvain Med* [26-27])

La maladie de Lyme comporte trois stades qui se différencient par le territoire infecté et

* Pour tout renseignement sur ce Séminaire ou pour en obtenir le programme, s'adresser au secrétariat administratif (UCL 73.70 avenue Mounier 73, 1200 Bruxelles; Email: seminf@facm.ucl.ac.be; Internet: hppt://www.md.ucl.ac.be/seminf).

¹ Unité de Pharmacologie Cellulaire et Moléculaire, Université Catholique de Louvain, UCL 73.70 avenue Mounier, 73, 1200 Bruxelles.

² Laboratoire de Sérologie Parasitaire et Bactérienne, Unité de Microbiologie, Cliniques Universitaires St-Luc (UCL), avenue Hippocrate 10, 1200 Bruxelles.

³ Service d'Hématologie Pédiatrique, Cliniques Universitaires St-Luc (UCL), avenue Hippocrate 10, 1200 Bruxelles.

Correspondance: F. Van Bambeke; Unité de Pharmacologie Cellulaire et Moléculaire, Université Catholique de Louvain, UCL 73.70 avenue Mounier, 73, 1200 Bruxelles; tél. 02/764.73.78; fax 02/764.73.73; Internet: vanbambeke@facm.ucl.ac.be.

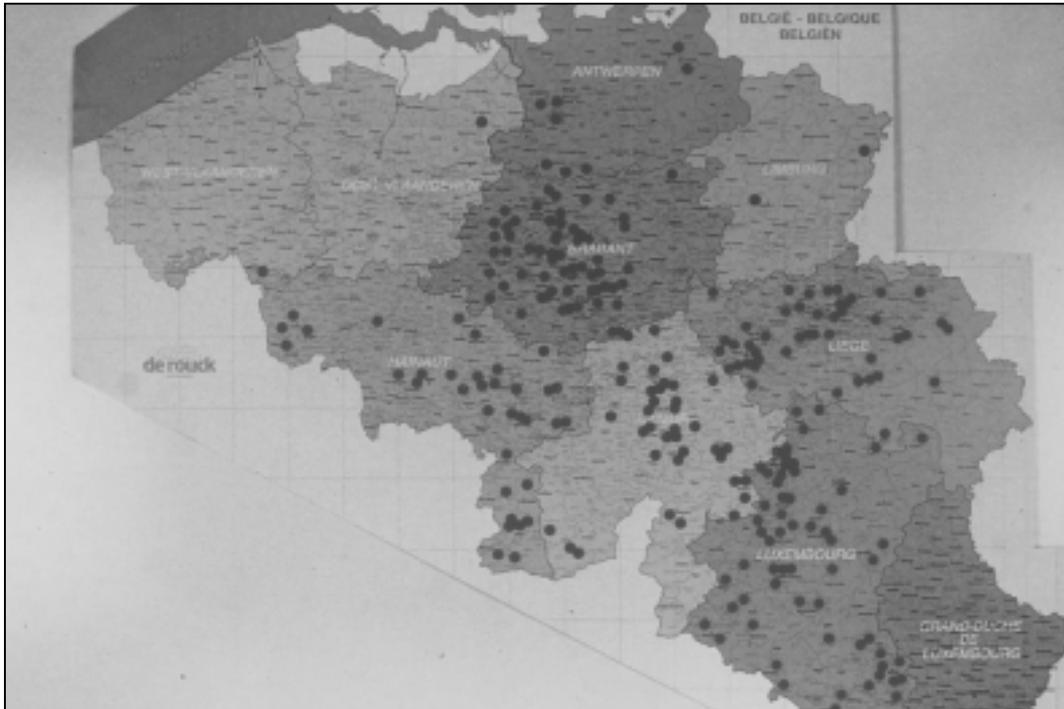


Fig. 1

Répartition géographique des cas de borréliose recensés en Belgique entre 1986 et 1992 au centre de référence de l'hôpital Saint-Luc.

le délai d'apparition après l'infection (29-30). Le stade primaire correspond à une infection localisée au niveau de la peau dont la manifestation caractéristique est un érythème annulaire, migrant de façon centrifuge autour du site d'infection. Ce signe n'est cependant pas toujours présent ou simplement pas observé par les patients, ou encore, échappe à l'examen clinique non attentif. Il apparaît généralement entre quatre et vingt jours après l'infection et persiste trois semaines. Le stade secondaire est la phase de dissémination de la bactérie par le sang dans les différents organes cibles. Elle suit assez rapidement le stade primaire en absence de traitement et conduit le plus souvent à des manifestations articulaires ou neurologiques (dont les plus fréquentes sont les méningites lymphocytaires et les névrites de la septième paire de nerfs crâniens [31-33]). On observe aussi des

atteintes cardiaques ou ophtalmiques rares mais graves (bloc auriculo-ventriculaire d'une part et choroïdite ou uvéïte, d'autre part). Enfin, le stade tertiaire correspond à un foyer persistant d'infection et peut se développer plusieurs années après le stade primaire. Il donne lieu à une acrodermatite atrophique, à des arthralgies, à des neuropathies périphériques, une encéphalite, de l'asthénie, et parfois même, de la démence.

2. L'AGENT INFECTIEUX (pour plus de détail, voir un article de Godfroid et al [25] paru dans *Louvain Med*)

Borrelia burgdorferi sensu lato est une bactérie spiralee de la famille des spirochètes (34). Le développement de méthodes

diagnostiques récentes révèle l'existence d'au moins trois groupes génomiques de *B. burgdorferi* appelés *B. garinii*, *B. afzelii* et *B. burgdorferi sensu stricto* (mais il est déjà prouvé qu'il en existe davantage, d'où le qualificatif de *sensu lato* donné aux souches dont le groupe génomique n'est pas établi). La grande majorité des souches nord-américaines appartiennent au groupe 1 (*B. burgdorferi sensu stricto*). En Europe, la plupart des souches isolées sont celles de *B. garinii* et *B. afzelii* (25, 27, 29). Chacune de ces espèces présente une sensibilité particulière aux antibiotiques (4, 35) et est préférentiellement impliquée dans un type d'atteinte (*B. burgdorferi sensu stricto*, atteintes articulaires; *B. afzelii*, atteintes cutanées chroniques; *B. garinii*, atteintes neurologiques [36]).

Chez l'homme, l'infection se produit à la suite d'une morsure d'une tique du genre *Ixodes* qui injecte sous la peau la bactérie présente dans son tube digestif, lors d'un contact suffisamment prolongé (29, 37). Le réservoir des tiques est animal (cervidés, rongeurs, oiseaux) et leur terrain de prédilection est constitué par les sous-bois et les hautes herbes, ce qui explique que cette maladie touche principalement les travailleurs des bois, les promeneurs et les jeunes faisant partie de mouvements de jeunesse.

3. DIAGNOSTIC (25)

Parmi les 39 500 échantillons testés au centre de référence des Cliniques Universitaires St-Luc sur une période de sept ans, 1 185 (3,3%) ont donné un résultat positif (38). Ceci peut sembler faible mais est indicatif de la vigilance croissante du corps médical vis-à-vis de cette maladie. Certains moyens diagnostiques disponibles aujourd'hui garantissent une spécificité pour chacune de ces espèces (39) et évitent mieux qu'avant les risques tant de faux positifs que de faux négatifs.

L'examen microscopique d'un spécimen biologique après marquage par immunofluorescence des bactéries est aujourd'hui devenu désuet en raison de sa faible sensibilité et de son manque de spécificité. La méthode la plus courante reste la recherche des anticorps de type IgG ou IgM dans le sérum ou tout autre liquide biologique par un test ELISA (37). Ce test met en évidence une exposition du patient au spirochète mais n'est en aucun cas révélateur de son infectivité. En effet, les IgM sont abondantes entre trois et six semaines après l'infection et disparaissent généralement après quatre à six mois, tandis que les IgG apparaissent un mois après l'érythème migrant et peuvent persister plusieurs années. La fiabilité du test dépend de la spécificité des antigènes utilisés. En effet, il existe de faux positifs par réaction croisée avec des anticorps reconnaissant d'autres spirochètes et même certains virus. Par ailleurs, certains patients peuvent être déclarés séronégatifs sur base d'un trop faible taux d'anticorps. C'est pourquoi, des tests complémentaires peuvent s'avérer utiles. Le Western-Blot est souvent utilisé en complément de l'ELISA (37, 40). Cette technique met en évidence les antigènes présents à la surface de la bactérie et permet donc de différencier les espèces. Dernière introduite, la PCR (réaction de polymérisation en chaîne) détecte l'acide nucléique du spirochète dans le spécimen biologique (41, 42). Cette méthode allie les avantages d'une sensibilité et d'une bonne sélectivité pour permettre le diagnostic différentiel entre les espèces de *Borrelia*. Son inconvénient réside dans le fait que la présence d'acide nucléique de *Borrelia* ne reflète pas nécessairement l'existence d'une infection évolutive.

Etant donné qu'en Belgique, 50% des patients infectés présentent des signes neurologiques (38), il est justifié de pratiquer ces tests non seulement dans le sang, mais aussi dans le liquide céphalo-rachidien.

4. ANTIBIOTIQUES ACTIFS SUR *BORRELIA BURGENDORFERI*

Trois principales classes d'antibiotiques sont en principe douées d'activité vis-à-vis de *Borelia burgdorferi* et peuvent donc être envisagées dans le traitement des divers stades de la maladie de Lyme: il s'agit des β -lactames, des macrolides et des tétracyclines (tableau I). Cependant, la mise en évidence

d'une activité antibactérienne *in vitro* n'est pas nécessairement un critère suffisant pour présager de l'efficacité thérapeutique d'un antibiotique. En effet, celle-ci est le résultat conjugué de paramètres microbiologiques (état de réceptivité de la bactérie à l'antibiotique; effet bactéricide ou bactériostatique), de paramètres pharmacocinétiques (pénétration et rétention de l'antibiotique dans le territoire infecté), et enfin, de paramètres phar-

TABLEAU I
Sensibilité *in vitro* de *Borrelia burgdorferi* aux antibiotiques
(déterminée pour des souches isolées dans le LCR de patients infectés)

	CMI ($\mu\text{g/ml}$)	CMB ($\mu\text{g/ml}$)
1. β-lactames		
• Pénicillines		
pénicilline G	0.5 - 8.0 (1)	12.5 - 25.6 (2)
amoxicilline	0.25 - 1.0 (1)	0.8 - 3.2 (2)
• Céphalosporines		
2° génération: cefuroxime		1.0 - 2.0 (2)
3° génération: ceftriaxone	0.06 - 0.25 (1)	0.08 - 0.16 (2)
cefotaxime	0.06 - 0.25 (1)	
4° génération: céfépime	1.0 (3)	
• Pénèmes		
imipénem	0.06 - 1.0 (1)	
méropénem	0.25 (3)	
2. Macrolides et produits apparentés		
érythromycine	0.03 - 0.12 (4)	0.08 - 0.16 (2)
clarithromycine	0.015 - 0.12 (4)	
roxithromycine	0.015 - 0.12 (4)	0.03 - 0.25 (5)
azithromycine	0.015 - 0.13 (4)	0.02 - 0.04 (2)
synergistines (quinupristine/dalfopristine)	1.0 (3)	
3. Tétracyclines		
tétracycline	0.12 - 1.0 (1)	0.8 - 3.2 (2)
minocycline	0.12 - 0.25 (6)	1.35 - 5.43 (7)
doxycycline	0.25 - 0.2 (6)	1.6 - 6.4 (2)
4. Autres antibiotiques		
• Evernimomycine	0.06 - 0.5 (3)	
• Chloramphénicol	1.0 - 3.0 (8)	
• Fluoroquinolones	1.0 - 8.0 (1)	
• Aminoglycosides		
Ansamycines		
Sulfamides (+ inhibiteur de THF)	INACTIFS (5,8)	

Les chiffres entre parenthèses renvoient à la bibliographie.

macodynamiques (expression de l'action de l'antibiotique au site d'infection). Il est donc possible d'analyser davantage chacune de ces familles d'antibiotiques, en fonction de leurs paramètres pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, mais aussi, de leur facilité d'administration, qui est la garantie d'une bonne compliance, et de leur indice thérapeutique en fonction de la gravité de l'infection.

4.1. β -LACTAMES

Les β -lactames sont actives vis-à-vis des *Borrelia* à des concentrations variables selon l'antibiotique (tableau I). A cet égard, il est

intéressant de noter, d'une part, que les CMI (Concentrations Minimales Inhibitrices) et CMB (Concentrations Minimales Bactéricides) sont particulièrement basses pour les céphalosporines de troisième génération. Elles sont médiocres pour le céfépime (quatrième génération) et intermédiaires pour les pénèmes. Il faut noter que la CMB de la pénicilline G est cent fois plus élevée. Cependant, en administrant des doses suffisantes, on peut dans chaque cas observer des pics sériques garantissant une bonne activité antibiotique dans le sérum (tableau II). D'une façon générale, le maintien d'une activité antibactérienne requiert, dans le cas de β -lactames, que la concentration de l'antibiotique au contact de la bactérie demeure supérieure

TABLEAU II

Paramètres pharmacocinétiques susceptibles d'intervenir dans l'activité pharmacologique des antibiotiques vis-à-vis de *Borrelia burgdorferi*

Antibiotique	Dose (mg)	Pic sérique ($\mu\text{g/ml}$) (*)	$t_{1/2}$ (h)	Concentration tissulaire				
				Peau et tissus mous	Articulations Os	Liquide articulaire	LCR	Cerveau Tissu cérébral
• β -lactames								
pénicilline G	3000 (iv)	60	0.5	> CMB	< CMB	> CMB	♦	
amoxicilline	500 (po)	10	1	> CMB	> CMB	> CMB	♦	
céfuroxime	500 (po)	10	1.3	> CMB	> CMB	> CMB		
	1000 (iv)	80					♦	
ceftriaxone	1000 (iv)	150	8	> CMB	> CMB	> CMB	> CMB	
céfotaxime	1000 (iv)	80	1.2	> CMB	> CMB	> CMB	> CMB	
imipenem	500 (im)	6	1	> CMB			♦	
	500 (iv)	35						
céfépime	1000 (iv)	65	2					
• Macrolides								
érythromycine	250 (po)	1.5	2	> CMB			< CMB	< CMB
clarithromycine	500 (po)	2.7	3.5	> CMB			< CMB	< CMB
roxithromycine	150 (po)	5.4	13	> CMB		> CMB	< CMB	
azithromycine	500 (po)	0.4	14**	> CMB	> CMB			\leq CMB
• Tétracyclines								
tétracycline	250 (po)	2.2	10	> CMB	> CMB	> CMB	< CMB	
doxycycline	100 (po)	2.5	20	> CMB	> CMB	> CMB	\leq CMB	

* Tous les pics sériques sont supérieurs aux CMB

** $t_{1/2}$ tissulaire très supérieure à 36 h

♦ Concentration thérapeutique atteinte uniquement en cas d'inflammation

à sa CMI (effet bactériostatique) ou à sa CMB (effet bactéricide). Etant donné la demi-vie souvent courte des β -lactames (1-3 h), le clinicien veillera donc à maintenir un taux sérique suffisant par des administrations répétées (43).

L'amoxicilline et le céfuroxime (sous forme de céfuroxime axétil) sont stables et bien résorbés après administration orale. Par contre, la pénicilline G, les céphalosporines de troisième génération conventionnelles ainsi que les pénèmes (imipénem [présenté en association avec la cilastatine pour prévenir sa dégradation et la libération de produits toxiques par le rein]; méropénem) doivent être administrés par voie parentérale.¹

La distribution tissulaire des β -lactames (orales ou parentales) leur assure une concentration bactéricide dans la peau, les tissus mous, le liquide articulaire et l'os (sauf pour la pénicilline G dans ce dernier cas). Par ailleurs, seules la céfotaxime, la ceftriaxone et la ceftazidime (parmi les céphalosporines de troisième génération) et, dans une certaine mesure, la céfuroxime (céphalosporine de deuxième génération), administrées par voie parentérale, atteignent des concentrations suffisantes dans le liquide céphalo-rachidien. Les pénicillines, les autres céphalosporines que celles mentionnées ci-dessus, et l'imipénem ne passent la barrière hémato-encéphalique qu'en cas d'inflammation (tableau II et [45-51]). Toutes les β -lactames ont une durée de vie courte (< 2 h) à l'exception de la ceftriaxone.

Plusieurs réactions allergiques graves (érythème, urticaire, bronchospasme, hypotension, choc) peuvent justifier l'exclusion des β -lactames chez les patients sensibilisés. En dehors de ces effets, les β -lactames offrent

¹ Il existe des céphalosporines de 3^e génération administrables par voie orale, soit telles quelles (cefixime, cefibuten), soit sous forme d'esters (cefpodoxime proxétil). Karchmer (44), dans un article de revue récent, ne les mentionne pas comme permettant d'atteindre des concentrations intéressantes dans le liquide cérébrospinal, probablement en relation avec des taux pics trop faibles aux posologies proposées.

en général une excellente sécurité d'emploi, même lorsqu'elles sont administrées à fortes doses (Les effets secondaires d'incidence rare incluent cependant des convulsions et de la diarrhée parfois gênantes chez l'enfant (49), une thrombophlébite au site d'injection des céphalosporines (52) et, moins fréquemment de l'imipénem (51) en cas de perfusion trop rapide (< 30 minutes) et une irritation gastrique pour l'imipénem [51]).

Conclusions: Combinant un bon index thérapeutique et une distribution tissulaire adéquate, les β -lactames, et surtout les céphalosporines de troisième génération (administrées par voie parentérale), peuvent convenir au traitement de toutes les formes de la maladie de Lyme. Néanmoins, leur demi-vie courte imposera des administrations répétées (toutes les 6 heures si possible), sauf dans le cas de la ceftriaxone, qui présente une demi-vie nettement plus longue (46); couplée à une CMI très basse, cette propriété particulière à la ceftriaxone permet d'envisager des administrations plus espacées [toutes les 12 heures].

La plupart des traitements étant conduits chez des patients non-hospitalisés, on préférera l'amoxicilline et le céfuroxime-axétil qui sont administrables *per os* ou, en cas de nécessité, la ceftriaxone en administration intramusculaire. Pour les patients hospitalisés, le choix se portera entre la pénicilline G et les céphalosporines de troisième génération (y compris la ceftriaxone) administrés par voie intraveineuse.

4.2. MACROLIDES ET PRODUITS APPARENTÉS

Parmi les antibiotiques actifs sur *Borrelia*, ce sont certainement les macrolides qui présentent, conjointement aux céphalosporines de troisième génération, les CMI les plus basses (tableau I).

L'introduction des macrolides de la deuxième génération dits «néomacrolides» (clarithromycine, roxithromycine) et de l'azithromycine (qui fait partie de la sous-famille des azalides) a changé considérablement les conditions d'usage adoptées pour l'érythromycine. Toutes ces molécules sont en effet stables dans l'estomac et présentent une meilleure biodisponibilité que l'érythromycine. Toutes assurent une bonne pénétration dans les territoires cutanés, osseux et articulaires. Leur faible capacité à franchir la barrière hémato-encéphalique (53) ne permet cependant pas leur usage dans le traitement des atteintes neurologiques (tableau II). La capacité de l'azithromycine à atteindre des concentrations intracellulaires exceptionnellement élevées (54-55) pourrait constituer un atout précieux si l'hypothèse d'une implication de formes de *Borrelia intracellulaires* dans la persistance de l'infection devait se confirmer à l'avenir (voir plus loin).

Les macrolides de deuxième génération et l'azithromycine présentent en outre l'avantage sur l'érythromycine d'induire de manière moins constante une intolérance digestive, liée à l'effet gastrocinétique de cet antibiotique (56-57). Ils permettent aussi de mieux éviter l'augmentation des transaminases et l'ictère cholestatique qui peut survenir en cas de traitement prolongé à l'érythromycine. L'érythromycine était aussi connue pour donner lieu à de nombreuses interférences médicamenteuses, par sa capacité à inhiber le cytochrome P450 3A3,4 (en diminuant le métabolisme oxydatif (réactions de phase I) des médicaments métabolisés par le même cytochrome, l'érythromycine augmente leur concentration sérique et leur temps de demi-vie; cet effet est particulièrement gênant pour la bromocriptine, la ciclosporine, la théophylline, la warfarine, la carbamazépine, le triazolam, la phénytoïne et les composés œstrogéniques; l'interaction peut même devenir dangereuse dans le cas de la digoxine, l'ergotamine et la terféndine [ce dernier mé-

dicament a d'ailleurs été retiré en 1997 entre autres pour cette raison]). Ces interférences sont moins importantes pour les macrolides de deuxième génération (clarithromycine, roxithromycine), voire nulles pour l'azithromycine (58-61); on manque cependant de données cliniques, et on restera donc prudent pour la digoxine et l'ergotamine).

Les synergistines (classe d'antibiotiques constitués par deux composés agissant de façon synergique) sont peu efficaces, sur base des résultats des études de l'association quinipristine/dalfopristine.

Conclusions: S'administrant par voie orale, les macrolides permettent un usage facile chez les patients ambulatoires. Ils sont sans doute utilisables pour le traitement des formes non neurologiques de la borréliose. La demi-vie tissulaire particulièrement longue de l'azithromycine, qui autorise des cures courtes pourrait favoriser une bonne compliance, essentielle afin de protéger de façon efficace contre la dissémination de *Borrelia*.

4.3. TÉTRACYCLINES

Vis-à-vis des *Borrelia*, les tétracyclines présentent *in vitro* une activité certaine, mais à des concentrations dix fois supérieures à celles observées pour les macrolides ou les céphalosporines de troisième génération.

Les tétracyclines - particulièrement la doxycycline et la minocycline - présentent une bonne résorption après prise orale. Leurs concentrations sériques tendent cependant à demeurer en dessous des CMB (tableaux I et II), de telle sorte que seul un effet statique est à attendre. La demi-vie des premières tétracyclines (oxytétracycline, tétracycline) d'environ 10 h exige des prises répétées, tandis que la minocycline et la doxycycline ($t_{1/2}$ d'environ 18 h) permettent une administration bi- voire quotidienne. Les

tétracyclines se distribuent largement dans l'organisme mais passent toutefois mal la barrière hémato-encéphalique (tableau II et [62, 63]). Seule la doxycycline, plus lipophile, serait susceptible d'y atteindre des concentrations thérapeutiques (64). Les tétracyclines ont une affinité particulière pour les tissus calcifiés (os et dents). Elles présentent une bonne diffusion dans les cellules, mais s'y accumulent moins que les macrolides.

Deux types d'interférences médicamenteuses peuvent mener à des taux sériques insuffisants de tétracyclines (62, 65). D'une part, la prise concomitante d'antiacides ou de tout produit riche en ions bivalents (Ca^{2+} et Mg^{2+}) diminuera considérablement leur résorption digestive. Cette association, malheureusement, n'est que rarement notée par le médecin, puisque la plupart des antiacides peuvent être délivrés sans prescription. Le pharmacien a certainement un rôle important à jouer à cet égard. D'autre part, la co-administration d'inducteurs métaboliques, tels que les phénytoïnes, les barbituriques ou la carbamazépine, mais aussi l'exposition à l'alcool (en faible quantité) et à divers produits industriels ou phytosanitaires entraîne une accélération du métabolisme des tétracyclines telle que leur durée d'action sera significativement réduite.

En raison de leur liaison irréversible au tissu osseux et aux dents, les tétracyclines sont contre-indiquées chez les enfants et les femmes enceintes [62, 65]). Leur effet secondaire le plus courant réside en une photosensibilité (62) qui rend leur usage délicat en été, ce qui peut se rencontrer fréquemment dans le cas du traitement de l'érythème migrant. Par ailleurs, les tétracyclines peuvent induire de l'irritation gastro-œsophagienne qui rendra pénible un traitement prolongé (62). Une prudence particulière s'impose aussi chez les patients suspects d'insuffisance hépatique ou rénale, même si les dérivés récents (doxycy-

cline, minocycline) donnent plus rarement lieu à des altérations de ces organes.

Conclusions: La mauvaise pénétration dans le liquide céphalorachidien limite l'usage des tétracyclines aux formes non-neurologiques de la maladie de Lyme. Les effets indésirables de ces antibiotiques et leur sensibilité aux perturbations de nature pharmacocinétique font en sorte que leur usage dans le traitement de la borréliose devrait être assez limité en général et exclu chez les enfants et les femmes enceintes. Leur demi-vie longue reste néanmoins un atout qui peut être exploité en cas de difficulté à instaurer des traitements impliquant de multiples administrations par jour, telles que le nécessitent les β -lactames.

4.4. AUTRES CLASSES D'ANTIBIOTIQUES

Toutes, sauf l'éverninomycine (produit en développement) sont peu ou pas actives.

5. EVALUATION CLINIQUE DES ANTIBIOTIQUES DANS LE TRAITEMENT DES DIFFÉRENTS STADES DE LA MALADIE DE LYME

Le tableau III résume les résultats obtenus au cours d'études cliniques des principaux antibiotiques discutés jusqu'ici. Il permet donc d'évaluer l'intérêt réel des considérations pharmacodynamiques, pharmacocinétiques et toxicologiques exposées ci-dessus. Une remarque de prudence s'impose cependant avant de transposer ces données cliniques aux cas rencontrés en Belgique, dans la mesure où la plupart des études ont été réalisées en Amérique du Nord et concernent dès lors des patients infectés par des souches différentes que celles de patients européens (voir plus haut).

TABLEAU III

**Evaluation clinique de l'efficacité des antibiotiques
dans le traitement des différents stades de la maladie de Lyme**

(Résultats d'études comparatives, randomisées réalisées en Europe (14, 18-23) ou aux USA (8-13, 15-17))

Antibiotique	Site d'infection		
	Peau	Articulation	SNC
<ul style="list-style-type: none"> • β-lactames pénicilline G pénicilline V amoxicilline cefuroxime ceftriaxone cefotaxime 	<p align="center">+ (9) ++ à +++(10-12) + à +++ (13-14) +++ (15)</p>	<p align="center">\pm (16) \pm à ++ (17-18) +++ (17) +++ (19)</p>	<p align="center">\pm à +++ (16, 20, 24) +++ (16) ++ (20)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Macrolides érythromycine clarithromycine roxithromycine azithromycine 	<p align="center">\pm (9) \pm (21) ++ à +++ (10, 12, 22)</p>	<p align="center">\pm (23)</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Tétracyclines tétracycline doxycycline 	<p align="center">++ (9) + à +++ (10, 11, 13, 14)</p>	<p align="center">+ (17, 18)</p>	<p align="center">+++ (24)</p>
échelle:	<p align="center">\pm séquelles majeures > 5% + séquelles majeures < 5% ++ séquelles mineures > 15% +++ séquelles mineures < 15%</p>		<p align="center">\pm résolution < 70% + résolution < 80% ++ résolution < 90% +++ résolution > 90%</p>

Séquelles majeures = atteinte articulaire ou neurologique

Séquelles mineures = plaintes de maux de tête, fatigue, douleur

Les chiffres entre parenthèses renvoient à la bibliographie.

On pourrait s'étonner du fait que certaines molécules mentionnées comme potentiellement intéressantes dans notre analyse n'ont pas fait l'objet d'études cliniques importantes à ce jour. Les raisons en sont tout d'abord que la reconnaissance et la bonne compréhension de la maladie de Lyme et de sa complexité sont relativement récentes. Par ailleurs, plusieurs de ces molécules n'ont elles-mêmes été introduites que depuis quelques années. Enfin, la réalisation d'études cliniques suivant les critères de rigueur actuellement demandés par les autorités d'enregistrement représente un investissement financier et humain très important

que beaucoup de chercheurs et de firmes hésitent encore à consacrer à cette indication. Dans l'état actuel de nos connaissances, nous ne pouvons donc qu'encourager le praticien à utiliser d'abord les antibiotiques dont l'efficacité a été clairement établie par des essais cliniques (évaluation comparative présentée au tableau III), mais sans ignorer les possibilités réelles que pourraient offrir d'autres produits. Par ailleurs, si des instructions pratiques et précises sont fournies par plusieurs auteurs (37, 66, 67), il n'en reste pas moins que le choix définitif du traitement à appliquer revient toujours au médecin qui connaît son patient.

5.1. TRAITEMENT D'INFECTIONS ÉTABLIES

5.1.1. *Atteintes cutanées*

β -lactames, macrolides et tétracyclines administrés par voie orale conviennent au traitement de cette forme précoce de la maladie, avec un succès net et bien documenté pour l'amoxicilline, le céfuroxime axétil, l'azithromycine et la doxycycline (en se limitant aux antibiotiques à prise orale, les plus appropriés à cette indication). Quel que soit le médicament utilisé, une couverture antibiotique de deux semaines au minimum est recommandée (66), sauf pour l'azithromycine dont les propriétés pharmacocinétiques particulières permettent un traitement limité à dix jours (10, 12).

5.1.2. *Atteintes articulaires*

Les données cliniques actuelles concernent uniquement les β -lactames, pour lesquelles les succès thérapeutiques des céphalosporines parentérales sont bien documentés et quasi-constants. Par contre, la pénicilline G et la doxycycline montrent moins d'efficacité dans cette indication. Cependant, la doxycycline pourrait trouver un usage intéressant en cas de non-réponse à la ceftriaxone sans protéger nécessairement contre le développement d'une neuroborréliose (68). D'autre part, des études récentes semblent indiquer qu'elle pourrait avoir un effet protecteur vis-à-vis du cartilage (69), par une action inhibitrice vis-à-vis de l'expression de la NO synthase (70). Il n'existe pas encore d'études cliniques suffisantes en ce qui concerne les macrolides pour se prononcer de façon définitive.

La persistance d'une arthrite en dépit d'un traitement en principe efficace n'est pas exceptionnelle et a été attribuée à une réponse immune insuffisante vis-à-vis de certains épitopes de protéines immunogéniques. Ceci se produit plus fréquemment chez les patients

présentant le type d'antigènes d'histocompatibilité HLA DR4 (71).

5.1.3. *Atteintes neurologiques*

Seules les céphalosporines de troisième génération, par voie parentérale, ont donné des succès constants et importants, en rapport avec leurs propriétés microbiologiques, pharmacodynamiques et pharmacocinétiques. Il est souhaitable de les administrer pendant au moins trois semaines (67). Par contre, la pénicilline G montre des résultats inconstants qui sont probablement à mettre en rapport, d'une part, avec son activité intrinsèque relativement faible (tableau I), qui implique l'usage de doses élevées (20×10^6 unités/jour) et, d'autre part, avec sa pénétration dans le liquide céphalorachidien variable et dépendant de l'état d'inflammation des méninges. La pauvreté des données cliniques concernant les autres classes médicamenteuses traduit la prudence des cliniciens à l'égard de l'utilisation d'antibiotiques peu susceptibles de rejoindre les bactéries dans le tissu cérébral. Mentionnons toutefois le bon succès thérapeutique rencontré chez des patients porteurs de spirochètes dans leur liquide céphalorachidien et traités au moins deux semaines avec 200 mg/jour de doxycycline (24).

5.1.4. *Autres atteintes*

Borrelia burgdorferi peut être aussi impliqué dans le développement de pathologies cardiaques et oculaires graves. Le traitement de ces atteintes n'a pas fait l'objet d'études systématiques mais, vu leur sévérité, on recommande généralement une antibiothérapie identique à celle utilisée dans les formes neurologiques (66, 67). Ce choix n'est cependant pas fondé sur une analyse critique de la pénétration supérieure des céphalosporines de troisième génération dans ces tissus par rapport aux autres antibiotiques.

5.2. PROPHYLAXIE

Une prophylaxie antibiotique systématique lors du simple déplacement dans une zone potentiellement endémique n'est pas justifiée en raison du faible risque d'infection. En outre, une telle approche entraînerait une augmentation générale de la consommation d'antibiotique, ce qui ne manquerait pas de précipiter l'émergence de résistances non seulement vis-à-vis de *Borrelia* mais aussi de plusieurs germes potentiellement pathogènes sensibles à ces antibiotiques (il y a, dans la plupart des pays développés, une corrélation assez nette entre la consommation d'un antibiotique pendant une période donnée et le taux général de résistance bactérienne à cet antibiotique tel qu'il se développe pendant cette période et les années qui suivent).

La chimioprophylaxie devrait donc être bien ciblée vis-à-vis des populations à risque élevé (72). Ceci concerne les zones où une forte proportion de tiques (estimée à plus de 40% sur base de l'étude suisse de Zwahlen (73)) sont infectées. Dans de telles zones, des méthodes de prévention (port de vêtements adéquats, enlèvement rapide des tiques, etc...¹) sont probablement le meilleur rempart. Cependant, si le risque est jugé trop important (femmes enceintes, enfants et autres personnes difficiles à protéger efficacement,...) une chimioprophylaxie peut être envisagée à condition d'être mise en œuvre de façon rationnelle.

Les antibiotiques à utiliser devront se caractériser de préférence par une bactéricidie élevée, une pénétration adéquate dans les tissus mous, une toxicité minimale, une administration par voie orale et une posologie aisée à mettre en œuvre. Des études cliniques documentent l'efficacité de l'amoxicilline (66) et également de la doxycycline - bac-

tériostatique uniquement - (72) pour ce type d'usage. L'examen des paramètres pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des antibiotiques analysés dans cette étude montre cependant que l'ensemble des propriétés nécessaires à un antibiotique prophylactique se trouve aussi réuni pour le céfuroxime axétil et les néomacrolides, avec, dans le cas de l'azithromycine, un schéma posologique potentiellement intéressant. Il n'y a cependant pas encore de données cliniques validant ces indications.

5.3. QUESTIONS OUVERTES ET PROBLÈMES NON RÉSOLUS

Les connaissances dont nous disposons actuellement à propos de la pathogénie des *Borrelia* et de son traitement laissent encore plusieurs points non éclaircis. Le premier est certainement le problème des formes «cryptiques» de la bactérie. La présence de *Borrelia* intracellulaires est aujourd'hui bien démontrée (74-76) mais il reste à élucider si ces bactéries participent au développement de la maladie ou si leur présence dans les macrophages est sans conséquence parce qu'elles finissent par y être détruites. La présence de formes dormantes de *Borrelia* (formes coïdes) pose elle aussi un problème de traitement encore non résolu en raison de la résistance générale de ces formes à la plupart des antibiotiques. Ces formes coïdes peuvent en outre être difficilement accessibles aux antibiotiques.

Un domaine également encore très peu exploré est celui des effets de l'association d'antibiotiques. Cette association pourrait se justifier pour des raisons tant microbiologiques et pharmacodynamiques (recherche d'une synergie) que pharmacocinétiques (possibilité de détruire efficacement *Borrelia* dans plusieurs compartiments tissulaires ou cellulaires différents). De fait, des résultats récents suggèrent l'intérêt d'associer les ma-

¹ L'Institut d'Hygiène et d'Epidémiologie a d'ailleurs édité en 1995 une courte monographie donnant un grand nombre de conseils précieux à propos de ces méthodes.

croïdes aux tétracyclines (5), aux céphalosporines (23) ou même au cotrimoxazole (77).

Un dernier aspect important à souligner est la méconnaissance de la sensibilité du ou des germes en cause chez le patient infecté. Le diagnostic repose en effet sur des méthodes qui ne permettent pas l'isolement du germe et la détermination de sa sensibilité, comme cela peut être fait dans beaucoup d'autres infections chroniques. Les difficultés sont à la fois de nature méthodologique (la culture de *Borrelia* est difficile) et pratique: l'isolement n'est guère possible qu'à partir soit d'un échantillon sanguin ou de liquide céphalo-rachidien et la faible concentration des germes implique l'obtention de volumes importants (10 ml et davantage). Le traitement est donc la plupart du temps établi de façon empirique et ceci pourrait expliquer certains échecs thérapeutiques. D'autre part, certaines données récentes indiquent que le déficit de certaines fonctions immunitaires pourrait rendre inopérants certains schémas thérapeutiques.

Remerciements

F. Van Bambeke est Collaborateur scientifique du Fonds National de la Recherche Scientifique.

Glossaire

<i>β-lactames</i>	
pénicilline G	Penicilline*
pénicilline V ¹	Oracilline*
amoxicilline	Amoxi*, Amoxycaps*, Amoxipen*, Clamoxyl*, Flemoxin*, Hiconcil*, Moxaline*, Novabritine*
céfuroxime	Zinacef*, Zinnat*
ceftriaxone	Rocephine*
cefotaxime	Claforan*
imipenem	Tienam*
méropenem	Meronem*
<i>Macrolides</i>	
érythromycine	Erythro*, Erythrocin*, Erythroforte*, Ilosone*, Macromycine*
clarithromycine	Biclar*
roxithromycine	Claramid*, Rulid*
azithromycine	Zithromax*
<i>Tétracyclines</i>	
tétracycline	Hostacycline*, Tetralysal*
minocycline	Minocycline*, Minotab*
doxycycline	Dagramycine*, Doxy-100*, Doxyfim*, Doxylets*, Doxymycine*, Doxytab*, Logamycil*, Roxyne*, Unidox*, Vibramycine*, Vibratab*

¹ La clométocilline (Rixapen*, synthétisée à l'Institut Rega (UCL/KUL) en 1961 par Vanderhaeghe et al (78), a été récemment introduite en Belgique dans la même catégorie que la pénicilline V. Elle possède globalement une activité semblable aux pénicillines G et V, tout en présentant la même stabilité en milieu acide que la pénicilline V. Elle présente une plus longue durée de vie que la pénicilline V (environ 5 h) qui pourrait trouver un intérêt dans la prophylaxie et les traitements ambulatoires. Son activité vis-à-vis de *Borrelia* n'est cependant pas documentée. En outre, sa posologie usuelle (500 mg) ne génère qu'un pic sérique de 6µg/ml ce qui tend à la déconseiller en l'absence d'études spécifiques, tenant compte des CMI et des CMB de la pénicilline G rapportées au tableau I.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- PREAC-MURSIC V., WILSKE B., SCHERZ G., HOLMBURGER M., SUSS E. - *In vitro* and *in vivo* susceptibility of *Borrelia burgdorferi*. *Eur J Clin Microbiol* 6: 424-426, 1987.
- BERGER B.W., JOHNSON R.C. - Clinical and microbiologic findings in six patients with erythema migrans of Lyme disease. *J Am Acad Dermatol* 21: 1188-1191, 1989.
- DEVER L.L., BARBOUR A.G. - *In vitro* activity of SCH27899 and other antimicrobials against *Borrelia* spp. *In: 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Toronto, Canada, Abstract E26, 1997.
- PREAC-MURSIC V., WILSKE B., SCHIERZ G., SUSS E., GROSS B. - Comparative antimicrobial activity of the new macrolides against *Borrelia burgdorferi*. *Eur J Clin Microbiol* 8: 641-653, 1989.
- BRYSKIER A., BRETZ A.G., PETER O. - Lyme disease. *In vitro* activity of the combination of roxithromycin and minocycline against the three subspecies of *B. burgdorferi*. *In: Third international conference on the macrolides, azalides and streptogramines*, Lisbon, Portugal, Abstract 1.07, 1996.
- JOHNSON R.C., SCHMID G.P., HYDE F.W., STEIGERWALT A.G., BRENNER D.J. - *Borrelia burgdorferi*: etiologic agent of Lyme disease. *Int J Syst Bacteriol* 34: 496-497, 1984.
- BERGER B.W., KAPLAN M.H., ROTHENBERG I.R., BARBOUR A.G. - Isolation and characterization of the Lyme disease spirochete from the skin of patients with erythema chronicum migrans. *J Am Acad Dermatol* 14: 444-449, 1985.
- PREAC-MURSIC V., WILSKE B., SCHIERZ G. - European *Borrelia burgdorferi* isolated from humans and ticks: culture conditions and antibiotic susceptibility. *Zentralbl fur Bacteriol Mikrobiol Hygien* 263: 112-118, 1986.
- STEERE A.C., HUTCHINSON G.J., RAHN D.W., SIGAL,

- L.H., CRAFT J.E., DE SANNA E.T., MALAWISTA S.E. - Treatment of the early manifestations of Lyme disease. *Ann Intern Med* 99: 22-26, 1983.
10. MASSAROTTI E.M., LUGER S.W., MESSNER R.P., WONG J.B., JOHNSON R.C., STEERE A.C. - Treatment of early Lyme disease. *Am J Med* 92: 396-403, 1992.
 11. DATTWYLER R.J., VOLKMAN D.J., CONATY S.M., PLATKIN S.P., LUFT B.J. - Amoxicillin plus probenecid versus doxycycline for treatment of erythema migrans borreliosis. *Lancet* 2: 1404-1406, 1990.
 12. LUFT B.J., DATTWYLER R.J., JOHNSON R.C., LUGER S.W., BOSLER E.M., RAHN D.W., MASTERS E.J., GRUNWALDT E., GADGIL S.D. - Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans. A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 124: 785-791, 1996.
 13. NADELMAN R.B., LUGER S.W., FRANCK E., WISNIEWSKI M., COLLINS J.J., WORMSER G.P. - Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in the treatment of early Lyme disease. *Ann Intern Med* 117: 273-280, 1992.
 14. LUGER S.W., PAPANONE P., WORMSER G.P., NADELMAN R.B., GRUNWALT E., GOMEZ G., COLLINS J.J. - Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in treatment of patients with early Lyme disease associated with erythema migrans. *Antimicrob Agents Chemother* 39: 661-667, 1995.
 15. WEBER K., PREAC-MURSIC V., WILSKA B., THURMAYR R., NEUBERT U., SCHERWITZ C. - A randomized trial of ceftriaxone versus oral penicillin for the treatment of early European Lyme borreliosis. *Infection* 18: 91-96, 1990.
 16. DATTWYLER R.J., VOLKMAN D.J., HALPERIN J.J., LUFT B.J. - Treatment of late Lyme borreliosis - randomized comparison of ceftriaxone and penicillin. *Lancet* may 28: 1191-1194, 1988.
 17. STEERE A.C., LEVIN R.E., MOLLOY P.J., KALISH R.A., ABRAHAM J.H., LIU N.Y., SCHMID C.H. - Treatment of Lyme arthritis. *Arthritis Rheum* 37:878-888, 1994.
 18. LIU N.Y., DINERMAN H., LEVIN R.E. - Randomized trial of doxycycline vs amoxicillin probenecid for the treatment of non responders with IV penicillin or ceftriaxone. *Arthritis Rheum* 32: 46, 1989.
 19. HASSLER D., ZÖLLER L., HAUDE M., HUFNAGEL H.D., HEINRICH F., SONNTAG H.G. - Cefotaxime versus penicillin in the late stage of Lyme arthritis - prospective, randomized, therapeutic study. *Infection* 18: 16-20, 1990.
 20. PFISTER H.W., PREAC-MURSIC V., WILSKA B., EINHÄUPL K.M. - Cefotaxime vs penicillin G for acute neurologic manifestations in Lyme borreliosis. *Arch Neurol* 46: 1190-1194, 1989.
 21. HANSEN K., HOVMARK A., LEBECH A.M., LEBECH K., OLSSON I., HALKIER-SØRENSEN L., OLSSON E., ASBRINK E. - Roxithromycin in Lyme borreliosis: discrepant results of an in vitro and in vivo animal susceptibility study and a clinical trial in patients with erythema migrans. *Acta Derm Venereol* 72: 297-300, 1992.
 22. GORISEK J., ROGL J. - Azithromycin in the treatment of erythema migrans. In: Third international conference on the macrolides, azalides and streptogramines, Lisbon, Portugal, Abstract 1.11, 1996.
 23. DEMARCO C.C. - Clarithromycin and its use in the treatment of late stage Lyme disease. In: Third international conference on the macrolides, azalides and streptogramines, Lisbon, Portugal, Abstract 1.12, 1996.
 24. KARLSSON M., HAMMERS-BERGREN S., LINDQUIST L., STIERNSTEDT G., SVENUNGSSON B. - Comparison of intravenous penicillin G and oral doxycycline for the treatment of Lyme neuroborreliosis. *Neurology* 44: 1203-1207, 1994.
 25. GODFROID E., BOLLEN A., DRIESSCHAERT P., HOET P., BIGAIGNON G. - La maladie de Lyme: le point de vue sur la question. *Louvain Med* 114: 141-148, 1995.
 26. NINANE J. - La maladie de Lyme chez l'enfant. *Louvain Med* 110: 177-179, 1991.
 27. NINANE J. - Aspects récents des maladies éruptives de l'enfant: l'exanthème subit, l'érythème infectieux et la borrellose. *Louvain Med* 113: 219-231, 1994.
 28. STEERE A.C. - Diagnostic and treatment of Lyme arthritis. *Med Clin North Am* 81: 179-184, 1997.
 29. PFISTER H.W., WILSKA B., WEBER K. - Lyme borreliosis: basic science and clinical aspects. *Lancet* 343: 1013-1016, 1994.
 30. ASBRINK E., HOVMARK A. - Early and late cutaneous manifestations of *Ixodes*-born borreliosis (erythema migrans borreliosis, Lyme borreliosis). *Ann NY Acad Sci* 539: 4-15, 1988.
 31. DARRAS B., ANNUZZIATO D., LEGGIADRO R. - Lyme disease with neurologic abnormalities. *Pediatr Infect Dis* 2: 47-49, 1982.
 32. REIK L., STERRE A., BARTENHAGEN N., SHOPE R., MALAWISTA S. - Neurological abnormalities of Lyme disease. *Medicine* 58: 281-294, 1979.
 33. CLARK J.R., CARLSTON R.D., SASAKI C., PACHNER A.R., STEERE A.C. - Facial paralysis in Lyme disease. *Laryngoscope* 95: 1341-1345, 1985.
 34. JOHNSON R.C., HYDE F.W., RUMPEL C.M. - Taxonomy of the Lyme Disease spirochetes. *Yale J Biol Med* 57: 529-537, 1984.
 35. PETER O., BRETZ A.G. - In vitro susceptibility of *Borrelia burgdorferi*, *Borrelia garinii* and *Borrelia afzelii* to 7 antimicrobial agents. In 19th International Congress of Chemotherapy, Montreal, Canada, Abstract 4230, 1995.
 36. ANTHONISSEN F.M., DE KESEL M., HOET P.P., BIGAIGNON G.H. - Evidence for the involvement of different genospecies of *Borrelia* in the clinical outcome of Lyme disease in Belgium. *Res Microbiol* 145: 327-331, 1994.
 37. SMEYERS K. - La maladie de Lyme. *Medical Trends* 8: 284-291, 1993.
 38. BIGAIGNON G., CROSIERS A., BETREMIEUX C., SOUFFLET L. - Lyme Borreliosis in Belgium: A sero-epidemiological and clinical study of 324 patients during 7 years. In VI International Conference on Lyme Borreliosis, Bologna, Italia, 1994.
 39. DEMAESCHALCK I., ABDELOUAHID B.M., DE KESEL M., HOYOIS B., LOBET Y., HOET P., BIGAIGNON G., BOLLEN A., GODFROID E. - Simultaneous presence of different *Borrelia burgdorferi* genospecies in biological fluids of Lyme disease patients. *J Clin Microbiol* 33: 602-608, 1995.
 40. GRODZICKI R., STEERE A. - Comparison of immunoblotting and indirect enzyme-linked immunosorbent assay using different antigens preparations for diagnosing early Lyme disease. *J Infect Dis* 257: 790-797, 1988.
 41. ROSA P., SCHWAN T. - A specific and sensitive assay for the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi* using the polymerase chain reaction. *J Infect Dis* 160: 1018-1029, 1989.
 42. DEBUE M., GAUTIER P., HACKEL C., VAN ELSSEN A., HERZOG A., BIGAIGNON G., BOLLEN A. - Detection of *Borrelia burgdorferi* in biological samples using the polymerase chain reaction assay. *Res Microbiol* 142: 565-572, 1991.
 43. DRUSANO G.L. - Human pharmacodynamics of beta-

- lactams, aminoglycosides and their combination. *Scand J Infect Dis* 74: 235-248, 1991.
44. KARCHMER A.W. - Cephalosporins. In Principles and practice of infectious diseases, MANDELL G.L., BENNETT J.E., DOLIN R. (eds) - Principles and Practice of Infectious Diseases, 247-263, Churchill Livingstone, 1995.
 45. BAUMGARTNER J.D. - Pénicillines. In SCHORDERET (ed) - Pharmacologie, des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques, 681-685, Frison-Roche, 1992.
 46. REGAMEY C., BAUMGARTNER J.D. - Céphalosporines. In SCHORDERET (ed) - Pharmacologie, des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques, 687-692, Frison-Roche, 1992.
 47. CLUMECK N., VAN LAETHEM Y. - Monobactames et carbapénèmes. In SCHORDERET (ed) - Pharmacologie, des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques, 693-698, Frison-Roche, 1992.
 48. MÜLLER C., NETLAND A. - The penetration of cefuroxime into the cerebrospinal fluid through inflamed and non inflamed meninges. *J Antimicrob Chemother* 6: 279-283, 1980.
 49. PHILIPPON A., PAUL G., BRUNET F., GIROUD J.P. - Pénicillines. In GIROUD, MATHÉ, MEYNIÉL (ed) - Pharmacologie clinique, bases de la thérapeutique, 1295-1299, Expansion scientifique française, 1988.
 50. BOUSSOIGNANT Y., BRION N., CARBON C. - Céphalosporines II et III. In Giroud, Mathé, Meyniel (ed) - Pharmacologie clinique, bases de la thérapeutique, 1352-1370, Expansion scientifique française, 1988.
 51. SCHMIT J.L. - Carbapénèmes: imipénem. In Giroud, Mathé, Meyniel (ed) - Pharmacologie clinique, bases de la thérapeutique, 1383-1392, Expansion scientifique française, 1988.
 52. MANDELL G.L., SANDE M.A. - Antimicrobial agents. Penicillins and cephalosporins. In GOODMAN GILMAN A., GOODMAN L.S., GILMAN A. (ed) - The pharmacological basis of therapeutics, 1126-1161, Mac Millan Publishing, Co., New York, 1980.
 53. ROUVEIX B., FAURISSON F. and PANGON B. - Macrolides. In GIROUD, MATHÉ, MEYNIÉL (ed) - Pharmacologie clinique, bases de la thérapeutique, 1446-1457, Expansion scientifique française, 1988.
 54. LODE H. - The pharmacokinetics of azithromycin and their clinical significance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 10: 807-812, 1991.
 55. McDONALD P.J., PRUUL H. - Phagocyte uptake and transport of azithromycin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 10: 828-833, 1991.
 56. AUCKENTHALER R., FRANCILLON C. - Macrolides. In SCHORDERET (ed) - Pharmacologie, des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques, 723-728, Frison-Roche, 1992.
 57. JANSSENS J., PEETERS T.L., VANTRAPPEN G., TACK J., URBAIN J.L., DE ROO M., BOUILLON R. - Improvement of gastric emptying in diabetic gastroparesis by erythromycin. *N Engl J Med* 322: 1028-1031, 1990.
 58. RUFF F., CHU S.Y., SONNERS R.C., SENNELLO L.T. - Effect of multiple doses of clarithromycin on the pharmacokinetics of theophylline. In 30th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Atlanta, Georgia, 1990.
 59. RICHENS A.S., CHU S.Y., SENNELLO L.T., SONNERS R.C. - Effects of multiple doses of clarithromycin on the pharmacokinetics of carbamazepine. In 30th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Atlanta, Georgia, 1990.
 60. SAINT-SALVI B., TREMBLEY D., SURJUS A., LEFEBVRE M.A. - A study of the interaction of roxithromycin with theophylline and carbamazepine. *J Antimicrob Chemother* 20: 121-130, 1987.
 61. HOPKINS S. - Clinical toleration and safety of azithromycin. *Am J Med* 91: 40S-45S, 1991.
 62. PHILIPPON A., PAUL G., GIROUD J.P. - Tétracyclines. In GIROUD, MATHÉ, MEYNIÉL (ed) - Pharmacologie clinique, bases de la thérapeutique, 1432-1445, Expansion scientifique française, 1988.
 63. SANDE M.A., MANDELL G.L. - Antimicrobial agents. Tétracyclines and chloramphenicol. In GOODMAN GILMAN A., GOODMAN L.S., GILMAN A. (ed) - The pharmacological basis of therapeutics, 1181-1199, Mac Millan Publishing, Co., New York, 1980.
 64. DOTEVALL L., ALESTIG K., HANNER P., NORRKRANS G., HAGBERG L. - The use of doxycycline in nervous system *Borrelia burgdorferi* infection. *Scand J Infect Dis* 53: 74-79, 1988.
 65. BAUMGARTNER J.D. - Tétracyclines, chloramphénicol et thiamphénicol. In SCHORDERET (ed) - Pharmacologie, des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques, 715-722, Frison-Roche, 1992.
 66. SIGAL L.H. - Summary of the fifth international congress on Lyme borreliosis. *Arthritis Rheum* 37: 10-14, 1994.
 67. WEBER K., PFISTER H.W. - Clinical management of Lyme borreliosis. *Lancet* 343: 1017-1020, 1994.
 68. STEERE A.C., LEVIN R.E., MOLLOY P.J., ABRAHAM J.H., LIU N.Y., SCHMID C.H. - Treatment of Lyme arthritis. *Arthritis Rheum* 37: 878-888, 1994.
 69. YU L.P., BURR D.B., BRANDT K.D., O'CONNOR B.L., RUBINOW A., ALBRECHT M. - Effects of oral doxycycline administration in histomorphometry and dynamics of subchondral bone in a canine model of osteoarthritis. *J Rheumatol* 23: 137-142, 1996.
 70. AMIN A.R., ATTUR M.G., THAKKER G.D., PATEL P.D., VYAS P.R., PATEL R.N., PATEL I.R., ABRAMSON S.B. - A novel mechanism of action of tetracyclines: effects on nitric oxide synthases. *Proc Natl Acad Sci* 93: 1414-1419, 1996.
 71. KALISH R.A., LEONG J.M., STEERE A.C. - Early and late antibody response to full length and truncated constructs of outer surface protein A of *Borrelia burgdorferi* in Lyme disease. *Infect Immun* 63: 2228-2235, 1995.
 72. MAGID D., SCHWARTZ B., CRAFT J., SCHWARTZ J.S. - Prevention of Lyme disease after tick bites. *N Engl J Med* 327: 534-541, 1992.
 73. ZWALHEN A. - La borréliose de Lyme en Suisse: épidémiologie, diagnostic, traitement et prophylaxie. *Méd et Hyg* 52: 430-433, 1994.
 74. COMSTOCK L.E., THOMAS D.D. - Penetration of endothelial cell monolayers by *Borrelia burgdorferi*. *Infect Immun* 57: 1626-1628, 1989.
 75. KLEMPNER M.S., NORING R., ROGERS R.A. - Invasion of human skin fibroblasts by the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*. *J Infect Dis* 167: 1074-1081, 1993.
 76. RITTIG M.G., HÄUPL T., KRAUSE A., KRESSEL M., GROSCURTH P., BURMESTER G.R. - *Borrelia burgdorferi*-induced ultrastructural alterations in human phagocytes: a clue to pathogenicity. *J Pathol* 173: 269-282, 1994.
 77. GASSER R., WENDELIN I., REISINGER E., BERGLOFF J., FEIGL B., SCHAFHALTER I., EBER B., GRISOLD M., KLEIN W. - Roxithromycin in the treatment of Lyme disease. Update and perspectives. *Infection* 23: S39-43, 1995.
 78. VANDERHAEGHE H., VAN DUICK P., CLAESSEN M., DE SOMER P. - Preparation and properties of 3,4-dichloro- α -methoxy-benzylpenicillin. *Antimicrob Agents Chemother* 1961 p 581-590.