

LA NEUROBORRÉLIOSE : quand la tique a piqué

M.L. CUVELIER (1), P. LÉONARD (2), E. RIKIR (1), P. HUYNEN (3), B. SADZOT (4)

RÉSUMÉ : L'infection à *Borrelia burgdorferi* est fréquente dans nos régions. Les complications neurologiques de cette infection se rencontrent essentiellement lors de la phase de dissémination précoce et à la phase tardive de l'infection. La neuroborréliose se manifeste surtout par des radiculalgies rebelles au traitement, parfois associées à une neuropathie crânienne, en grande majorité faciale. L'évolution est satisfaisante sous antibiothérapie adaptée. Celle-ci reste nécessaire en dépit du fait que la plupart des complications de la neuroborréliose disparaissent spontanément. Le traitement permet d'éviter la survenue de complications tardives ou de voir apparaître des atteintes extraneurologiques éventuelles.

MOTS-CLÉS : Neuroborréliose - Maladie de Lyme - Sémiologie - Diagnostic - Traitement

NEUROBORRELIOSIS

SUMMARY : *Borrelia burgdorferi* infection is a frequent disease in our country. The neurological complications of this infection are found essentially in the early dissemination stage and in the late stage of the disease. Neuroborreliosis symptoms are most often characterized by radiculargia resisting to treatment, sometimes associated to a cranial neuropathy, predominantly facial. The evolution is satisfactory under adapted antibiotherapy. This antibiotherapy remains necessary despite the fact that most neuroborreliosis complications resolve spontaneously. Treatment permits to avoid the appearance of late complications or of possible extraneurological symptoms.

KEYWORDS : Neuroborreliosis - Lyme's disease - Clinical signs - Diagnosis - Treatment

INTRODUCTION

La maladie de Lyme est une spirochétose dont l'agent responsable est *Borrelia burgdorferi*. Les vecteurs principaux de cette infection sont les tiques *Ixodes*. Elles diffèrent selon les régions, celles rencontrées en Europe étant surtout du genre *Ixodes ricinus* (1). Il s'agit d'une maladie endémique, touchant plus particulièrement les Etats-Unis et l'Europe.

Dans les régions endémiques, le taux d'infestation des tiques reste très variable selon les régions: entre 5 et 80%. L'homme n'intervient dans le cycle qu'en tant qu'hôte accidentel, notamment au printemps, lorsque l'activité hématophage des tiques est maximale. Il existe également un pic automnal (2). Outre les tiques, les larves et les nymphes peuvent aussi être porteuses du spirochète.

Les manifestations cliniques sont à début focal, avec extension systémique ultérieure. Les organes préférentiellement touchés sont la peau, le cœur, le système nerveux et le système musculo-squelettique.

Après l'injection de *B. burgdorferi* par la tique, le spirochète incube puis migre et se multiplie dans la peau (érythème chronique migrant

= ECM) et dans le système lymphatique (adéno-pathie locorégionale).

Il se dissémine dans un deuxième temps dans le sang et vers les autres organes (3). La réponse immunitaire initiale semble être limitée, les cellules mononucléées répondant faiblement aux antigènes de *B. burgdorferi*. L'activité cellulaire suppressive est plus importante que la normale. En revanche, après quelques semaines, les lymphocytes B et toutes les cellules mononucléées en général s'hyperactivent. La réponse immunitaire spécifique augmente, expliquant la positivité de la sérologie. Cette réaction de l'organisme ne suffit généralement pas à détruire complètement le germe (Tableau I).

Nous n'envisagerons ici que les complications neurologiques centrales de cette infection systémique.

MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES DE LA PHASE PRIMAIRE

A la phase initiale de la maladie, il peut exister, souvent en association avec l'érythème migrant, un tableau de méningisme avec céphalées et asthénie. L'analyse du liquide céphalorachidien à ce stade est en règle générale normale (3).

MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES DE LA PHASE SECONDAIRE

En Europe, 15% des sujets infectés non traités à la phase précoce de la maladie développeront une atteinte neurologique dans les 2-3 mois (4). Le tableau clinique le plus fréquemment rencon-

(1) Candidat-Spécialiste (4) Professeur de Clinique, Service de Neurologie, CHU Sart Tilman, Liège.

(2) Résident Spécialiste, Service des Maladies Infectieuses et Médecine Interne Générale, CHU Sart Tilman, Liège.
(3) Médecin Spécialiste, Chef de laboratoire adjoint, Service de Microbiologie Médicale, CHU Sart Tilman, Liège.

TABLEAU I. MANIFESTATIONS DE LA MALADIE DE LYME, SELON LES STADES

Phase primaire = stade 1 (3-30 jours après la morsure de tique)
<ul style="list-style-type: none"> - Érythème chronique migrant (ECM) - Adénopathies locorégionales - Arthromyalgies migratrices - Méningisme et céphalées - Conjonctivite - Hépatite - Asthénie - Orchite - Douleurs abdominales
Phase secondaire de dissémination = stade 2 = dissémination précoce (après quelques semaines ou quelques mois)
<ul style="list-style-type: none"> - Erythème chronique migrant multiple - Adénopathies généralisées - Splénomégalie - Syndrome grippal - Uvéite, panophtalmie, kératite - Fièvre prolongée, asthénie - Syndrome de Bannwarth - Méningite lymphocytaire - Syndrome de Guillain-Barré - Neuropathie crânienne - Neuropathie périphérique - Myélite, encéphalite - Lymphadénomatose cutanée bénigne - Atteinte cardiaque (myocardite, BAV...) - Mono- ou oligoarthritis migratrice
Phase tertiaire = stade 3 = dissémination tardive (après six mois à plusieurs années)
<ul style="list-style-type: none"> - Arthrite chronique - Acrodermatite chronique atrophique d'Herxheimer - Kératite - Encéphalomyélite progressive (Europe) - Encéphalopathie tardive (Amérique) - Neuropathie périphérique

tré est celui d'une atteinte de type méningoradiculite.

LA MÉNINGORADICULITE OU SYNDROME DE BANNWARTH

Cette complication survient dans 20% des ECM, après un intervalle de 2-6 semaines. Il s'agit de douleurs radiculaires aiguës avec ou sans déficit moteur associé, de topographie surtout thoracique ou lombaire, c'est-à-dire dans le territoire du dermatome mordu par la tique le plus souvent. La douleur est à recrudescence nocturne, décrite comme une brûlure, un broiement, et elle est réfractaire aux antalgiques usuels. Rarement, l'atteinte est pluriradiculaire.

L'analyse du liquide céphalorachidien (LCR) révèle une pléiocytose, tandis que l'électrophysiologie confirme une atteinte axonale.

LE SYNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

Quelques observations font état d'une neuropathie aiguë de présentation clinique très similaire à celle d'un syndrome de Guillain-Barré idiopathique.

NEUROPATHIE CRÂNIENNE

Elle est fréquente, pouvant toucher 60% des individus. Elle est parfois associée à une radiculopathie et se développe quelques semaines après l'ECM. Le nerf facial est le plus souvent touché (90% des cas), son atteinte étant uni- ou bilatérale. Chez l'enfant, la neuroborréliose serait responsable d'au moins 50% des paralysies faciales.

On évoquera une paralysie faciale à *B. burgdorferi* lorsque celle-ci survient en zone endémique ou lorsqu'il existe une notion d'ECM ou d'arthralgies. On cherchera alors une séroconversion dans le sang, bien qu'un décalage de 4-6 semaines puisse exister entre la survenue de la neuropathie crânienne et la séroconversion (5). Certains auteurs ne recommandent le dépistage de *B. burgdorferi* dans la mise au point d'une paralysie faciale, que lorsqu'il existe d'autres arguments en faveur d'une borréliose. Mais en pratique, dans nos régions, nous préférons prélever automatiquement une sérologie borrelia devant toute atteinte de la VII^{ème} paire crânienne, l'ECM ayant pu passer inaperçu, de même que la morsure de tique.

Tous les auteurs ne s'accordent pas sur la nécessité de faire une ponction lombaire en cas de paralysie faciale à *B. burgdorferi*, ceci en raison d'une bonne réponse au traitement par antibiotiques, que le LCR soit perturbé ou non (6). Celui-ci peut parfois s'avérer normal, mais en règle générale, il révélera une pléiocytose à prédominance lymphocytaire.

Outre le VII, les nerfs oculomoteurs, le II, le V, le VIII, le X, le XI peuvent également être touchés.

MÉNINGITE LYMPHOCYTAIRE

Elle peut être isolée ou précédée d'un ECM les quelques semaines auparavant. Sa fréquence diffère selon les régions : 30% des cas en Europe Centrale, jusqu'à 70% des cas en Suède et en Amérique du Nord (7).

Le syndrome méningé est modéré, l'hyperthermie est peu marquée. Sans traitement, les symptômes régressent en quelques mois.

Le LCR révèle une pléiocytose modérée (100 à 200 cellules/mm³) à prédominance lymphocytaire. Des mitoses sont parfois observées en grand nombre, mais contrairement au lymphome, les cellules sont polyclonales. La protéinorachie est élevée (1 à 3g/l), de même que l'index IgG, avec

bandes oligoclonales. On détecte des anticorps (Ac) antiborrelia spécifiques (8). 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, 50% des sujets développent des troubles de l'humeur (labilité émotionnelle, dépression...), des troubles de mémoire ou de concentration. L'imagerie cérébrale demeure normale (9).

Beaucoup plus rarement, une atteinte cérébrale focale survient, dans le cadre d'une méningo-encéphalo-myélite, avec signes généraux marqués, signes pyramidaux, signes extrapyramidaux, troubles phasiques, atteinte cérébelleuse... (7). Toutefois ce tableau est plus suggestif d'une neuroborréliose tardive.

MYÉLITE TRANSVERSE

Cette complication est rare mais reste la plus sévère, souvent en association avec le syndrome de Bannwarth. L'atteinte thoracique est la plus fréquente, et son intensité peut aller depuis un cutané plantaire en extension jusqu'à un syndrome de Brown-Séquard complet. Le début est aigu ou subaigu. L'analyse du LCR confirme une inflammation des méninges. En l'absence de traitement, il n'y a pas d'amélioration spontanée (9).

MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES DE LA PHASE TERTIAIRE

La neuroborréliose tardive s'exprime par la persistance du spirochète dans le système nerveux et le LCR. Les complications neurologiques de la phase tertiaire de la borréliose sont peu fréquentes, estimées à moins de 10% des neuroborréliosés. Elles surviennent plus de six mois après l'infection.

POLYNEUROPATHIE AXONALE

Elle est surtout sensitive, à prédominance distale, et est souvent associée à des manifestations dermatologiques tardives de type acrodermatite chronique atrophante.

ENCÉPHALOMYÉLITE CHRONIQUE

Cette complication est rare et pléiomorphe, sa présentation diffère quelque peu selon qu'elle survient en Europe ou aux Etats-Unis (cette forme étant souvent plus modérée). Elle associe des signes encéphalitiques divers (signes pyramidaux, extrapyramidaux, cérébelleux, troubles cognitifs) et des signes médullaires (déficit

moteur, troubles sphinctériens et ataxie proprioceptive). Tous les déficits peuvent se rencontrer, avec ou sans altération de la vigilance. Il n'y a cependant pas d'hyperthermie ou de syndrome méningé associé. Une atteinte des nerfs crâniens est possible, avec ou sans polyneuropathie. L'imagerie est pathologique, mais non spécifique: quelques hypersignaux T2 de la substance blanche cérébrale ou de la moelle épinière, aspect de méningite chronique, de vasculopathie inflammatoire oblitérante des vaisseaux leptoméningés, infarctus parenchymateux... L'analyse du LCR démontre une hyperprotéinorachie élevée et une lymphocytose élevée.

SYNDROME POST-LYME OU ENCÉPHALOPATHIE DE LYME

Il s'agit d'une entité clinique très débattue, décrite chez des sujets ayant contracté une borréliose démontrée, traitée par une antibiothérapie adéquate, où il n'y a pas de preuve sérologique de nouvelle infection, mais chez qui des symptômes persistent, avec troubles fonctionnels sérieux : fatigue, arthromyalgies, et troubles cognitifs (troubles de la mémoire et de l'attention) (9). La plupart des données disponibles dans la littérature à ce sujet réfutent l'hypothèse d'une infection persistante à *B. burgdorferi*, sur base de plusieurs arguments. Premièrement, il n'y a pas de résistance connue du spirochète aux antibiotiques utilisés. Deuxièmement, la normalité de l'examen clinique et des tests inflammatoires est la règle. Troisièmement, ce phénomène d'infection persistante n'a jamais été décrit avec les autres spirochétozes. Quatrièmement, en dépit de la persistance des symptômes, les taux d'anticorps sont toujours redescendus, voire devenus indétectables, or, une infection bactérienne persistante sans hausse des anticorps n'est pas commune. Cinquièmement, les sujets présentant un syndrome post-Lyme ne répondent pas toujours à un nouveau traitement antibiotique. Quelques séries rapportent une amélioration subjective des symptômes après une nouvelle antibiothérapie, mais un effet placebo est loin d'être exclu (10).

DIAGNOSTIC

Une neuroborréliose doit être évoquée devant toute méningite lymphocytaire, méningoradiculite, méningo-radiculo-névrite crânienne, neuropathie faciale, myélite progressive ou aiguë, et même devant une polyneuropathie chronique d'étiologie indéterminée (9).

L'anamnèse confirme la notion de morsure de tique dans seulement 33% des cas. On envisage

une borréliose d'autant plus facilement que le sujet habite dans une zone endémique.

La culture de ce microorganisme est longue et difficile, avec un faible rendement (5-10%). La PCR (polymerase chain reaction) de l'ADN de *B. burgdorferi* a une sensibilité de 60-80% sur les biopsies de peau et des liquides articulaires, mais elle est nettement moindre dans le LCR: 10% dans les neuroborrélioses chroniques et 25-30% dans les formes précoces (11,12).

La recherche d'Ac spécifiques anti-borrelia dans le sérum est largement répandue. Les IgM sériques apparaissent généralement après 3 semaines, pour atteindre un pic entre la 6^{ème} et la 8^{ème} semaine. La décroissance est progressive en 4 à 6 mois, mais les IgM peuvent rester détectables dans le sérum plus longtemps, ne signant pas nécessairement une infection persistante.

En effet, les techniques actuelles de détection d'anticorps sont de plus en plus sensibles, ce qui engendre une détection de taux plus faibles et donc prolongée des anticorps.

Lorsque les IgM sériques sont positifs et les IgG négatifs, il convient de réaliser un contrôle après un délai de 3 semaines. Si les IgG se positivent, le diagnostic de borréliose se confirme. Si elles restent négatives, il peut s'agir soit d'une réaction croisée des IgM (par exemple dans le cadre de certaines maladies auto-immunes ou de la syphilis), soit d'une antibiothérapie instaurée précocement, car dans ce cas la montée des IgG est décapitée. Dès lors, le Western Blot IgM permettra de préciser si ces anticorps sont spécifiques ou non d'une borréliose.

En cas d'ECM, il n'est pas nécessaire, même si cela est fréquemment réalisé en pratique, de doser les anticorps antiborrelia, car le diagnostic clinique suffit à justifier l'instauration de l'antibiothérapie.

Par ailleurs, quel que soit le stade de la borréliose, il n'y a pas d'intérêt à suivre le taux d'anticorps dans le décours d'une infection traitée, car l'évolution du taux d'anticorps ne reflète en rien l'efficacité du traitement.

Dans les autres cas, lors d'une suspicion de borréliose, on réalise un premier dosage sérique des IgM et IgG. Le second contrôle se fera après 3 semaines. Si à la fois les IgM et les IgG sériques demeurent négatifs, le diagnostic de borréliose est dans ce cas écarté. Il n'y a donc pas lieu de doser les anticorps dans le liquide céphalorachidien.

Tant que la bactérie est présente dans l'organisme, les IgG continuent à être produites. Un taux élevé d'IgG sériques, même en l'absence

TABLEAU II. RECOMMANDATIONS POUR LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE EN FONCTION DES FORMES CLINIQUES (13)

Formes cliniques	Indications et résultats des examens essentiels au diagnostic	Examens optionnels
Neuroborréliose précoce	- lymphocytose ou/et hyperprotéinorachie dans le LCR - sérologie positive dans le LCR, parfois retardée dans le sang - synthèse intrathécale d'IgG spécifiques	- culture et PCR du LCR - séroconversion ou ascension du titre sérique des IgG
Neuroborréliose chronique	- synthèse intrathécale d'IgG spécifiques	- culture et PCR du LCR

d'IgM peut donc faire suspecter une borréliose active.

Dans le cas d'une suspicion de neuroborréliose, la recherche d'une synthèse intrathécale d'anticorps spécifiques permet de différencier un passage passif d'anticorps au travers de la barrière hémato-méningée d'une production locale d'anticorps. On réalise un calcul d'index, en divisant le rapport des titres d'IgG spécifiques et non spécifiques dans le liquide céphalorachidien par le rapport des titres d'IgG spécifiques et non spécifiques dans le sérum. Si cet index est >2, cela plaide en faveur d'une synthèse intrathécale d'anticorps.

Lorsqu'il existe une forte présomption clinique de neuroborréliose, en l'absence d'anticorps spécifiques dans le LCR, on peut améliorer la sensibilité du diagnostic en réalisant une PCR borrelia sur le liquide céphalorachidien. Celle-ci a toutefois un rendement modeste, de 20-30%.

Des anomalies biologiques non spécifiques sont parfois présentes, surtout à la phase précoce de la maladie: élévation de la vitesse de sédimentation, augmentation transitoire des transaminases et des LDH, anémie modérée, leucocytose (Tableau II).

TRAITEMENT

La plupart des manifestations cliniques de la borréliose régressent spontanément (14). Toutefois, les antibiotiques sont indiqués pour réduire la durée des symptômes et prévenir la survenue d'éventuelles complications.

La borréliose avec atteinte neurologique et lymphocytose dans le LCR nécessite dans tous les cas un traitement intraveineux, à l'exception de la paralysie faciale isolée avec LCR

TABLEAU III. TRAITEMENT DE LA NEUROBORRÉLIOSE (10)

Symptômes	Traitement à utiliser	Dose adulte	Dose pédiatrique
Paralysie faciale isolée (LCR normal)	Doxycycline Ou Amoxicilline Ou Cefuroxime axetil	100mg PO 2/j pdt 14-21j 500mg PO 3/j pdt 14-21j 500mg PO 2/j pdt 14-21j	>8ans : 2mg/kg 2/j pendant 14-21j 50mg/kg/j en trois prises pdt 14-21j 30mg/kg/j en deux prises pdt 14-21j
Toute autre manifestation neurologique	Ceftriaxone	2g/j IV 1/j pdt 21-28j	50-75mg/kg IV 1/j pdt 14-28j

normal, où un traitement oral peut s'envisager. Les études cliniques ne permettent pas de retenir un schéma thérapeutique univoque, que ce soit pour le choix de la molécule ou la durée du traitement. On privilégie toutefois une céphalosporine de 3^{ème} génération (ceftriaxone 2g/j en une seule dose pour un adulte, 50-75mg/kg chez l'enfant), pour une durée totale de 3 à 4 semaines de traitement. Une réaction de Jarisch-Herxheimer, avec aggravation transitoire de la symptomatologie, peut survenir dans 15% des cas. C'est une réaction bénigne, ne justifiant pas l'arrêt de l'antibiothérapie et dont le traitement est symptomatique (13).

L'antibioprophylaxie systématique après morsure de tique n'est pas recommandée, puisqu'en France, seules 18,6% des tiques adultes et 10% des nymphes sont infestées par *B. burgdorferi*. (15) (Tableau III).

BIBLIOGRAPHIE

- Anderson JF.— Epizootiology of *Borrelia* in *Ixodes* tick vectors and reservoir hosts. *Rev Infect Dis*, 1989, **11** S1451-1459.
- Jouda F, Perret JL, Gern L.— Density of questing *Ixodes ricinus* nymphs and adults infected by *Borrelia burgdorferi* sensu lato in Switzerland : Spatio-temporal pattern at a regional scale. *Vector Borne Zoonotic Dis*, 2004, **4**, 23-32.
- Rogeaux O, Bourrel M.— Maladie de Lyme. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Maladies Infectieuses*, 8-037-E-10, 1997, 11.
- Berglund J, Eitrem R, Ornstein K et al.— An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. *N Engl J Med*, 1995, **333**, 1319-1327.
- Kindstrand E.— Lyme borreliosis and cranial neuropathy. *J Neurol*, 1995, **10**, 658-663.
- Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, et al.— The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2006, **43**, 1089-1134.
- Stanek G, Strle F.— Lyme borreliosis. *Lancet*, 2003, **362**, 1639-1647.
- Kaiser R.— Variable CSF findings in early and late Lyme neuroborreliosis: a follow-up study in 47 patients. *J Neurol*, 1994, **242**, 26-36.
- Kuntzer T, Peter O.— Borrélieuse de Lyme et neuroborrélieuse. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Neurologie*, 17-051-B-40, 2007, 11.
- Halperin JJ, Shapiro ED, Logigian E, et al.— Practice Parameter : Treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2007, **69**, 91-102.
- Picha D, Moravcova L, Zdarsky E, Maresova V, Hulinsky V.— PCR in Lyme neuroborreliosis: a prospective study. *Acta Neurol Scand*, 2005, **112**, 287-292.
- Schmidt BL.— PCR in laboratory diagnosis of human *Borrelia burgdorferi* infections. *Clin Microbiol Rev*, 1997, **10**, 185-201.
- Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF).— Bureau des Consensus et des Recommandations de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. 16^{ème} Conférence de Consensus en thérapeutique anti-infectieuse. Borrélieuse de Lyme : démarches diagnostiques, thérapeutiques et préventives, 60p.
- Steere AC, Sikand VK.— The presenting manifestations of Lyme disease and the outcomes of treatment. *N Engl J Med*, 2003, **348**, 2472-2474.
- Rauter C, Hartung T.— Prevalence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato genospecies in *Ixodes ricinus* ticks in Europe: a metaanalysis. *Appl Environ Microbiol*, 2005, **71**, 7203-7216.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. B. Sadzot, Service de Neurologie, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique.