

NEUROBORRÉLIOSE CHEZ L'ENFANT :

DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE

WARNIER H (1, 2) , CHRISTIAENS C (1, 3) , CREUVEN M (1, 3), FONTAINE C (1, 3), GENIN C (1, 3)

RÉSUMÉ : La neuroborréliose est la deuxième présentation la plus fréquente de la maladie de Lyme en pédiatrie. La paralysie faciale isolée en constitue la manifestation la plus classique, mais elle peut également se présenter sous la forme d'un tableau de méningite subaiguë, de radiculonévrite ou, rarement, par des manifestations sévères (encéphalite, myélite). Nous présentons ici les recommandations de diagnostic et de traitement de la neuroborréliose en pédiatrie. Celles-ci font l'objet de discussions fréquentes, notamment concernant la place de la ponction lombaire pour le diagnostic et le choix de la molécule et de la voie d'administration pour le traitement.

MOTS-CLÉS : Neuroborréliose - Pédiatrie - Ponction lombaire - Doxycycline

PEDIATRIC NEUROBORRELIOSIS : DIAGNOSIS AND TREATMENT

SUMMARY : Neuroborreliosis is the second most frequent presentation of Lyme disease in children. Isolated facial palsy is the most classical manifestation of neuroborreliosis, but another clinical picture can be found in children: subacute meningitis, radiculoneuritis, or rarely severe neurological manifestations (transverse myelitis, encephalitis). Diagnosis and treatment guidelines of neuroborreliosis in children will be reviewed here. They are frequently discussed, especially concerning the need for lumbar puncture for diagnosis, and the choice of antibiotic regimen and administration route.

KEYWORDS : Neuroborreliosis - Pediatrics - Lumbar puncture - Doxycycline

INTRODUCTION

La maladie de Lyme ou borréliose est une pathologie vectorielle, causée par des spirochètes du genre *Borrelia* (*Borrelia burgdorferi* au sens large, avec plusieurs sous-espèces en Europe) et transmise par les piqûres de tiques (ixodes). On distingue classiquement les présentations cliniques en formes localisées cutanées (érythème chronique migrant et lymphocytome borrélien) et formes disséminées (cutanées, articulaires, neurologiques, exceptionnellement cardiaques) (1).

Les manifestations neurologiques sont les plus fréquentes en pédiatrie après l'atteinte cutanée, et leur incidence est plus importante en Europe que sur le continent américain. La présentation la plus fréquente de neuroborréliose pédiatrique est la paralysie faciale périphérique isolée, mais d'autres présentations moins classiques peuvent également être rencontrées, avec un délai plus long pour le diagnostic. Par ordre de fréquence, on retrouve : méningite, méningoradiculite, radiculonévrite, encéphalite, myélite, vascularite cérébrale, hypertension intracrânienne (2).

PRÉSENTATION CLINIQUE

1. PARALYSIE FACIALE ET AUTRES ATTEINTES DES NERFS CRÂNIENS

La paralysie faciale constitue la manifestation la plus classique de la neuroborréliose chez l'enfant. Le diagnostic de maladie de Lyme doit être systématiquement évoqué en cas de paralysie faciale périphérique, en particulier en saison printanière et estivale et en région endémique. Il s'agit d'une forme disséminée précoce, survenant quelques semaines à quelques mois après la piqûre de tique. L'atteinte cutanée préalable (érythème chronique migrant ou lymphocytome) est pathognomonique, mais inconstante. Il s'agit d'une paralysie faciale périphérique (signe de Bell présent), le plus souvent unilatérale et isolée, d'apparition brutale. Une diplégie faciale est possible, soit par l'association de deux névrites faciales, soit en raison d'une méningite basilaire et doit, en l'absence d'anomalie à l'imagerie cérébrale, évoquer en première intention une neuroborréliose. L'atteinte (déficitaire) d'autres nerfs crâniens, notamment oculomoteurs, a également été décrite de manière beaucoup plus rare chez l'enfant (1).

2. RADICULONÉVRITE

La radiculonévrite de Lyme se présente comme une neuropathie radiculaire douloureuse, survenant en général dans le territoire de la piqûre, associant douleurs et troubles sensitifs (paresthésies, hypoesthésie), moteurs (parésie) et/ou perturbation des réflexes dans un territoire radiculaire. Le diagnostic différentiel doit être fait

(1) Service de Pédiatrie, Clinique CHC MontLégia, Liège, Belgique.

(2) ULiège, 4^{ème} Master Pédiatrie, Liège, Belgique.

(3) Secteur d'Infectiologie pédiatrique, Clinique CHC MontLégia, Liège, Belgique.

avec une cause mécanique, notamment (hernie discale, compression radiculaire) et implique la réalisation d'une imagerie de la région concernée (résonance magnétique ou scanner).

Chez l'adulte, le syndrome de Bannwarth, qui associe une radiculite douloureuse et une méningite lymphocytaire (méningoradiculite), est une manifestation classique de neuroborréliose. Chez l'enfant, cette présentation est exceptionnelle (3).

3. MÉNINGITE

Il s'agit de la deuxième présentation la plus fréquente de neuroborréliose chez l'enfant après la paralysie faciale. L'association d'une méningite à une paralysie faciale ou une neuropathie radiculaire (méningoradiculite) est pathognomonique de la maladie de Lyme. En cas de méningite isolée, la symptomatologie peut être fruste et le diagnostic est souvent retardé. La méningite de Lyme est caractérisée par une présentation subaiguë, avec des céphalées, une fièvre absente ou peu élevée, des vomissements inconstants, des symptômes constitutionnels aspécifiques (asthénie, perte d'appétit, qui peuvent être au premier plan notamment chez le jeune enfant), et une raideur de nuque souvent modérée (4). Le diagnostic différentiel avec d'autres étiologies de méningites, principalement virales, peut être difficile et des scores cliniques ont été développés afin de prédire le risque de méningite de Lyme (**Tableau I**) (5). Un tableau d'hypertension intracrânienne peut être rencontré en cas de méningite de Lyme chez l'enfant, similaire à un tableau d'hypertension intracrânienne bénigne, associant des céphalées intenses et des vomissements, une imagerie cérébrale normale et un œdème papillaire au fond d'œil, avec un risque de perte d'acuité visuelle par compression du nerf optique en cas d'évolution prolongée (1, 3).

4. ENCÉPHALITE, MYÉLITE ET AUTRES MANIFESTATIONS RARES

Les formes sévères de neuroborréliose peuvent se présenter sous forme d'encéphalite, myélite transverse ou association de ces deux tableaux (encéphalomyélite). Il s'agit de présentations tardives de la maladie (> 6 mois après l'infection), qui sont rares chez l'adulte et exceptionnelles chez l'enfant. Elles se traduisent par une atteinte inflammatoire de la moelle épinière et/ou de l'encéphale, qui peut être visualisée en imagerie par résonance magnétique. La neuroborréliose doit donc pouvoir être évoquée face à un tableau d'encéphalite (altération de

la conscience, troubles cognitifs, convulsions) ou myélite (troubles moteurs, sphinctériens et sensitifs correspondant au niveau lésionnel médullaire). Les autres manifestations neurologiques rares de neuroborréliose décrites dans la littérature (rapports de cas) incluent des vascularites et accidents vasculaires cérébraux, le syndrome opsoclonus-myoclonus, des troubles de l'équilibre (vertiges, ataxie) ou des mouvements anormaux (chorée, syndrome parkinson-like) (1-3).

DIAGNOSTIC

Le diagnostic biologique d'infection par *Borrelia* repose principalement sur la sérologie (diagnostic indirect). En effet, les techniques de diagnostic direct par microscopie, culture et PCR ont une faible sensibilité. C'est l'association d'une symptomatologie clinique compatible et d'une sérologie positive qui permet le diagnostic de borréliose. Dès lors, la sérologie ne doit donc, en aucun cas, être réalisée de manière systématique à titre de dépistage en l'absence de suspicion clinique (6).

1. SÉROLOGIE SANGUINE

La technique de choix repose sur une sérologie en deux temps : d'abord une méthode immunoenzymatique (ELISA) qui possède une sensibilité élevée, confirmée en cas de résultat positif par une méthode d'immuno-transfert (Western Blot), qui possède une spécificité supérieure. La sérologie peut être faussement négative ou montrer la présence d'IgM isolées (moins spécifiques) en cas de manifestations précoces (3 à 6 semaines après la piqûre), et nécessite alors un contrôle 3 à 4 semaines après le premier prélèvement en cas de haute suspicion clinique de borréliose. Il est important de noter qu'une sérologie positive n'est pas nécessairement le signe d'une infection active, au vu de la persistance possible d'anticorps (IgG) au long cours.

2. ANALYSE DU LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN (LCR)

2.1 CARACTÉRISTIQUES DU LCR

La méningite de Lyme est caractérisée par une pléiocytose du LCR à large prédominance de cellules mononucléées (> 80 %), une protéinorachie modérément augmentée (2-3 g/l) et une glycorachie normale (> 2/3 de la glycémie) (4). Une pléiocytose du LCR est également fréquente en cas de paralysie faciale. Cepen-

Tableau I. Score clinique de prédiction de méningite de Lyme : règle des 7.

Faible risque de méningite de Lyme si les 3 critères suivant sont remplis
<ul style="list-style-type: none"> - Céphalées : durée < 7 jours - Absence d'atteinte de la 7^{ème} paire crânienne - Liquide céphalo-rachidien : < 70 % de cellules mononucléées

Tableau II. Critères européens pour le diagnostic de neuroborréliose.

Critères diagnostiques
<ol style="list-style-type: none"> 1. Symptômes compatibles avec une neuroborréliose et inexpliqués par ailleurs 2. Pléiocytose du liquide céphalo-rachidien 3. Index anticorps témoignant d'une synthèse intra-thécale d'anticorps anti-Borrelia
Interprétation :
<ul style="list-style-type: none"> - Neuroborréliose certaine si 3 critères remplis - Neuroborréliose possible si 2 critères remplis - Pas de diagnostic de neuroborréliose si 1 seul critère rempli

Tableau III. Bilan et traitement de la neuroborréliose en pédiatrie.

Tableau clinique	Bilan	Traitement		Durée
Paralysie faciale (ou autre atteinte nerf crânien)	<ul style="list-style-type: none"> - Sérologie sanguine - PL si signes méningés associés OU doute diagnostique** - Imagerie colonne si radiculonévrite 	< 8 ans	Ceftriaxone IV* 80 mg/kg/jour en 1 prise (max 2 g/jour)	14 jours
Radiculonévrite		> 8 ans	Doxycycline PO 4 mg/kg/jour en 2 prises (max 100 mg/dose)	
Méningite	<ul style="list-style-type: none"> - Sérologie sanguine - Ponction lombaire - Imagerie cérébrale si HTIC 	< 8 ans	<ul style="list-style-type: none"> - Empirique : Céphalosporine de 3^o génération à doses méningées (ex : Cefotaxime 200 mg/kg/jour en 4 prises) jusqu'aux résultats des cultures et sérologies - Etiologique : Ceftriaxone IV* 80 mg/kg/jour en 1 prise (max 2 g/jour) 	14 jours
		> 8 ans	<ul style="list-style-type: none"> - Empirique : Céphalosporine de 3^o génération à doses méningées (ex : Cefotaxime 200 mg/kg/jour en 4 prises) jusqu'aux résultats des cultures et sérologies - Etiologique : Doxycycline PO 4 mg/kg/j en 2 prises (max 100 mg/dose) 	
Manifestations sévères : encéphalite, myélite, vascularite	<ul style="list-style-type: none"> - Sérologie sanguine - Ponction lombaire - IRM cérébrale +/- médullaire 	Tout âge	Ceftriaxone® IV 80 mg/kg/jour en 1 prise (max 2 g/jour)	21 jours
<p>* Alternative si allergie : doxycycline 4 mg/kg/jour (formes non sévères) à 8 mg/kg/jour (formes sévères) en 2 prises (à discuter avec infectiologue - données de sécurité rassurantes pour une utilisation de ≤ 21 jours chez le jeune enfant)</p> <p>** Paralysie faciale isolée avec sérologie Borrelia sanguine douteuse ou non disponible : discuter la ponction lombaire pour le diagnostic différentiel, en particulier chez l'enfant de < 8 ans (afin de documenter au mieux le diagnostic, au vu de la nécessité d'un traitement intraveineux prolongé en cas de neuroborréliose dans cette catégorie d'âge).</p> <p>NB : Amoxicilline et cefuroxime-axetil : alternatives validées pour la borréliose cutanée (traitement oral du jeune enfant), mais non validées dans la neuroborréliose par manque de données (14).</p>				
<p><i>PL = ponction lombaire, HTIC = hypertension intracrânienne, IRM = imagerie par résonance magnétique, IV = intraveineux, PO = per os.</i></p>				

nant, elle est inconstante et peut également être retrouvée en cas de paralysie faciale d'autre origine (7). La synthèse intra-thécale d'anticorps anti-Borrelia est démontrée par le rapport entre le taux d'IgG anti-Borrelia dans le sang et dans le LCR (2).

2.2 PLACE DE LA PONCTION LOMBAIRE

Selon les critères européens, le diagnostic formel de neuroborréliose repose sur l'association d'une symptomatologie clinique compatible, d'une pléiocytose du LCR et de la démonstration de la synthèse intra-thécale d'anticorps anti-Borrelia (Tableau II) (8). Toutefois, la majorité des auteurs admettent le diagnostic de neuroborréliose en présence de signes cliniques associés à une sérologie sanguine positive et/ou une histoire d'érythème chronique migrant. L'attitude préconisée par les sociétés scientifiques américaines ainsi que de nombreux auteurs est de réserver la ponction lombaire aux patients présentant des signes cliniques de méningite et/ou d'encéphalite (1). En cas de paralysie faciale isolée, la ponction lombaire ne semble pas indispensable, au vu du manque de sensibilité et de spécificité de la pléiocytose du LCR pour le diagnostic de neuroborréliose, de l'absence d'implication démontrée de l'identification de cette pléiocytose pour le traitement et le pronostic, et de la morbidité associée au geste (syndrome post-ponction lombaire, antibiothérapie intraveineuse, durée d'hospitalisation) (7). Cependant, en cas de paralysie faciale isolée avec une sérologie sanguine douteuse (antécédent de borréliose, difficulté à distinguer une infection ancienne d'une infection active) ou si l'on est dans l'impossibilité d'obtenir le résultat sérologique rapidement, il nous semble raisonnable de discuter la réalisation de la ponction lombaire pour le diagnostic différentiel de la paralysie faciale, en particulier chez l'enfant de moins de 8 ans où le diagnostic de neuroborréliose implique un traitement intraveineux prolongé, non dénué de morbidité.

AUTRES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Une imagerie cérébrale est indispensable pour le diagnostic différentiel en cas de diplégie faciale, de tableau d'hypertension intracrânienne ou d'encéphalite. Une imagerie médullaire sera réalisée en cas de myélite, ainsi qu'une imagerie de la colonne et un électromyogramme en cas de radiculonévrite (3, 6).

PRISE EN CHARGE

Le Tableau III reprend les recommandations européennes pour le diagnostic et le traitement de la neuroborréliose chez l'enfant (6, 8).

Les molécules de premier choix sont la pénicilline et les céphalosporines de troisième génération par voie intraveineuse (recommandations de classes 1 et 2) (9). La doxycycline, qui possède une excellente biodisponibilité orale, une bonne pénétration dans le système nerveux central, et une efficacité avérée *in vitro* contre Borrelia, est une alternative orale dont l'efficacité a été prouvée comme équivalente à celle de la ceftriaxone dans une large étude européenne chez l'adulte (10). Des données similaires d'efficacité et de sécurité de la doxycycline existent chez le grand enfant (> 8 ans), basées sur des études rétrospectives ou des séries de cas (9). L'utilisation d'un traitement oral permet de réduire les durées d'hospitalisation et d'éviter les complications liées aux traitements intraveineux prolongés : complications mécaniques (retrait accidentel, occlusion ou migration du cathéter), thrombotiques (thrombose veineuse), ou infectieuses (infection cutanée, phlébite, infection du matériel, bactériémie) (11).

L'utilisation des tétracyclines est généralement contre-indiquée chez le jeune enfant, en raison d'un risque de dysplasie d'émail et de coloration dentaire en cas d'utilisation durant la période de calcification dentaire (< 8 ans). Toutefois, des études récentes réalisées avec la doxycycline chez de jeunes enfants (présentant une moindre affinité pour le calcium) ont montré une absence d'effets indésirables dentaires pour des cures courtes, conduisant les sociétés scientifiques américaines à autoriser l'utilisation de la doxycycline chez le jeune enfant pour des durées de traitement de 21 jours maximum (12-14).

Bien qu'il n'existe pas d'évidence dans la littérature, la durée de traitement généralement recommandée est de 14 jours pour les formes «non sévères» (méningite, paralysie faciale, radiculonévrite) et 21 à 28 jours pour les formes sévères (encéphalite, myélite) (6, 9, 14).

PRONOSTIC

Le pronostic de la neuroborréliose traitée chez l'enfant est excellent. Le symptôme résiduel le plus fréquemment constaté est la persistance d'un certain degré de paralysie faciale (11-20 % selon les séries), souvent modérée et

avec peu d'impact fonctionnel (2, 15, 16). Plusieurs séries montrent un pronostic comparable pour les enfants traités par voie intraveineuse (céphalosporines de troisième génération ou pénicilline) et par doxycycline orale (14-17).

CONCLUSION

La neuroborréliose constitue la plus fréquente des formes disséminées de maladie de Lyme chez l'enfant. La paralysie faciale en est la manifestation la plus fréquente, mais d'autres tableaux plus rares peuvent également être rencontrés : autres atteintes de paires crâniennes, méningite, (méningo)radiculonévrite, exceptionnellement encéphalite ou myélite. Le diagnostic repose sur le tableau clinique, la sérologie sanguine et l'analyse du LCR (qui peut être omise en cas de paralysie faciale isolée). Le traitement repose principalement sur l'antibiothérapie : céphalosporines de troisième génération par voie intraveineuse chez l'enfant de moins de 8 ans ou en cas de manifestations sévères, et doxycycline orale chez l'enfant plus âgé avec une présentation non sévère.

BIBLIOGRAPHIE

- Shapiro ED. Lyme disease: Clinical manifestations in children, in UpToDate (last updated: 01/2021). (En ligne, cité le 6 mars 2021). Disponibilité : <https://www.uptodate.com/contents/lyme-disease-clinical-manifestations-in-children>.
- Skogman BH, Croner S, Nordwall M et al. Lyme neuroborreliosis in children: A prospective study of clinical features, prognosis and outcome. *Pediatr Infect Dis J* 2008;**27**:1089-94.
- Halperin J. Nervous system Lyme disease, in UpToDate (last updated: 04/2017). (En ligne, cite le 6 mars 2021). Disponibilité : <https://www.uptodate.com/contents/nervous-system-lyme-disease>.
- Tuerlinckx D, Bodart E, Garrino MG et al. Clinical data and cerebrospinal fluid findings in Lyme meningitis versus aseptic meningitis. *Eur J Pediatr* 2003;**162**:150-3.
- Cohn KA, Thompson AD, Shah SS, et al. Validation of a clinical prediction rule to distinguish Lyme meningitis from aseptic meningitis. *Pediatrics* 2012;**129**:e46-53.
- Borrélieuse de Lyme et maladies vectorielles à tiques, recommandations des sociétés savantes françaises en 2019, présentées lors des Journées Nationales d'Infectiologie à Lyon, mai 2019. Disponibilité : <https://www.infectiologie.com/User-Files/File/spilif/reco/2019-lyme-diaporama-jni.pdf>.
- Paydar-Darian N, Kimia AA, Lantos PM, et al. Diagnostic lumbar puncture among children with facial palsy in a Lyme disease endemic area. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2017;**6**:205-8.
- Mygland A, Ljøstad U, Fingerle V et al. European Federation of Neurological Societies guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol* 2010;**17**:8-16, e1-4.
- 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.
- Ljøstad U, Skogvoll E, Eikeland R, et al. Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol* 2008;**7**:690-5.
- Thompson AD, Cohn KA, Shah SS et al. Treatment complications in children with Lyme meningitis. *The Pediatr Infect Dis J* 2012;**31**:1032-5.
- Volovitz B, Shkap R, Amir J et al. Absence of tooth staining with doxycycline treatment in young children. *Clin Pediatrics* 2007;**46**:121-6.
- Todd SR, Dahlgren FS, Traeger MS et al. No visible dental staining in children treated with doxycycline for suspected rocky mountain spotted fever. *J Pediatr* 2015;**166**:1246-51.
- Hu L. Treatment of Lyme disease, in UpToDate (last updated: 11/2020). (En ligne, cité le 10 mars 2021). Disponibilité : <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-lyme-disease>
- Vázquez M, Sparrow SS, Shapiro ED. Long-term neuropsychologic and health outcomes of children with facial nerve palsy attributable to Lyme disease. *Pediatrics* 2003;**112**: e93-7.
- Skogman BH, Glimåker K, Nordwall M. Long-term clinical outcome after Lyme neuroborreliosis in childhood. *Pediatrics* 2012;**130**:262-9.
- Thorstrand C, Belfrage E, Bennet R et al. Successful treatment of neuroborreliosis with ten day regimens. *Pediatr Infect Dis J* 2002;**21**:1142-5.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Warnier H, Clinique CHC MontLégia, Liège, Belgique.
Email : helenewarnier@gmail.com.