

Année 2003-2004



UNIVERSITE DE COCODY

UFR DES SCIENCES MEDICALES

DEPARTEMENT DE NEUROLOGIE

**LA NEUROBORRELIOSE DE LYME AU CHU
DE LIMOGES : ASPECTS CLINIQUES ET
EVOLUTIFS. A PROPOS DE 17 PATIENTS.**

MEMOIRE DU CES DE NEUROLOGIE

**Présenté le 12 Novembre 2004 par NAPON Christian
Né le 09 Juin 1972 à DAKAR**

**Directeur de Mémoire : Pr Philippe COURATIER
Service de Neurologie (CHU de Limoges)**

SOMMAIRE

| | |
|-------------------------------|-----------------|
| INTRODUCTION | pp 1-2 |
| GENERALITES..... | pp 3-22 |
| I EPIDEMIOLOGIE..... | pp 3-5 |
| II. ETUDE CLINIQUE..... | pp 5-13 |
| III. DIAGNOSTIC..... | pp 14-20 |
| IV. TRAITEMENT..... | pp 20-22 |
| V. PROPHYLAXIE..... | p 22 |
| | |
| ETUDE CLINIQUE..... | pp 24-42 |
| I. OBJECTIFS DE L' ETUDE..... | p 24 |
| II. METHODOLOGIE..... | pp 25-28 |
| III. RESULTATS..... | pp 29-37 |
| IV. DISCUSSION..... | pp 38-42 |

INTRODUCTION

L'érythème chronique migrant (ECM) de LIPSCHUTZ ou la méningoradiculite des Français GARIN et BUJADOUX étaient oubliés depuis le début du siècle dernier, quand deux mères de famille de Lyme (Connecticut) aux Etats-Unis inquiétées par une série de 39 cas d'arthrites inflammatoires alertèrent les autorités sanitaires en 1975 (35).

Un programme de surveillance épidémiologique du comté fut mis en place par une équipe de l'université de Yale et révéla trois atypies :

- une prévalence d'oligoarthrites 100 fois plus élevée que l'arthrite rhumatoïde juvénile,
- l'expression des manifestations au cours de l'été ;
- une répartition des cas en foyers géographiques (36)

C'est un jeune rhumatologue de l'université de Yale, A. STEERE qui entreprit l'étude rétrospective de 51 cas d'arthrites de Lyme en 1976, il établit leur aspect épidémique, la relation avec les morsures de tiques qui précédaient la symptomatologie dans de nombreux cas, et l'atténuation des symptômes par antibiothérapie. Il évoqua alors l'hypothèse infectieuse et fit le rapprochement avec les formes neurologiques et dermatologiques européennes (36).

En 1982, un entomologiste médical, W. BURGDORFER, examine l'intestin de tiques prélevées en zone d'endémie de maladie de Lyme. Il y trouve des spirochètes et suppose immédiatement qu'il peut s'agir de l'agent de la maladie de Lyme. Après mise en culture, il les inocule à des lapins qui développent un ECM 10 à 12 semaines plus tard. Il démontre aussi une forte réaction entre le sérum de malades et la bactérie qui sera nommée *Borrelia burgdorferi* en son honneur (5).

En 1983, A. STEERE isole la bactérie du sang et de biopsies de patients atteints de la maladie de Lyme (34).

En France, tous les départements sont concernés par cette affection et l'incidence moyenne serait selon une étude faite à partir d'un réseau sentinelle de 16,5 p. 100 000 (13).

Notre séjour en France nous a permis de mieux nous familiariser à cette affection qui demeure rare voire méconnue en Afrique subsaharienne et surtout de nous y intéresser en raison du polymorphisme de ses manifestations neurologiques parfois très invalidantes qui contrastent souvent avec une bonne réponse au traitement antibiotique.

L'objectif principal de ce travail est d'étudier les aspects épidémiologiques, cliniques et évolutifs des manifestations neurologiques de la maladie de Lyme sur une période de deux ans au CHU DUPUYTREN de Limoges.

Pour ce faire, notre travail sera mené selon le plan suivant :

- dans une première partie, nous entreprendrons une étude générale sur la maladie de Lyme ;
- dans une seconde partie, nous aborderons notre étude proprement dite ;
- nous terminerons dans une troisième partie par une conclusion et des suggestions.

I. EPIDEMIOLOGIE

L'infection à *B. burgdorferi* ou maladie de Lyme est une spirochétose transmise par les tiques et qui est endémique par foyers en Amérique du Nord, Europe et Asie (10, 15).

I.1. LE VECTEUR (7, 16)

Il s'agit d'une maladie transmise à l'homme par une piqûre de tique du genre *Ixodes*.

Ce terme *Ixodes* provient du grec « ixodès », qui signifie « gluant » ; la glu était la colle issue des baies du gui appelé « ixos ». Cela évoque la fixation importante de la tique sur son hôte, car on a toujours du mal à retirer la tique. Elle est rencontrée dans les sous-bois nécessitant un écosystème clément (humidité > 70 p. 100, température annuelle > 6,5 °C). Elle n'est pas retrouvée au dessus de 1200 m.

Les tiques en cause sont différentes selon les zones :

- En Europe c'est *Ixodes ricinus*.
- En Asie tempérée et froide (dont une grande partie de l'ex – URSS) ; c'est *Ixodes persulcatus*.
- Au Etats-Unis et dans les Etats centraux du Nord du pays et dans ceux de l'Est, c'est *I. scapularis*.

Environ 5 p. 100 des cas déclarés aux Etats-Unis proviennent de la Californie où le vecteur est *I. pacificus*.

En France, les enquêtes épidémiologiques ponctuelles réalisées par plusieurs équipes ont ramené des résultats similaires (7). En effet, partout où la présence de *I. ricinus* a été démontrée, *B. burgdorferi* a été détectée. Le travail de GILLOT et coll. (16) sur la

distribution géographique d'*I. ricinus* en France permet d'établir des zones à haut risque pour la borréliose de Lyme. Seules les régions sèches du Sud de la France et les régions d'altitude (Alpes, Pyrénées, Vosges et Massif central) sont exemptes de ces tiques.

La femelle pond ses œufs dans un abri du sol et les larves éclosent environ un mois plus tard. La larve attend deux à trois semaines pour rechercher un hôte, un animal ou occasionnellement l'homme. Elle se nourrira de son sang une seule fois, en un repas de trois à cinq jours. Elle se transforme ensuite en nymphe dont le comportement est semblable à celui des larves : recherche d'un hôte deux à trois semaines après l'éclosion, repas unique qui dure 4 à 5 jours. Ce repas achevé, la nymphe se détache de l'hôte. Après trois à cinq mois, les nymphes muent et se transforment en tiques adultes sexuées. Seules les femelles se nourrissent alors du sang d'un animal ou de l'homme.

Dans les régions endémiques, le taux d'infestation des tiques varie selon les régions entre 5 et 80 % et, la présence d'hôtes réservoirs de *B. burgdorferi* est importante pour la persistance d'un taux élevé de tiques infectées. L'homme n'intervient dans le cycle comme nous l'avons vu plus haut, qu'en tant qu'hôte accidentel notamment au printemps, lorsque l'activité hématophage des tiques est maximale. Cependant, les patients se souviennent mal de leur piqure car il s'agit de larves ou de nymphes de moins de 1 mm. Les tiques adultes transmettent la maladie à la fin de l'été et de l'automne. Ce mode d'infestation explique la répartition saisonnière de la maladie, maximale l'été et l'automne.

I.2. L'AGENT PATHOGENE (7, 13, 16)

L'agent responsable est une bactérie, un spirochète (du radical spire, et du grec khaité « long cheveux, crinière »). Cette bactérie est mince et longue, caractérisée par des mouvements de rotation et de translation. Elle mesure 4 à 30 microns de long, d'un diamètre de 0,2 à 3 μm et

présente 7 à 12 flagelles. *B. burgdorferi* se colore au GIEMSA et aux techniques d'imprégnation à l'argent ; il peut être cultivé dans le milieu BARBOUR – STOENNER – KELLY (BSK) (3).

Actuellement, une vingtaine d'espèces de borrelies sont recensées et font partie de la famille des *spirochaetaceae*. Toutes les borrelies sont pathogènes pour les animaux (reptiles, oiseaux, mammifères) et pour l'homme et sont transmises par des tiques, exceptée *B. recurrenti* transmise à l'homme par le pou.

II. ETUDE CLINIQUE

L'évolution clinique de la maladie de Lyme présente des similitudes avec la syphilis notamment en ce qui concerne l'évolution en trois phases. La phase primaire est localisée au point d'inoculation, elle peut guérir spontanément ; la phase secondaire correspond à la dissémination de *B. burgdorferi* sensu lato dans les liquides biologiques, elle peut aussi guérir spontanément ; la phase tertiaire survient des mois, voire des années après l'infection, elle se signale par des manifestations neurologiques, articulaires ou dermatologiques. Chez un patient infecté, tous les stades peuvent être atteints ou au contraire aucun n'apparaître. En raison de l'expression pléiomorphe de la maladie, il paraît utile de décrire ici les manifestations multisystémiques de la maladie de Lyme puis des complications neurologiques propres de cette affection.

II. 1. LA PHASE PRIMAIRE

Les manifestations débutent entre 3 jours et 1 mois après la morsure de tique sous la forme d'une macule ou papule rougeâtre au site de la morsure, qui s'étend de manière centrifuge en

formant un érythème annulaire au centre plus pâle: c'est l'érythème migrant (EM) (11). Il apparaît en moyenne chez 40 % des patients infectés en Europe, 80 % en Amérique du Nord (33). L'apparence de l'érythème peut varier, par une dislocation bleuâtre, une surélévation par rapport au plan de la peau saine, l'apparition de douleurs ou démangeaisons. Une adénopathie locorégionale peut être observée. Le site de l'EM varie, mais est plus fréquemment observé sur la cuisse, le plan inguinal et le creux axillaire. Sur d'autres régions du corps, il passe souvent inaperçu. L'EM disparaît entre 3 et 4 semaines sans traitement. Malgré son apparente banalité, lésion cutanée passagère souvent indolore, l'EM doit impérativement être traité.

II. 2. PHASE SECONDAIRE

Quelques jours à une semaine après l'infection *B. burgdorferi* diffuse par voie hémotogène à plusieurs organes de prédilection : peau, cœur, articulation, système réticulo-endothélial, œil et système nerveux. La dissémination peut se manifester par un EM multiple, des adénopathies multiples et une splénomégalie, des symptômes généraux avec asthénie, fatigue et myalgies (32). Ces symptômes mineurs ou modérés, persistent quelques semaines puis disparaissent spontanément même sans traitement. Après quelques semaines, l'infection peut se localiser au niveau leptoméningé, s'exprimant par un syndrome de BANWARTH (cf. infra) dans 20 % (études américaines) à 50 % (études européennes) de l'ensemble des cas infectés, pouvant être la première manifestation de la maladie. En Europe, peut apparaître à ce stade un lymphocytome ou lymphadénomatoïse cutanée bénigne touchant le lobe de l'oreille ou le sein avec ou sans autres symptômes (11). L'atteinte cardiaque est rare, 4 % de l'ensemble des cas infectés en Amérique du Nord contre 1 % en Europe, sous la forme d'un bloc atrio-ventriculaire de sévérité variable, parfois transitoire, plus rarement une myocardite

(25). Plus tardivement, aux alentours du sixième mois, 40 % des patients Américains et 10 % des patients Européens développent une mono ou oligoarthrite, indépendamment ou en association avec d'autres manifestations.

II. 3. LA PHASE TERTIAIRE

La phase tertiaire survient des années après l'EM. Elle fait surtout référence aux complications articulaires observées chez 10 % environ des patients non traités, souvent sous la forme d'une arthrite du genou (24) et aux complications cutanées tardives. L'atteinte cutanée s'exprime par l'acrodermite chronique atrophique d'HERXHEIMER ou ACA (11). Le début est insidieux, l'ACA est présente aux extrémités distales (cf. infra) mais aussi possible au tronc, asymétrique avec dyscoloration rougeâtre par atrophie de la peau. Au contraire de l'EM, l'ACA ne se résout pas spontanément et peut être associée à une sclérodémie en bande et à un lichen scléreux. Les autres complications de ce stade sont neurologiques.

II. 4. NEUROBORRELIOSE

Elle fait référence aux complications neurologiques de la maladie de Lyme.

II. 4. 1 INFECTION PRECOCE

Elle comprend isolément ou en association les manifestations suivantes.

Dans 20 % des cas avec EM suivis prospectivement, apparaissent les manifestations d'une méningoradiculite (ou syndrome de BANWARTH). Le début est aigu, en moyenne entre 2 et 4 semaines après l'EM (30). Le syndrome persiste des mois, s'améliorant progressivement sans traitement. Il s'agit de radiculalgies, avec ou sans atteintes motrice, des réflexes myotatiques ou de la sensibilité. Elles siègent dans le territoire cervical, thoracique ou

lombosacré, mais sont surtout thoraciques et lombaires. La douleur, décrite à type de serrement – broiement – striction – brûlure est d'intensité variable, mais à prédominance nocturne. Il n'y a pas de syndrome vertébral. Un déficit moteur peut apparaître dans le territoire de la radiculalgie, mais plus rarement, le déficit touche plusieurs territoires d'innervation radiculaire des deux côtés, de manière asymétrique, s'exprimant comme une radiculoplexite. Il existe presque invariablement une pléiocytose à l'examen du liquide céphalorachidien (LCR). Les études électrophysiologiques et histopathologiques confirment la prédominance de l'atteinte axonale ; le mécanisme supposé est vasculaire dans le cadre d'une réaction périvasculaire inflammatoire. En effet, de rares données pathologiques démontrent un infiltrat monocytaire méningé à prédominance des racines médullaires. Plusieurs cas de syndrome de GUILLAIN – BARRE (SGB) ont été rapportés, comme complication dysimmune de l'infection de *B burgdorferi*, sans pléiocytose à l'examen du LCR, mais avec véritable dissociation albumino-cytologique (9). Les études électrophysiologiques confirment la prédominance de l'atteinte myélinique du nerf périphérique. Tous les cas ont été traités comme « SGB idiopathique », associé à une antibiothérapie spécifique.

Environ 60 % des patients de ce stade présentent une neuropathie crânienne, habituellement avec une pléiocytose du LCR (90 % des cas) et une radiculalgie (45 % des cas). Les symptômes apparaissent en moyenne 3 semaines après l'EMC, mais ce dernier peut suivre l'atteinte neurologique. La paralysie faciale est la complication la plus fréquente (90 % des cas avec neuropathie crânienne), survenant chez environ 10 % de l'ensemble des cas de maladie de Lyme dans une série de 100 cas (8). Le début est subaigu, en 1 à 2 jours, avec ou sans douleur mastoïdienne. Il n'y a pas de dysgueusie, l'atteinte étant bilatérale et asymétrique, décalée dans le temps dans 40 % des cas. Le pronostic est favorable neuf fois sur

dix, en 1 à 2 mois. Le diagnostic différentiel est celui de la paralysie de BELL (21) ; d'un point de vue clinique, le diagnostic de la paralysie faciale à *B burgdorferi* se base sur sa survenue en zone endémique, l'association avec un EM, même décalée dans le temps, la présence d'une pléiocytose, la mise en évidence d'une sérologie spécifique dans le sang et le LCR, bien que plusieurs études aient montré un décalage de 4 à 6 semaines dans la séroconversion (1). Des tests électrophysiologiques permettent le diagnostic différentiel (28) ; dans la paralysie faciale de BELL existe une hyperexcitabilité aux stimulations magnétiques exocrâniennes canaliculaires, non observées au cours de neuropathie faciale à *B burgdorferi*, isolément ou en association : nerfs oculaires III, IV, et VI, troubles sensitifs dans le cadre d'une atteinte trigémينية, hypoacousie, atteinte des dernières paires crâniennes, et neuropathie optique avec œdème papillaire (21). La récupération est aussi habituelle que lors de la neuropathie focale.

La méningite est la complication la plus fréquente à ce stade (27) ; elle peut être isolée ou précédée d'un EM, 2 à 10 semaines auparavant et associée aux autres manifestations neurologiques. La symptomatologie discrète ne la met que rarement en avant (céphalées sans raideur méningée, fièvre peu élevée) ; la photophobie, les nausées et vomissements sont plus rares. Les anomalies de l'analyse du LCR comprennent, à ce stade, une rare élévation de la pression de repos, une pléiocytose moyenne rapportée entre 100 et 200 cellules /mm³ avec une prédominance de lymphocytes, bien que des plasmocytes soient observés fréquemment (1). La protéinorachie est souvent élevée à 1000 – 3000 mg/L, avec élévation concomitante du taux d'immunoglobulines G (IgG), IgM ou IgA, avec bandes oligoclonales d'IgG. Il existe des anticorps spécifiques anti – *B burgdorferi*. La glycorachie peut être anormale. L'ensemble des anomalies décrites varie avec le temps, maximales entre la troisième et la huitième semaine après le début de la méningite, et peuvent persister pendant 3 à 4 mois, la

protéinorachie se normalisant moins rapidement que le nombre de cellules. Les anomalies immunologiques et les bandes oligoclonales peuvent persister des années sans évidence d'une persistance d'activité de la maladie.

Concomitamment à la méningite, les atteintes centrales ne sont pas rares, elles ont un impact autant cérébral, que cérébelleux ou médullaire. La clinique peut évoquer une pathologie tumorale ou psychiatrique, mais le plus souvent une sclérose en plaques (SEP), du fait de l'imagerie médicale et de l'évolution favorable qui simule bien la poussée de SEP ; là encore c'est l'étude biologique du LCR qui donnera la réponse. Une atteinte encéphalique plus discrète se traduit par des troubles du sommeil, de la mémoire, ou des difficultés de concentration, voire des modifications du comportement pouvant en imposer pour un syndrome dépressif (20).

Des myalgies sont courantes, souvent associées avec des symptômes généraux, mais elles n'ont pas été étudiées sur le plan électrophysiologique ou structurel. Plus rarement, il existe une véritable myosite s'exprimant 1 à 6 mois après la piqûre de tique, par un œdème musculaire douloureux, focal ou plus diffus, asymétrique, avec ou sans parésie. L'EMG et l'imagerie médicale sont anormales, avec ou sans élévation des enzymes musculaires et l'examen de la biopsie musculaire révèle un infiltrat périvasculaire et interstitiel (18).

Chez l'enfant, les manifestations cliniques sont identiques à ce stade ; toutefois les complications sont moins sévères mais persistent plus longtemps (1).

II. 4. 2. INFECTION PERSISTANTE OU TARDIVE

La neuroborréliose de ce stade se caractérise par son potentiel de sévérité, l'absence d'amélioration sans traitement et des manifestations non similaires entre l'Europe et l'Amérique du Nord. La neuroborréliose tardive s'exprime par la persistance de la borrelie dans le système nerveux et le LCR (27).

II. 4. 2. 1. Neuroborréliose centrale tardive européenne ou encéphalomyélite progressive

C'est une complication rare décrite chez 0,3 % d'un collectif de 1200 patients infectés et examinés entre 1987 et 1990 dans le sud de l'Allemagne (29). La notion de morsure de tique, d'EM ou de syndrome de BANWARTH n'est pas retrouvée dans la majorité des cas. La latence entre l'infection et les manifestations n'est donc pas connue en moyenne, mais est estimée à quelques mois, ou années (29). Les symptômes s'expriment graduellement, mais peuvent débiter de manière aiguë à la manière d'un accident cérébrovasculaire. Tous les signes déficitaires centraux sont décrits, diffus ou focaux, avec ou sans troubles de la vigilance, mais il n'existe pas de syndrome méningé ni de fièvre. Dans la moitié des cas, le tableau clinique d'une myélopathie prédomine, de niveau variable. La description de neuropathies crâniennes associées (tiers des cas) soulève alors le problème de la localisation intra – ou extra – axiale des déficits. Des radiculalgies sont décrites, mais rares. Une polyneuropathie peut s'observer, avec ou sans ACA. Les anomalies du LCR comprennent à ce stade des anomalies similaires à celles décrites dans la phase précoce. Le nombre absolu des cellules et le taux des protéines peuvent être aux limites des normes, mais il existe des bandes oligoclonales anormales et une sérologie positive spécifique pour *B burgdorferi*. Les examens complémentaires sont anormaux, soit par enregistrement électroencéphalographique, imagerie

ou angiographie (29). La neuropathologie de ces complications reste peu décrite : présence d'une méningite chronique infiltrative lymphoplasmocytaire diffuse ou focalisée avec épaissement concomitant des leptoméniges de la base du crâne et de l'épendyme, vasculopathie inflammatoire oblitérante des vaisseaux sans nécrose de paroi, à prédominance des vaisseaux leptoménigés, pouvant être à l'origine d'infarctus parenchymateux. Les spirochètes sont rarement mis en évidence lors des examens structurels ou ultrastructurels (22).

II. 4. 2. 2. Neuroborréliose périphérique tardive européenne

Il s'agit d'une neuropathie progressive, le plus souvent associée à l'ACA, observée chez 40 % des sujets présentant cette dermatite tardive (29). Sur le plan clinique, elle associe des paresthésies variables, prenant souvent un caractère douloureux et des fourmillements à répartition distale, plutôt asymétrique, avec des symptômes généraux sous la forme d'asthénie. Elle peut ou non être associée à des anomalies du LCR, qui restent modérées, par l'élévation des protéines uniquement. Lors de biopsie nerf-muscle, il peut être observé une myosite associée, avec infiltrat monocytaire périnysial et périvasculaire, et de rares fibres musculaires en nécrose ; à l'examen du nerf, présence d'une dégénérescence axonale avec perte des grosses fibres myélinisées, infiltrat inflammatoire monocytaire du périnèvre et de l'endonèvre et périvasculaire. Comme pour la forme américaine (Cf. infra), il s'agit d'une polyneuropathie de forme axonale (35) ; la réponse au traitement spécifique est lentement favorable.

II. 4. 2. 3. Neuroborréliose centrale tardive américaine ou encéphalopathie

tardive

Il s'agit d'une complication moins sévère que celle observée dans la forme européenne (29).

Le tableau clinique est constitué d'une symptomatologie peu spécifique d'encéphalopathie avec asthénie, trouble de la concentration et de la mémoire, état dépressif. Il n'y a pas de signes neurologiques focaux ; les tests neuropsychologiques sont anormaux dans la moitié des cas. Une polyneuropathie distale symétrique peut être observée. La période de latence entre l'infection et l'apparition des manifestations est estimée à quelques mois ou années.

L'examen du LCR révèle une rare pléiocytose (5 % des cas), une élévation de la protéinorachie (20 à 40 % des cas). L'index IgG est normal et il n'y a pas de bandes oligoclonales. Des anticorps spécifiques anti-*B burgdorferi* sont présents dans le LCR dans 40 à 80 % des cas. Les enregistrements électroencéphalographiques sont rarement anormaux ; les examens par imagerie par résonance magnétique (IRM) démontrent des lésions punctiformes prenant le contraste dans la substance blanche (24). La pathologie de ces manifestations n'est pas connue.

II. 4. 2. 4. Neuroborréliose périphérique tardive américaine

Il s'agit d'une neuropathie souvent associée à l'encéphalopathie (29). Elle s'exprime par des fourmillements à répartition distale, initialement intermittents, à installation graduelle, des mois après l'infection initiale. A l'examen existe une polyneuropathie sensitivomotrice à nette prédominance sensitive, par atteinte axonale. Sont associées ou non des anomalies du LCR. Le traitement spécifique de l'infection améliore progressivement les symptômes.

III. DIAGNOSTIC

La maladie de Lyme ne pose pas de problème diagnostique lorsqu'il existe un EM, un lymphocytome ou une ACA. En revanche, le diagnostic de neuroborréliose est souvent difficile en l'absence de l'atteinte cutanée ; il doit être suspecté dans tous les cas de méningite lymphocytaire, méningoradiculite, méningoradiculonévrite crânienne, neuropathie faciale, encéphalomyélite aiguë ou progressive et même de polyneuropathie chronique d'origine indéterminée. L'anamnèse de piqûre de tiques n'est rapportée que chez un tiers des patients. Le début d'une atteinte neurologique dans une zone d'endémie est un argument très relatif, par le caractère très protéiforme des manifestations cliniques et par l'observation de nombreux cas importés au cours de voyages ou de vacances. Le diagnostic est alors biologique, mais doit tenir compte du contexte clinique (29).

III. 1. DIAGNOSTIC DIRECT

La mise en évidence de *B burgdorferi* dans les liquides biologiques ou les biopsies est une méthode de détection difficile et peu sensible, en pratique on a plutôt recours à la sérologie.

III. 2. DIAGNOSTIC SEROLOGIQUE

Les tests sérologiques pour la détection d'anticorps « spécifiques » dans le sérum, le LCR sont actuellement largement répandus. Ces tests manquent de standardisation. La spécificité et la sensibilité des tests dépendent des méthodes utilisées, de la souche de borrelie et de la préparation de l'antigène, entre autre (30).

III. 2. 1. LE TEST ELISA (14)

Le test ELISA est le test de référence pour le dépistage de la maladie de Lyme. Les IgM apparaissent à la troisième semaine de la maladie, pour atteindre leur maximum à 6-8 semaines, puis leur taux baisse progressivement. Les IgG apparaissent à 6-8 semaines et leur taux progresse jusqu'aux sixième-huitième mois, la décroissance se prolonge sur plusieurs années, mais il n'est pas possible de savoir si elles jouent un rôle protecteur.

La présence intrathécale d'anticorps spécifique peut être démontrée en l'absence de réaction dans le sang. La synthèse intrathécale d'anticorps spécifiques est calculée par le rapport des titres d'anticorps anti-*Borrelia* dans le LCR et dans le sérum divisé par le rapport de la concentration d'albumine dans le LCR et dans le sérum. Un index supérieur à 2 est le signe d'une synthèse intrathécale d'anticorps spécifique et confirme le diagnostic de neuroborréliose, mais l'absence de synthèse intrathécale n'exclut pas le diagnostic.

III. 2. 2. TESTS D'IMMUNOFLUORESCENCE (14)

L'immunofluorescence indirecte a été supplantée par le test ELISA dans le diagnostic de la maladie de Lyme. Il est utile pour la titration séparée des IgG et des IgM après un test de dépistage par un ELISA spécifique. Utilisé seul comme test de dépistage, l'immunofluorescence manque fort de spécificité. Le test d'immunofluorescence permet aussi de mettre en évidence par examen direct au microscope la présence de spirochètes dans les spécimens biologiques ou dans les tiques récoltées dans les zones d'endémies.

III. 2. 3. LE WESTERN BLOT (14)

La technique du Western Blot (synonyme de Immuno-Blot) est plus sensible, elle permet d'obtenir des résultats diversifiés (taille et nombre des fragments révélés par les anticorps), elle est surtout utilisée pour confirmer le test ELISA. Elle permet de caractériser la réactivité des anticorps vis-à-vis de chaque antigène bien spécifique et a montré que l'ensemble, le « pattern » de ces anticorps vis-à-vis de chaque antigène, est spécifique du type de pathologie en cause.

Une étude européenne (EUCALB et OMS) a été lancée, il y a quelques années dans cinq pays européens afin d'apprécier la fiabilité des sérologies dans la maladie de Lyme. Les conclusions de cette étude insistent sur la nécessité d'harmoniser les protocoles européens et d'interpréter les résultats biologiques en fonction du contexte clinique. L'absence de consensus pour l'interprétation de l'Immuno-Blot tient sans doute à la variabilité des espèces pathogènes selon les régions, ainsi qu'à la mobilité accrue de la population. Certains laboratoires s'attachent au nombre de bandes, alors que d'autres considèrent plutôt la spécificité des bandes. Depuis 1995, un groupe de l'EUCALB travaille à la validation de ces bandes, afin de parvenir à l'élaboration d'un Immuno-Blot européen standardisé. Les Etats-Unis connaissent les mêmes difficultés, une étude de S. DONTA conclut que les Western Blot préconisé en seconde intention n'est pas approprié à la maladie de Lyme, car certaines bandes spécifiques sont souvent ininterprétables (31kDa et 34kDa). Il affirme qu'avec de nouveaux critères incluant ces bandes, le Western Blot est plus performant que l'ELISA.

III. 2. 4. LA PCR (14)

La « Polymerase Chain Reaction » (PCR), technique basée sur l'amplification génique, recherche la présence d'ADN spécifique de *Borrelia* dans le spécimen biologique. Elle constitue principalement un test complémentaire à la sérologie classique dans le diagnostic des neuroborrélioses. Elle permet de déceler un très faible nombre de bactéries. La PCR réalisée dans le LCR, le liquide articulaire, les urines, ou le sérum permet de récupérer environ 1 % des patients séronégatifs. C'est une méthode d'une très grande spécificité et d'une très grande sensibilité permettant même de détecter un seul agent infectieux. Cette grande précision à *Borrelia burgdorferi sensu stricto* devient d'ailleurs un inconvénient en Europe, où coexistent différentes espèces. Mais, plusieurs gènes ou séquences intergéniques présentent un degré de conservation suffisant entre les espèces au niveau des cibles des amorces pour toutes les détecter, et une variabilité suffisante au centre de l'amplicon pour les différencier.

III. 2. 5. AIDE AU DIAGNOSTIC (6)

A elles seules, la clinique et l'épidémiologie permettent quelquefois de poser le diagnostic de borréliose de Lyme, en présence d'un EM par exemple. Cependant de nombreux autres signes et symptômes sont évocateurs de la maladie, sans pour autant être pathognomoniques. En leur présence, le recours à la biologie devient indispensable, mais il ne permet pas pour autant d'établir le diagnostic avec certitude. En effet, les sérologies sont de faible sensibilité à la phase précoce, leur cinétique demeure encore mal comprise, et les séroconversions asymptomatiques sont fréquentes en zone d'endémie.

L'ensemble de ces difficultés a amené les CDC à réaliser un inventaire des critères diagnostiques, permettant d'évaluer la probabilité de l'infection en « très probable » ; « possible » et « improbable ». Bien que constituant une réelle avancée, ce document n'apporte donc aucune certitude quant au diagnostic ou la mise en œuvre d'un traitement.

VALEUR RELATIVE DES CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DE LA BORRÉLIOSE DE LYME (d'après les CDC)

| | |
|---|---|
| Exposition aux morsures de tiques en région d'endémie * | 1 |
| Histoire ou signes cliniques en faveur d'une borréliose de Lyme ** | 2 |
| Signes et symptômes de borréliose de Lyme (après exclusion des diagnostics différentiels) | |
| Atteinte unique (ex. monoarthrite) | 1 |
| Atteinte multiple (ex. monoarthrite+Paralysie Faciale) | 2 |
| Erythème migrant médicalement confirmé | 7 |
| Acrodermatite chronique atrophiante confirmée par biopsie | 7 |
| Séropositivité | 3 |
| Séroconversion | 4 |
| Examen direct au microscope | 3 |
| Microscopie + immunofluorescence | 4 |
| Culture positive | 4 |
| Présence d'antigènes de B. burgdorferi | 4 |
| PCR positive | 4 |

| VALEUR DIAGNOSTIQUE | Score de probabilité |
|----------------------------------|-----------------------------|
| Borréliose de Lyme très probable | 7 ou supérieur |
| Borréliose de Lyme possible | 5 - 6 |
| Borréliose de Lyme improbable | 4 ou inférieur |

CHECK LIST DU PROFIL À RISQUE*** Exposition aux morsures de tiques en région d'endémie**

Activités fréquentes dans la nature

Randonnée

Pêche

Camping

Jardinage

Chasse

Présence de tiques sur les animaux familiers

Retrait de tiques

CHECK LIST DES SIGNES ET SYMPTÔMES**** Histoire ou signes cliniques en faveur d'une borréliose de Lyme**

Vous rappelez-vous avoir eu un érythème migrant ?

Une autre éruption ?

Avez-vous présenté un des signes suivants ?

1. Fièvre inexplicée, sueurs, tremblements, rougeurs

2. Variations de poids inexplicées

3. Fatigue, baisse de l'état général

4. Chute de cheveux inexplicée

5. Adénopathies, localisation :

6. Mal de gorge

10. Vessie irritable

11. Troubles de la libido ou dysfonctionnement sexuel

12. Aigreurs d'estomac

13. Alternance de diarrhée et de constipation

14. Douleurs thoraciques ou costales

15. Souffle court, toux sèche

16. Palpitations, pouls irrégulier, bloc de branche

17. Apparition d'un souffle cardiaque

18. Gonflement, douleurs articulaires, localisation :

19. Raideur articulaire, cou, colonne vertébrale

20. Myalgies ou crampes

21. Fasciculation de muscles, de la face ou autres

22. Céphalées

23. Nualgies, craquement ou raideurs de nuque

24. Paresthésies, sensations d'engourdissement de brûlures, douleurs lancinantes

25. Paralyse faciale

26. Yeux/Vision trouble, diplopie, sensibilité à la lumière, corps flottants

27. Oreilles/ bourdonnements, otalgies, sensibilité au bruit

| |
|---|
| 28. Cinétose, vertiges, troubles de l'équilibre |
| 29. Troubles de la mémoire |
| 30. Tremblements |
| 31. Confusion, difficultés de concentration |
| 32. Difficultés de lecture |
| 33. Pertes de mémoire |
| 34. Désorientation temporo-spatiale |
| 35. Difficultés d'expression, verbale ou écrite |
| 36. Instabilité émotionnelle, irritabilité, dépression |
| 37. Perturbation du sommeil par excès, défaut, ou réveils |
| 38. Diminution de la tolérance à l'alcool |

IV. TRAITEMENT (2, 29, 31)

Le traitement de la maladie de Lyme doit s'envisager différemment selon la phase.

IV. 1. A LA PHASE PRIMAIRE

Le choix thérapeutique est ouvert entre :

- La doxycycline à 2 fois 100 mg per os par jour pour une durée allant selon les auteurs américains de 10 à 21 jours, le traitement par cyclines peut être envisagé chez les enfants de plus de 8 ans.
- L'amoxicilline à 3 fois 500 mg per os par jour.
- L'azithromycine serait moins efficace et comme céfuroxime axétil elle constituerait un choix plus coûteux que les deux précédents.

Le traitement de choix est constitué par la doxycycline et l'amoxicilline. L'amoxicilline doit être utilisée lorsque la doxycycline est contre indiquée, chez la femme enceinte et l'enfant. Cependant quelques souches de *Borrelia* sont connues maintenant pour avoir un haut niveau de résistance à la pénicilline. *in vitro* elles sont aussi résistantes à la rifampicine, à la ciprofloxacine, et aux aminoglycosides.

Une réaction de JARISH-HERXHEIMER peut être rencontrée dans 15 % des cas, l'exagération momentanée de la symptomatologie serait due à la lyse massive de l'agent pathogène.

Malgré un traitement efficace, la symptomatologie peut persister quelque temps.

IV. 2. LORS DES MANIFESTATIONS PLUS TARDIVES

Il s'agit notamment des manifestations rhumatologiques, neurologiques ou cardiaques, où il faut envisager une antibiothérapie à forte pénétration tissulaire. Différents schémas thérapeutiques sont proposés :

- Ceftriaxone 2 g /jour (75 à 100 mg/kg/j pour les enfants) pendant 14 à 28 jours.
- Pénicilline G 20 à 24 millions d'unités (300 000 U/kg/jour pour les enfants) pendant 14 à 28 jours pour les atteintes cardiaques.
- Amoxicilline 500 mg et probénécide 500 mg 4 fois par jour pendant 30 jour en cas d'arthrite.
- Amoxicilline 500 mg 3 fois par jour pendant 30 jours en cas d'atteinte cardiaque.
- Doxycycline 100 mg per os 2 fois par jour, pendant 21 jours en cas d'atteinte cardiaque, 28 jours en cas d'atteint neurologique ou 30 jours en cas d'atteinte articulaire. L'efficacité serait comparable à celle de la ceftriaxone.

Les paralysies faciales doivent être traitées comme faisant partie de la symptomatologie précoce de la phase primaire.

La question du traitement prolongé dans les formes chroniques, chez les patients présentant de plus de fréquentes résistances aux antibiotiques n'a pas encore reçu de réponse.

A. STEERE considère qu'un traitement antibiotique adapté de l'arthrite chronique ne doit pas être prolongé au-delà de 2 mois. S'il ne se montre pas efficace et que la PCR ne détecte pas d'ADN de *Borrelia* dans le liquide synovial, il doit alors être remplacé par des AINS.

L'abstention thérapeutique est de règle lors de la découverte de séropositivités asymptomatiques. L'antibiothérapie prophylactique en zone d'endémie est discutée seulement dans certains cas particuliers, notamment les femmes enceintes et les enfants de moins de 3 ans, une antibiothérapie de 10 jours serait alors efficace. Dans les autres cas, elle est à proscrire.

V. PROPHYLAXIE (2, 31)

Concernant la borréliose de Lyme, il n'est pas prouvé que les vaccins LYMERix® et ImmuLYME® aient bien démontré leur efficacité.

La prévention contre les morsures de tiques reste capitale, qu'elle soit active ou passive, personnelle ou collective.

Depuis les recherches épidémiologiques de J.M DOBY (12), la maladie de Lyme est inscrite au tableau français des maladies professionnelles du régime général sous le numéro 19B et du régime agricole sous le numéro 5B. Depuis le début de l'année 1999, une sérologie n'est plus exigée pour le premier stade de la maladie de Lyme avec EM.

ETUDE CLINIQUE

I. OBJECTIFS DE L'ETUDE

I. 1. OBJECTIF GENERAL

Etudier les manifestations neurologiques de la maladie de Lyme réunie dans le service de Neurologie du CHU de Limoges sur une période de 2 ans.

I. 2. OBJECTIFS SPECIFIQUES

- Décrire ses aspects épidémiologiques.
- Décrire ses différentes manifestations cliniques.
- Décrire ses différentes manifestations biologiques.
- Décrire ses aspects évolutifs.

II. METHODOLOGIE

II.1. CADRE DE L'ETUDE

Au cœur de la région Limousin, le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Limoges, est un établissement public de santé assurant le service public hospitalier, composé de quatre

établissements :

- l'hôpital DUPUYTREN,
- l'hôpital du CLUZEAU,
- l'hôpital Jean REBEYROL,
- l'hôpital CHASTAINGT.

Cet ensemble comprend :

- Médecine : 717 lits et places
- Chirurgie : 463 lits et places
- Gynéco Obstétrique : 75 lits
- Moyen séjour : 261 lits
- Unité de soins de longue durée : 533 lits
- Divers : 67 lits

Le CHU assure des soins courants et hautement spécialisés, accueille en urgence 24h/24h l'ensemble des malades, et assure aux plus démunis un accès à des structures d'accueil. Il participe par ailleurs à des actions de santé publique, de prévention et d'éducation sanitaire

des malades. Des conventions de fonctionnement existent avec les Facultés de Médecine et de Pharmacie.

Notre étude proprement dite s'est déroulée dans le service de Neurologie de l'hôpital DUPUYTREN dirigé par le Professeur VALLAT. Ce service est composé de :

- 2 PU-PH,
- 1 MCU-PH,
- 2 PH,
- 2 Chefs de Clinique,
- 5 Internes.

Il comprend en outre, 2 unités de soins courants avec actuellement, et compte tenu de travaux de réfection, 31 lits ; 1 unité de soins continus avec 7 lits ; un service d'Explorations Fonctionnelles Neurologiques et un laboratoire de Neuropathologie.

Ce service draine des patients souffrant de diverses affections neurologiques provenant du département de la Haute-Vienne et même de toute la région du Limousin. Il constitue en outre, un centre de référence pour la SLA sous la houlette du Professeur COURATIER (Chef de service adjoint).

II. 2. TYPE ET POPULATION D'ETUDE

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective d'une série d'observations de neuroborréliose de Lyme diagnostiquée dans le service de Neurologie du CHU DUPUYTREN de Limoges du 1^{er} juin 2001 au 12 août 2003 soit une période de 26 mois. Elle a concerné uniquement les patients hospitalisés dans le service de Neurologie durant cette période.

II.3. RECUEIL DES DONNEES

II. 3. 1. MODE DE RECUEIL

Le recueil des données s'est fait à partir du recensement dans les archives et le secrétariat du service de Neurologie de tous les dossiers de patients portant le numéro de code attribué à la maladie de Lyme du 1^{er} juin 2001 au 12 août 2003.

II. 3. 2. DONNEES RECUEILLIES

- ✓ Age
- ✓ Sexe
- ✓ Adresse
- ✓ Profession
- ✓ Données de l'interrogatoire et de l'examen physique
- ✓ Bilan sérologique dans le sang et le LCR
- ✓ Bilan LCR : chimie, cytologie, sérologie bactérienne
- ✓ Bilan inflammatoire : VS, CRP
- ✓ Bilan électrophysiologique
- ✓ Données concernant l'évolution de la maladie
- ✓ Données concernant le traitement

II. 4. CRITERES DE SELECTION

- Exposition aux morsures de tiques
- Histoire ou signes cliniques en faveur d'une neuroborréliose de Lyme

III. RESULTATS

III. 1. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

III. 1. 1. FREQUENCE

17 cas de neuroborréliose de Lyme ont été diagnostiqués dans le service de Neurologie du 1^{er} juin 2001 au 12 août 2003, soit une fréquence de **7,8 cas par an**.

Le tableau I montre la répartition des cas hospitalisés en fonction du mois de l'année.

| | <i>JAN.</i> | <i>FEV.</i> | <i>MAR.</i> | <i>AVR.</i> | <i>MAI</i> | <i>JUIN</i> | <i>JUIL.</i> | <i>AOUT</i> | <i>SEPT.</i> | <i>OCT.</i> | <i>NOV</i> | <i>DEC.</i> |
|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|------------|-------------|
| 2001 | | | | | | 1 | | | 1 | 1 | 1 | |
| 2002 | | | | 1 | 2 | | | 1 | 1 | | 1 | |
| 2003 | 1 | | 1 | | 1 | 2 | 1 | 1 | | | | |
| Total | 1 | 0 | 1 | 1 | 3 | 3 | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 0 |

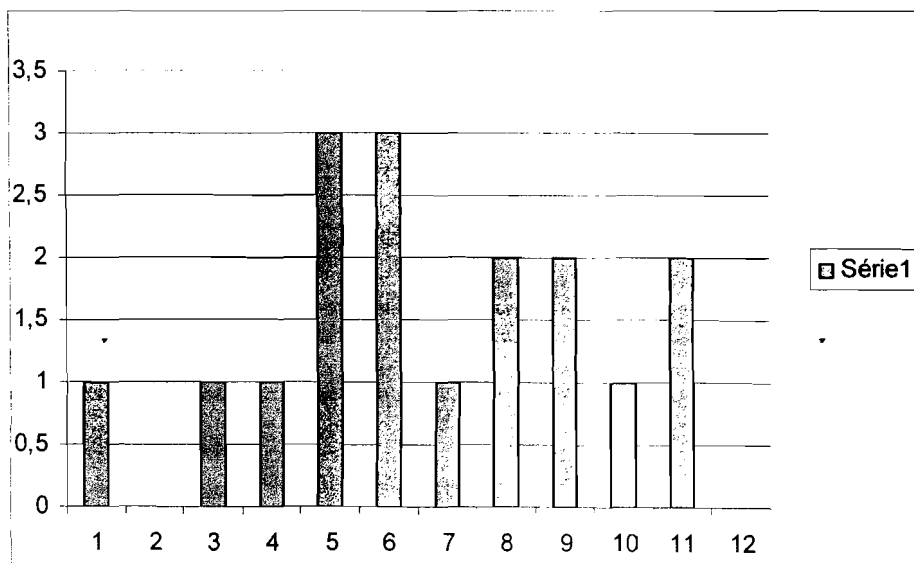


Figure 1 : Histogramme de la répartition des cas hospitalisés en fonction du mois.

III. 2. REPARTITION SELON LE SEXE

Sur les 17 cas de neuroborréliose, 16 patients étaient de sexe masculin contre une patiente de sexe féminin, soit un **rapport H/F de 16 : 1**.

III. 3. AGE MOYEN AU MOMENT DU DIAGNOSTIC

L'âge moyen des patients au moment du diagnostic était de **58 ans** avec des valeurs extrêmes de 29 et 86 ans.

III. 4. REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DE LEUR ORIGINE GEOGRAPHIQUE

15 patients provenaient de la région du Limousin composée elle-même de 3 départements que sont la Haute-Vienne, la Corrèze, et la Creuse.

Les **2 autres patients** étaient originaire de deux départements voisin de la région limousine que sont l'Indre au nord et la Dordogne au sud.

Le tableau II montre la répartition des patients selon leur zone d'habitation.

| DEPARTEMENTS | ZONE URBAINE | ZONE RURALE |
|---------------------|---------------------|--------------------|
| HAUTE-VIENNE | 2 | 5 |
| CORREZE | 0 | 4 |
| CREUSE | 0 | 4 |
| DORDOGNE | 0 | 1 |
| INDRE | 1 | 0 |
| TOTAL | 3 | 14 |

III. 2. DONNEES CLINIQUES

III. 2. 1. LE MOTIF D'HOSPITALISATION

Le tableau III montre la distribution des signes fonctionnels motivant l'hospitalisation en fonction de leur fréquence.

| SIGNES FONCTIONNELS | FREQUENCE |
|---|------------|
| Déficit moteur de(s) membre(s) | 5 (29,4 %) |
| Troubles sensitifs (paresthésies, dysesthésies) | 9 (53 %) |
| Myalgies | 5 (29,4 %) |
| Arthralgies | 4 (23,5 %) |
| Troubles de l'humeur (dépression) | 3 (17,6 %) |
| Paralysie faciale périphérique | 2 (11,8 %) |
| Névralgie cervico-brachiale | 2 (11,8 %) |
| Lombosciatalgies | 1 (5,9 %) |
| Troubles sphinctériens | 1 (5,9 %) |
| Céphalées | 1 (5,9 %) |
| Syndrome confusionnel | 1 (5,9 %) |
| Baisse de l'acuité visuelle | 1 (5,9 %) |
| Fièvre | 1 (5,9 %) |

III. 2. 2. LA NOTION DE MORSURE PAR UNE TIQUE

Chez 5 patients (29,4 %), il a été retrouvé la notion de morsure par une tique.

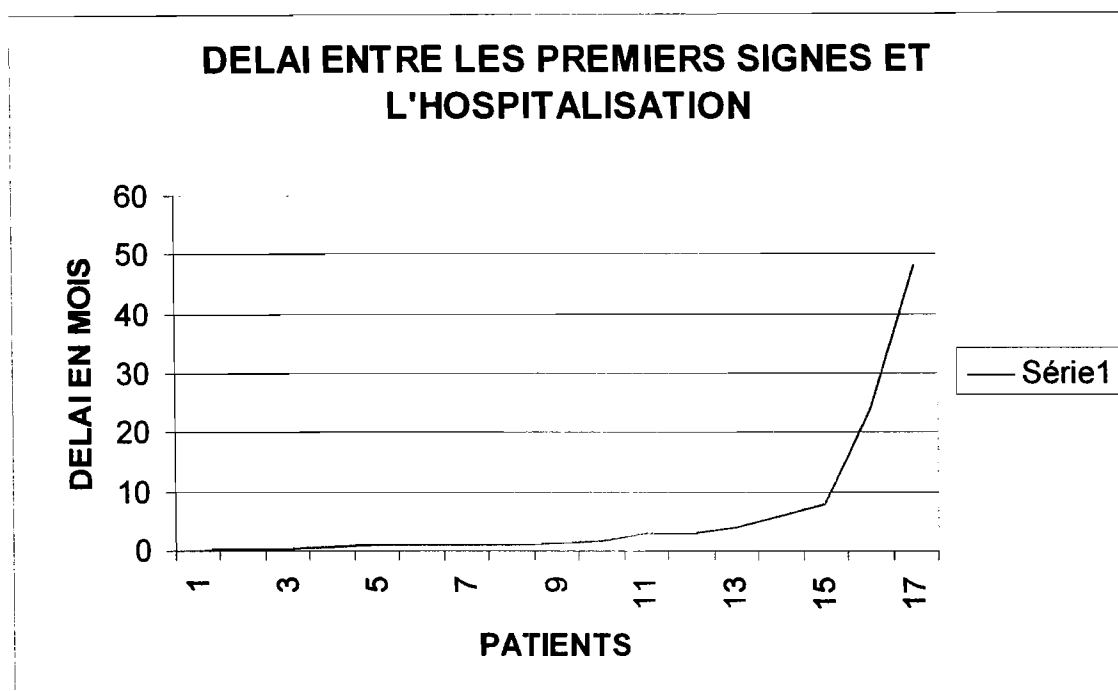
III. 2. 3. L'ERYTHEME MIGRANT

4 patients (23,5 %) ont présenté un érythème migrant avant l'installation des signes neurologiques.

III. 2. 4. DELAI ENTRE LES PREMIERS SIGNES ET

L'HOSPITALISATION

Le délai moyen de temps écoulé entre les premiers signes de la maladie et l'hospitalisation dans le service de Neurologie était de **6,4 mois** avec des extrêmes allant de 1 jour à 48 mois. **Chez 14 patients sur 17 (82,3 %), il était inférieur ou égal à 6 mois.** Le tableau ci-dessous montre le délai écoulé entre les premiers signes et l'hospitalisation par ordre croissant de durée en mois.



III. 2. 5. TOPOGRAPHIE DES LÉSIONS NEUROLOGIQUES

Le tableau IV montre la topographie des atteintes neurologiques confirmée (*) ou non par l'électromyographie en fonction de leur fréquence.

| TOPOGRAPHIE LESIONNELLE | FREQUENCE |
|---|------------------|
| Atteinte pluriradiculaire de(s) MI (*) | 5 (29,4 %) |
| Atteinte pluriradiculaire de(s) MS (*) | 3 (17,6 %) |
| Atteinte pluriradiculaire des 4 membres (*) | 2 (11,6 %) |
| Atteinte asymétrique pluriradiculaire des MI et du MS droit (*) | 1 (5,9 %) |
| Nerf facial | 2 (11,6 %) |
| Atteinte encéphalique | 2 (11,6 %) |
| Cône terminal | 1 (5,9 %) |
| Nerf optique | 1 (5,9 %) |

III. 3. DONNEES BIOLOGIQUES

III. 3. 1 LA SEROLOGIE DE LYME

➤ Le test ELISA

Tous les patients ont bénéficié d'un test de dépistage ELISA systématique dans le sang et le LCR. 100 % des patients avaient un test positif dans ces deux liquides biologiques.

➤ Le Western Blot

Des données relatives au test de confirmation sérologique au Western Blot ont été retrouvées chez 11 patients soit 65 % du nombre total des patients. Ce test a été réalisé systématiquement dans le sang et le LCR.

Le tableau V illustre la répartition de la titration des IgG et IgM dans le sang et dans le LCR au Western Blot

| <i>ANTICORPS</i> | <i>SANG</i> | <i>LCR</i> |
|------------------|-------------|------------|
| IgG + | 7 (63,6 %) | 5 (45,5 %) |
| IgM + | | |
| IgG + | 4 (36,4 %) | 4 (36,4 %) |
| IgM - | | |
| IgG - | 0 | 2 (18,2 %) |
| IgM - | | |
| TOTAL | 11 (100 %) | 11 (100 %) |

III. 3. 2. LA CYTORACHIE

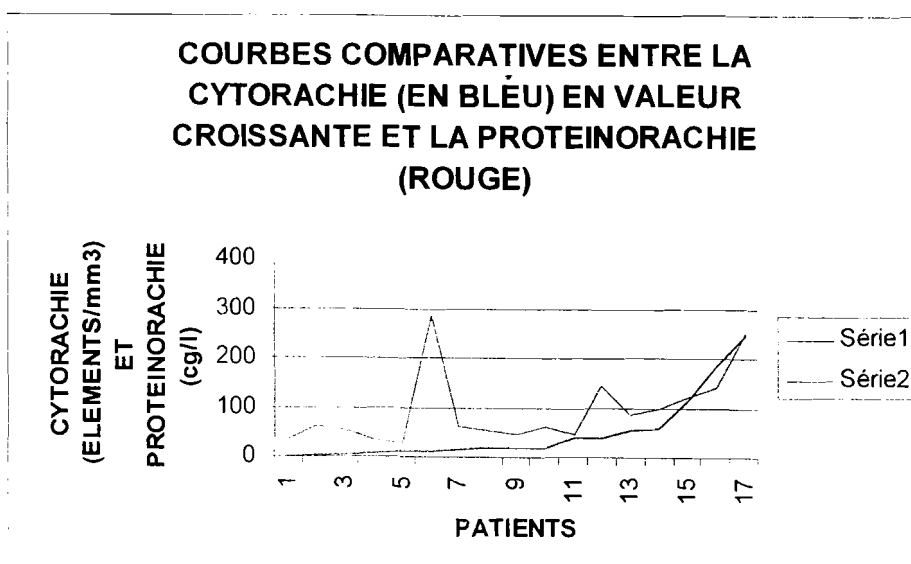
La cytorachie moyenne était de **50 éléments/mm³** avec des extrêmes allant de 1 élément/mm³ à 287 éléments/mm³. Une **pléiocytose était retrouvée chez 15 patients soit 88,2 % des cas**. Elle a été chez tous les patients à prédominance lymphocytaire.

III. 3. 3. LA PROTEINORACHIE

La protéinorachie moyenne était de **0,96 g/l** avec des valeurs extrêmes de 0,29 g/l à 2,87 g/l.

L'hyperprotéinorachie était retrouvée chez 12 patients soit 70 % des cas.

La figure 2 compare les valeurs par ordre croissant de la cytorachie des 17 patients et les valeurs de leur protéinorachie respective.



L'électrophorèse des protéines du LCR a été analysée chez 13 patients soit 76,5 % des patients. Le tableau suivant met en évidence le profil électrophorétique de ces patients avec entre parenthèse leur fréquence en % respectif.

| <i>PROFIL LCR + IMMUNOFIXATION DES IGG</i> | <i>NOMBRE DE CAS ET FREQUENCE</i> |
|--|---------------------------------------|
| TRANSSUDATIF POLYCLONAL | 6 (46 %) |
| NORMAL POLYCLONAL | 3 (23 %) |
| TRANSSUDATIF ET INFLAMMATOIRE OLIGOCLONAL | 2 (15,5 %) |
| INFLAMMATOIRE OLIGOCLONAL | 2 (15,5 %) |
| <i>TOTAL</i> | 13 (100 %) |

III. 3. 4. LA GLYCORACHIE ET LA CHLORURORACHIE

La glycorachie moyenne était de 3,4 mmol/l avec des extrêmes allant de 3,1 à 3,9 mmol/l. La chlorurorachie moyenne était de 125 mmol/l (115 – 128 mmol/l). Un seul patient présentait une hypochlorurorachie à 115 mmol/l.

III. 3. 5. LA CRP

12 patients ont bénéficié d'un dosage de leur CRP. 5 patients sur 12 avaient une CRP élevé soit 41,7 % des patients intéressés ; cette élévation allait de 8 mg/l à 190 mg/l.

III. 4. DIAGNOSTIC

III. 4. 1. SELON LA TOPOGRAPHIE

Le tableau VII montre la répartition du diagnostic topographique des 17 patients.

| DIAGNOSTIC | | FREQUENCE |
|---------------------------|-----------------------------|------------|
| <i>MENINGORADICULITE</i> | LOMBAIRE | 5 (29,4 %) |
| | CERVICALE | 3 (17,6 %) |
| | CERVICALE ET LOMBAIRE | 3 (17,6 %) |
| | FACIALE | 2 (11,8 %) |
| <i>MENINGOMYELITE</i> | | 1 (5,9 %) |
| <i>MENINGOENCEPHALITE</i> | | 2 (11,8 %) |
| <i>NEVRITE OPTIQUE</i> | | 1 (5,9 %) |

III. 4. 2. SELON LE STADE EVOLUTIF

Il s'est agit chez 15 patients soit 88,2 % des cas d'une maladie de Lyme au stade secondaire. Chez les deux patients restants (11,7 %), il s'est agit d'une maladie de Lyme au stade tertiaire (tableaux de méningoencéphalite).

III. 5. DONNEES CONCERNANT LE TRAITEMENT ET L'EVOLUTION

Le traitement a été identique pour les 17 patients, et a été à base de ceftriaxone 2g /j pendant 21 jours. Le tableau montre l'évolution appréciée sur le plan clinique des 17 patients au bout de 3 semaines de traitement.

| PATIENTS | DIAGNOSTIC | TRAITEMENT | EVOLUTION |
|--------------------------|---|--------------------------|----------------------|
| A. R. 61 ans. (M) | Méningoradiculite | ceftriaxone 2g /j | Guérison |
| A. J. 65 ans. (M) | Méningoencéphalite | idem | Stationnaire |
| B. P. 62 ans. (M) | Méningoradiculite | idem | partielle |
| C. G. 70 ans. (M) | Méningoradiculite | idem | Guérison |
| D. L. 69 ans. (M) | Méningoradiculite | idem | Guérison |
| D. E. 86 ans. (M) | Méningoencéphalite | idem | stationnaire |
| D. M. 83 ans. (M) | Méningoradiculite | idem | Guérison |
| F. G. 55 ans. (M) | Méningoradiculite | idem | Perdu de vue |
| G. R. 54 ans. (M) | Méningoradiculonévrite faciale bilatérale | idem | Guérison |
| L. J. 47 ans (M) | Méningoradiculonévrite faciale unilatérale | idem | Guérison |
| M. J. 57 ans. (M) | Méningoradiculite | idem | Perdu de vue |
| P. G. 54 ans. (M) | Méningoradiculite | idem | Guérison |
| P. J. 68 ans. (M) | Méningoradiculonévrite | idem | partielle |
| P. S. 37 ans. (M) | Névrite optique bilat. | idem | Partielle |
| R. G. 29 ans. (F) | Méningoradiculonévrite | idem | Perdue de vue |
| S. F. 36 ans. (M) | Méningomyélite | idem | Guérison |
| V. B. 54 ans. (M) | Méningoradiculite | idem | Guérison |

IV. DISCUSSION

L'objectif principal de notre étude qui était de décrire les aspects épidémiologiques, cliniques et évolutifs de la neuroborréliose dans le service de Neurologie du CHU de Limoges nous a permis d'aboutir d'une manière générale aux résultats suivants :

- Sur le plan épidémiologique :
 - Une fréquence annuelle de 7,8 cas avec prépondérance du nombre de cas hospitalisés de mai à septembre.
 - Une prédominance masculine des cas observés pour un âge moyen de 58 ans.
 - 14 patients sur 17 soit 82 % des cas provenant de zones rurales.
- Sur le plan clinique et biologique :
 - La prééminence des troubles sensitifs et des algies d'origine neurologique et rhumatologique dans la symptomatologie motivant l'hospitalisation.
 - La notion relativement peu fréquente de morsure de tique (29,4 %) et d'érythème migrant (23,5 %) avant l'installation des signes et symptômes.
 - Une grande variabilité du délai de temps séparant les premiers signes et l'hospitalisation (6,4 mois en moyenne).
 - Un grand polymorphisme des atteintes lésionnelles avec dans notre série une prépondérance des atteintes méningoradiculaires rachidiennes.
 - Un test ELISA de dépistage positif dans le sang et le LCR confirmé dans la majorité des cas (65 %) par le Western Blot.
 - Une pléiocytose dans 88,2 % et une hyperprotéinorachie dans 70 % des cas.
- Sur le plan évolutif : l'évolution a été marquée dans la majorité des cas (64 % des cas dont on a pu suivre l'évolution) par la guérison des patients sous traitement à la ceftriaxone 2g/24 heures pendant 3 semaines, cependant, elle n'a été appréciée que sur des arguments cliniques chez la majorité des patients.

Sur le plan méthodologique, l'ensemble des patients recensés au cours de la période d'étude ne reflète pas à lui seul la totalité des cas de neuroborréliose hospitalisés au CHU de Limoges.

En effet et compte tenu de la richesse de la sémiologie induite par la maladie de Lyme, certains patients ont bien pu être hospitalisés en Rhumatologie, Dermatologie ou même en Médecine interne parce que la symptomatologie rhumatologique ou dermatologique ... ; était prépondérante. Par conséquent, notre étude qui n'a ciblé que le service de Neurologie du CHU de Limoges sur une période de 26 mois ne nous permet pas de déterminer une prévalence générale de l'affection au sein de cette structure hospitalière.

Pourquoi une période de 26 mois ? Dans cette étude dont l'ambition était d'être descriptive, nous avons voulu inclure le maximum de patients qu'il nous était possible de recenser. En effet, l'objectif de départ avait été de décrire les aspects neurologiques de la maladie de Lyme sur une période de 12 mois, quand, le service des archives nous signifiait qu'il nous était possible d'obtenir rapidement des dossiers de malades hospitalisés depuis juin 2001. Cette opportunité nous a permis de reculer notre période d'étude et, par voie de conséquence, de recenser un plus grand nombre de patients.

En outre, dans le chapitre « recueil des données », il aurait été intéressant d'avoir des renseignements concernant la profession de nos patients, quand on sait que certaines professions sont plus à même d'être des facteurs d'exposition que d'autres (agriculteurs, éleveurs) ; la même remarque est valable pour certains loisirs comme les randonnées en forêt, les sports équestres, le vélo... qui restent très pratiqués dans les régions rurales du Limousin. Au demeurant, même si ces données n'ont malheureusement pas figuré dans les dossiers de nos malades, on sait tout de même au risque de nous répéter que 82 % de nos patients provenaient de zones rurales et s'adonnent fréquemment à ce type d'activités.

Quelles appréciations pouvons-nous faire des résultats de notre étude comparés à ceux d'autres auteurs ?

Des auteurs comme OSCHMANN et coll.(26) en Allemagne retrouvaient dans leur série de 330 patients atteints de neuroborréliose une prédominance de méningoradiculite spinale (37 %) isolée ou en association avec une méningoradiculite craniale (29 %). Ces résultats corroborent nos observations. Par contre, ils retrouvaient dans leur série qui a le mérite de regrouper un effectif beaucoup plus important de patients, des cas de méningites isolées dans 4 % des cas et des antécédents d'érythème migrant dans 3 % des cas seulement.

D'autres auteurs (23) ont montré que seulement 20 % des cas observés de maladie de Lyme avec EM présentaient ultérieurement, les manifestations d'une méningoradiculite ; ce qui reste en accord avec nos résultats.

IZQUERIDO et coll.(19) quant à eux, dans leur série de 19 patients, retrouvaient dans 11 % des cas seulement, une notion d'EM et, dans 32 % des cas, une notion de morsure par une tique. En outre, 84 % de leurs patients présentaient des tableaux cliniques de mononeuropathies multiples avec en association une atteinte du nerf facial dans 79 % des cas. Dans leur échantillon qui ne diffère pas significativement du nôtre par sa taille, ces auteurs retrouvaient la triade typique de la neuroborréliose (méningite aseptique, paralysie faciale et polyradiculonévrite) dans 21 % des cas. Contrairement à notre série, une pléiocytose était retrouvée dans 24 % des cas seulement (88,2 % dans notre série), et un seul patient de leur série présentait une synthèse intrathécale d'IgG (4 patients dans notre série).

Dans la série de OSCHMANN et coll.(26) ; comme dans celle qui nous concerne, les atteintes du système nerveux central était relativement peu fréquente, avec des tableaux de

méningomyélite et méningomyéloradiculite dans 5 % des cas, et de méningoencéphalite chez 4 % des patients.

HANSEN et coll.(17) ; dans une cohorte de 187 patients mettaient en évidence dans 94 % des cas, une neuroborréliose au stade secondaire avec prépondérance de méningoradiculite lymphocytaire. Ils trouvaient en outre que les atteintes du système nerveux central au stade secondaire étaient rares (4 % des patients présentaient une myélite et seulement un patient avait une encéphalite aiguë). 6 % des patients de leur série présentaient une neuroborréliose évoluant selon un mode chronique entre 6 mois et 6 ans avec sur le plan clinique un tableau de méningite lymphocytaire (1,6 %) et un stade tertiaire d'encéphalomyélite chronique (4,3 %). Ces observations sont en accord avec les résultats de notre série en ce qui concerne la répartition des fréquences observées. En outre, comme dans notre série, les signes cliniques méningés étaient rares voire inexistant, hormis le syndrome méningé biologique avec une cytorachie moyenne de 160 éléments/mm³ (50 éléments dans notre série), et une protéinorachie moyenne à 1,13 g/l contre 0,96 g/l dans notre série. Sur le plan thérapeutique, dans 91 % des cas, le traitement reçu par leurs patients était à base de Pénicilline G à doses élevées. Sur le plan évolutif, eu égard à l'amélioration de l'état clinique et à la normalisation du bilan LCR, aucun échec thérapeutique n'avait été répertorié. Seuls 9 patients de leur série avaient gardé des séquelles invalidantes (patients ayant eu une atteinte du système nerveux central).

BOUAT et coll.(4) de Marseille, ont décrit comme dans notre série un cas de névrite optique bilatérale, manifestation qui reste inhabituelle dans la neuroborréliose. Sur le plan clinique, leur patient présentait une baisse quasi-totale de son acuité visuelle (comme chez notre patient) et un œdème papillaire bilatéral. L'association thérapeutique Doxycycline et corticothérapie pendant trois semaines auraient entraîné une amélioration spectaculaire du

tableau clinique avec normalisation de l'acuité visuelle. Notre patient quant à lui a reçu un traitement à la ceftriaxone 2g/j pendant le même délai de temps avec régression totale de la symptomatologie de l'œil droit et sensible amélioration de l'acuité visuelle de l'œil controlatéral.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. ALBISETTI M, SCHAER G, GOOD M, BOLTSHAUSER E, NADAL D. Diagnostic value of cerebrospinal fluid examination in children with peripheral facial palsy and suspected Lyme borreliosis. *Neurology* 1997;49:817-824.
2. Anonymous Treatment of Lyme disease. *Med Letter Drugs Ther* 1997;39:47-48
3. BARBOUR AG. Cultivation of borrelia : a historical overview. *Zentralblatt Bacterio Mikrobiol Hyg* 1986;263:11-14.
4. BOUAT C, MEYER F, ROSIER S, BOITTE JP, LAWANI R, BREGIGEON M. Unusual case of bilateral optic neuritis in Lyme neuroborreliosis. *Med Trop.* 1995;55:462-5.
5. BURGDORFER W. Discovery of Lyme disease spirochete and its relation to tick vectors. *Yale J Biol Med* 1984;57:515-520.
6. CDC Atlanta. <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/lymeinfo.htm>. 1997
7. CHRISTIANN F, RAYET P, PATEY C, LAFAIX C. Epidemiology of Lyme disease in France. Lyme Borreliosis in the region of Berry Sud. A six year retrospective. In *Europ J Epidemiol* 1996:479-483.
8. CLARK JR, CARLSON RD, SASAKI CT, PACHNER AR, STEERE AC. Facial paralysis in Lyme disease. *Laryngoscope* 1985;95:1341-1345.

9. CLAVELOU P, VERNAY D, CROQ N, SOUBRIER M, D'HOMBRES A, DORDAIN G, TOURNILHAC M. Les atteintes démyélinisantes au cours des neuropathies borréliennes. Rev Neurol 1993 ;149 :320-325 .

10. DENNIS DT. Epidemiology In : COYLE PK ed. Lyme disease. St-Louis: Mosby Year Book. 1997:27-37.

11. DERMATOLOGY Online Atlas. http://www.derma.med.uni-erlangen.bilddb/index_e.htm.1997.

12. DOBY JM, IMBERT-HAMEUR C, JEANNE B, CHEVRIER S. Infection de Ixodes ricinus par Borrelia burgdorferi, agent des spirochètoses à tiques dans l'Ouest de la France. Résultats globaux de l'examen de 2320 tiques. Bull Soc Fr Parasitol 1989 ;7 :111-125

13. DOURNON E, VILLEMONT B, HUBERT B. La maladie de Lyme : enquête réalisée auprès d'un réseau sentinelle de médecins généralistes. In Bull. Epidemio. Hebd 1989 :185-186.

14. FDA Public Health Advisory. Assays for antibodies to Borrelia burgdorferi. Limitations, use, and interpretation for supporting a clinical diagnosis of Lyme disease. <http://www.fda.gov/cdrh/Lyme.html>.1997.

15. GERN L, BURGDORFER W, AESCHLIMAN A, KRAMPITZ HE. The ecology of Lyme Borreliosis W eds. Aspects of Lyme borreliosis. Berlin: Springer Verlag, 1993: 59-69.

16. GILLOT B, DEGEILH B, PICHOT J, DOCHE B, GUIGUEN C. Prevalence of *Borrelia burgdorferi* (sensu lato) in *Ixodes ricinus* populations in France, according to a phytocological zoning of the territory. In *Euro. J. Epidemiol*, 1996:395-401.
17. HANSEN K. Lyme neuroborreliosis: improvements of the laboratory diagnosis and a survey of epidemiological and clinical features in Denmark 1985-1990.
18. HOROWITZ HW, SANGHRERA K, GOLDBERG N, PECHMAN D, KAMER R, DURAY P. Dermatomyositis associated with Lyme disease: case report and review of Lyme myositis. *Clin Infect Dis* 1994;18:166-171.
19. IZQUIERDO G, AGUILAR J, BARRANQUERO A, NAVARRO G, BOROBIO MV, ANGULO S, DOMINGUEZ I, QUESADA MA. Positive anti-*Borrelia* antibodies in patients with clinical manifestations compatible with neuroborreliosis. *Neurologia*. 1992;7:50-54.
20. KAPLAN RF, MEADOWS ME, VINCENT LC, LOGIGIAN EL, STEERE AC. Memory impairment and depression in patients with Lyme encephalopathy: comparison with fibromyalgia and non psychotically depressed patients. *Neurology* 1992;42:1263-1267.
21. KINDSTRAND E. Lyme borreliosis and cranial neuropathy. *J Neurol* 1995; 242:658-663.
22. KUNTZER T, BOGOUSSLAVSKY J, MIKLOSSY J, STECK AJ, JANZER R, REGLI F. *Borrelia* Rhombencephalomyelopathy. *Arch Neurol* 1991; 48:832 -836.

30. SCHMITZ JL, POWELL CS, FOLDS JD. Comparison of seven commercial kits for detection of antibodies to *Borrelia burgdorferi*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993;12:419-424
31. STANEK G, STRLE F. Therapy and prophylaxy in Lyme borreliosis. *Infection* 1996;24:59
32. STEERE AC. Lyme disease. *N Engl J Med* 1989;321:586-596.
33. STEERE AC, BRODERICK TF, MALAWISTA SE. Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis: epidemiologic evidence for a tick vector. *Am J Epidemiol* 1978;108:312-321.
34. STEERE AC, GRAZICKI RL, KORNBLATT AN. The spirochetal etiology of Lyme disease. *New Engl J Med* 1993;308:733-740.
35. STEERE AC, HARDRI JA, MALAWISTA SE. Lyme arthritis: a new clinical entity. *Hosp Pract* 1978;13:143-158.
36. STEERE AC, MALAWISTA S, NYSMAN D. Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. *Arthritis Rheum* 1977;99:767-772.
37. VALLAT JM, HUGON J. Méningoradiculite à tiques. In : BOUCHE P, VALLAT JM eds. *Neuropathies périphériques*. Paris:Doin, 1993:441-449

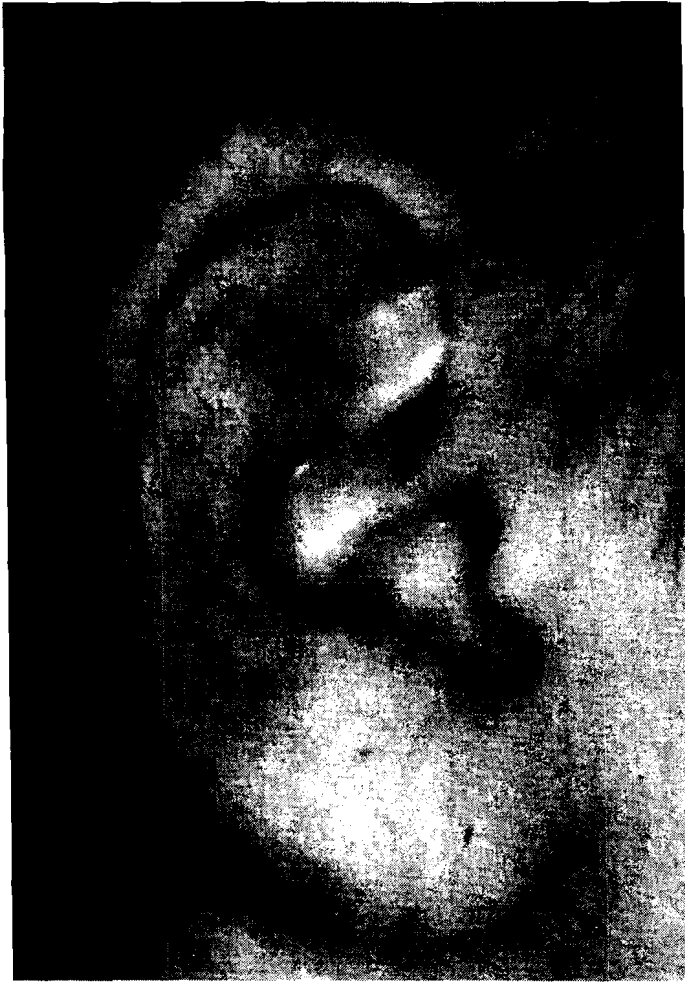
23. LESNYAK O, LAIKOVSKAYA E, KUFKO I, BRUININK H, BARANOVA N, RIJPKEMA S. Clinical features of Lyme borreliosis in the middle Urals and distribution of *Borrelia burgdorferi sensu lato* species in local *Ixodes persulcatus* ticks. *Zentralbl Bakteriol.* 1998;288:111-119.
24. LOGIGIAN EL, KAPLAN RF, STEERE AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *N Engl Med* 1990, 323:1438-1444.
25. NAGI KS, JOSHI R, THAKUR RK. Cardiac manifestations of Lyme: a review. *Can J Cardiol* 1996; 12:503-506.
26. OSCHMANN P, DORNDORF W, HORNIG C, SCHAFFER C, WELLENSIEK HJ, PFLUGHAUPT KW. Stages and syndromes of neuroborreliosis. *J Neurol* 1998;245:262-272.
27. PACHNER AR, STEERE AC, HALPERIN JJ, SIGAL LH, SHAPIRO ED, NADELMAN TB. Early disseminated Lyme disease: Lyme meningitis. *Am J Med* 1995;98:30S-43S.
28. ROSLER KM, MAGITRIS MR, GLOCKER FX, KOHLER A, DEUSCHI G, HESS CW. Electrophysiological characteristics of lesions in facial palsies of different etiologies. A study using electrical and magnetic stimulation techniques. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 1995;97:355-368.
29. REIK L. Lyme disease In: SCHELD WM, WHITLEY RJ, DURACK DT eds. *Infections of the central nervous system.* Philadelphia: Lippincott-Raven 1997:685-718.

ANNEXES





Fig. 2



Lymphocytome ou lymphadénomatoze cutanée bénigne, touchant le lobe de l'oreille droite (collection du service de dermatologie, CHUV, Lausanne, Suisse).

Année 2003-2004

UNIVERSITE DE COCODY

UFR DES SCIENCES MEDICALES

DÉPARTEMENT DE NEUROLOGIE

**LA NEUROBORRELIOSE DE LYME AU CHU
DE LIMOGES : ASPECTS CLINIQUES ET
EVOLUTIFS. A PROPOS DE 17 PATIENTS.**

MEMOIRE DU CES DE NEUROLOGIE

**Présenté le 12 Novembre 2004 par NAPON Christian
Né le 09 Juin 1972 à DAKAR**

**Directeur de Mémoire : Pr Philippe COURATIER
Service de Neurologie (CHU de Limoges)**

Année 2003-2004

UNIVERSITE DE COCODY

UFR DES SCIENCES MEDICALES

DEPARTEMENT DE NEUROLOGIE

**LA NEUROBORRELIOSE DE LYME AU CHU
DE LIMOGES : ASPECTS CLINIQUES ET
EVOLUTIFS. A PROPOS DE 17 PATIENTS.**

MEMOIRE DU CES DE NEUROLOGIE

Présenté le 12 Novembre 2004 par NAPON Christian
Né le 09 Juin 1972 à DAKAR

Directeur de Mémoire : Pr Philippe COURATIER
Service de Neurologie (CHU de Limoges)