

Mémoire de Maîtrise en médecine No 302

Valeur des index de synthèse intrathécale d'IgG dans le diagnostic de la neuroborréliose

Etudiant

Karim Cruchon

Tuteur

Prof. Pascal Meylan

Institut de Microbiologie et Service des Maladies Infectieuses,
CHUV

Co-tuteur

Prof. Renaud du Pasquier
Service de Neurologie, CHUV

Expert

Dr. Olivier Péter
Institut Central des Hôpitaux Valaisans, Hôpital du Valais
Lausanne, le 21.12.2015

Introduction

La borréliose de Lyme est une maladie multi-systémique transmise par les tiques et causée par le spirochète *Borrelia burgdorferi sensu lato* pouvant affecter la peau, le cœur, les articulations et le système nerveux (1,3). La neuroborréliose concerne l'atteinte du système nerveux suite à une dissémination des spirochètes, dans le cadre d'une borréliose de Lyme non traitée au stade primaire. La prévalence de cette maladie est estimée à 10-15 % des personnes atteintes de maladie de Lyme en Europe et aux Etats-Unis (1). Il existe différentes espèces de *Borrelia*, et ces dernières sont réparties différemment selon les continents. En effet, il semble que *B. garinii* soit une espèce surtout présente en Europe et plus fréquemment responsable des manifestations neurologiques de la borréliose de Lyme. Les différences des espèces entre le continent américain et européen sont à l'origine des différentes expressions cliniques de la neuroborréliose (2). L'atteinte du système nerveux peut être grossièrement divisée entre atteinte du système nerveux périphérique et du système nerveux central, bien que les deux puissent se manifester ensemble. Par contre la distinction entre neuroborréliose précoce et tardive semble moins nette, bien que les symptômes et signes clinique de la neuroborréliose aiguë se manifestent en général entre 4 et 12 semaines depuis la piqûre de tique et ont un cours monophasique. On considère qu'une présentation moins de 6 mois après la piqûre de tique définit une neuroborréliose aiguë (stade II), représentant 95% des neuroborrélioses (la plupart se manifestant entre 4 et 12 semaines), tandis que 5% de neuroborrélioses dites tardives (stade III) se produisent entre 6 mois et plusieurs années après la morsure de tique (3). Classiquement en Europe, la clinique la plus fréquente est une méningo-radiculite spinale et/ou crânienne douloureuse (syndrome de Bannwarth) avec des douleurs de type radiculaires au premier plan (86% des patients) plus fréquemment que des céphalées (43%) et une méningite lymphocytaire associée. Il s'y associe une parésie : la plupart du temps, ce sont les muscles innervés par les nerfs crâniens qui sont touchés (le nerf facial le plus souvent, mais théoriquement tous les nerfs crâniens peuvent être atteints) ; mais les muscles des membres ou de la paroi abdominale pouvant également être atteints. Des cas de lésions des gros troncs nerveux (atteinte des plexus nerveux, mononévrites multiples) ont été décrites, mais sont plus rares (5 -10 % des manifestations de la neuroborréliose aiguë avec atteinte du système nerveux périphérique) (3). Les atteintes aiguës du système nerveux central peuvent être de plusieurs natures, comme l'encéphalomyélite aiguë estimée à 10-20% des manifestations en Europe (beaucoup plus rare en Amérique du Nord), une atteinte vasculaire

inflammatoire avec des manifestations de type AVC, une méningite lymphocytaire ou encore une encéphalopathie, mais restent néanmoins des manifestations rares (2). Compte tenu de la clinique très variée de la neuroborréliose, le diagnostic doit être étayé par des tests de laboratoires incluant l'étude du LCR et le dosage d'anticorps spécifiques contre *Borrelia sp.* Le diagnostic de la borréliose ne peut pas être établi sur la seule base d'une sérologie positive au risque de faux positifs (séroprévalence positive de gens sains 5 à 20%) (3). Les recommandations européennes et américaines pour le diagnostic sérologique nécessitent une approche en deux étapes (1,3). Un test sensible de détection d'anticorps par la technique ELISA est suivi d'un test spécifique de confirmation par immunoblot, car il existe des réactions antigéniques croisées avec d'autres infections telles que la syphilis, tandis que des réactions faussement positives sont observées dans le lupus érythémateux disséminé, la polyarthrite rhumatoïde, les infections par le virus d'Epstein Barr, des maladies hématologiques malignes et d'autres, en raison des stimulations polyclonales de lymphocytes B qui les accompagnent. Ce test de confirmation permet ainsi de confirmer le contact de la bactérie avec notre système immunitaire, afin d'éviter les faux positifs.

Concernant le diagnostic de la neuroborréliose, une pléiocytose à prédominance lymphocytaire du LCR est fréquemment retrouvée au stade précoce, un glucose normal voire légèrement abaissé, un lactate en général normal, des protéines augmentées (très augmentées en cas d'infection chronique), et un quotient d'albumine augmenté (démontrant la rupture de la barrière hémato-encéphalique (BHE)). De plus des bandes oligoclonales positives dans le LCR (positives dans 90% des cas (2) et servant à détecter les spécificités d'IgG produites localement dans le LCR (=synthèse intrathécale), ne prenant pas en compte la spécificité antigénique de l'anticorps (contrairement à l'index de synthèse intrathécale d'IgG spécifiques) (4)) et une synthèse locale d'immunoglobulines sont aussi présentes, quand bien même en l'absence de bandes oligoclonales, une synthèse intrathécale peut (toujours) être positive, au vue de la sensibilité non optimale de cette méthode (4,5). On peut aussi chercher à détecter des anticorps spécifiques dans le LCR pour le diagnostic d'une neuroborréliose, cependant la rupture de la BHE peut expliquer la présence d'anticorps spécifiques en l'absence de production intrathécale. Le calcul de l'index de synthèse intrathécale (ISI) d'anticorps spécifiques permet de démontrer une réaction immunitaire spécifique dirigée contre *Borrelia* et propre au système nerveux central (et pas seulement une diffusion passive d'anticorps du sérum dans le LCR). Il est calculé en divisant la concentration d'anticorps

spécifiques dans le LCR par celle dans le sérum, corrigé du quotient d'albumine LCR/sérum, afin d'éviter les faux positifs liés à la rupture de la barrière hémato-encéphalique, par ailleurs souvent atteinte dans la neuroborréliose. (5) Ce calcul fait partie intégrante du diagnostic en Europe (non nécessaire en Amérique) (11,8) et est réputé le meilleur indicateur de neuroborréliose. (6,12) Cependant, sa sensibilité peut être de seulement 80 %, voire moins dans les phases très précoces (< 6 semaines) et un résultat <2 ne peut donc pas permettre d'exclure le diagnostic (10,3). Sa sensibilité augmente à près de 100% après une durée des symptômes de plus de 6 semaines (10,3). En effet, selon une étude s'intéressant à la réponse humorale chez les patients atteints de neuroborréliose, la proportion d'ISI positifs chez ces cas augmentait en fonction de la durée des symptômes et cette proportion était également influencée par la méthode utilisée pour la détection des anticorps (entre 20 et 35 % de 1 à 7 jours de symptômes, selon la méthode) (8). La réponse humorale anti-*Borrelia* est connue pour être lente (3 à 6 semaines pour l'apparition des IgM et de 6 semaines à 3 mois pour les IgG) et ces anticorps peuvent persister pendant plusieurs mois, même après traitement, mais peuvent aussi diminuer ou même augmenter indépendamment du cours de la maladie, d'où l'importance de relier les résultats sérologiques avec un contexte clinique et paraclinique (8,9,17). En effet, la valeur prédictive de l'ISI ne peut pas être évaluée si les manifestations cliniques et les paramètres du LCR ne sont pas pris en compte. Malgré plusieurs essais de développer des critères diagnostiques cliniques et biologiques (sérologiques principalement) (cf. tableau 1) et en l'absence de gold standard, le diagnostic de neuroborréliose reste un diagnostic difficile et aucun consensus au niveau international n'a été établi. Rappelons-nous aussi que le diagnostic ne peut être posé sur l'unique présence d'anticorps positifs dans le LCR, surtout en zone endémique. En effet, la séroprévalence élevée dans ces zones peut expliquer la présence d'anticorps spécifiques dans le LCR lorsqu'une quelconque affection neurologique entraîne une rupture de la barrière hémato-encéphalique permettant aux anticorps sériques de diffuser à travers, dans ce compartiment (15). Ainsi, dans une étude concernant l'utilité diagnostique de l'ISI, 74 sur 123 patients ayant des IgG positifs anti-*Borrelia* dans le LCR avaient un diagnostic étiologique autre que la neuroborréliose (16). Inversement, dans les cas où l'ISI revenait négatif (neuroborréliose possible), une étude proposait un traitement empirique et la réponse à ce dernier en serait le meilleur indicateur diagnostique (7). La culture de la bactérie ou l'amplification génomique par PCR pourrait fournir la preuve irréfutable de l'infection, mais elles restent des techniques très peu sensibles

(probablement reflétant la charge microbienne faible dans le LCR) et sont surtout utiles dans les phases très précoces de la maladie avec un ISI encore négatif (3,6). Dans cette étude, nous avons essayé d'évaluer l'utilité diagnostique de l'index de synthèse intrathécale dans des cas de manifestations neurologiques laissant suspecter une neuroborréliose, ainsi que les relations de ce dernier avec la clinique, la durée des symptômes et les paramètres biologiques du LCR. Nous avons également étudié la relation entre l'ISI et le diagnostic final des cliniciens, tel que reporté dans le dossier ou la lettre de sortie. Cependant, comme il est vraisemblable que ce dernier soit largement influencé par l'ISI, nous avons également analysé la relation entre l'ISI et les critères diagnostiques rapportés dans la littérature et compilés dans la table 1 (à noter que le cut-off de l'ISI n'est pour la plupart non précisé). Il était intéressant de mettre en évidence les critères les plus utilisés dans ces études. Les différents critères cliniques varient quelque peu d'une étude à l'autre, mais certains restent souvent utilisés comme une présentation clinique typique de la neuroborréliose (atteinte de nerfs crâniens et/ou atteinte radiculaire), mais l'anamnèse de morsure de tique et la réponse au traitement par ceftriaxone ne sont pas systématiquement incluses. Les critères biologiques sont de deux types : la composition du LCR avec une pléiocytose fréquemment utilisée comme critère positif et une sérologie positive, où la démonstration de production d'anticorps intrathécaux spécifiques reste parmi le critère sérologique le plus utilisé (cf. tableau 1).

Tableau 1. Critères de neuroborréliose selon différentes études

Neuroborréliose	certaine	probable	Possible	suspectée	remarques
G. Stanek et al., Clin Microbiol Infect (2011) 17: 69–79	<ul style="list-style-type: none"> • In adults mainly meningo-radculitis, meningitis; rarely encephalitis, myelitis; very rarely cerebral vasculitis. In children mainly meningitis and facial palsy • and pleocytosis • and demonstration of intrathecal specific antibody synthesis (remark : early cases intrathecally produced specific antibodies may still be absent) (Définition de cas) 				Supporting laboratory : Detection of <i>B. burgdorferi</i> s.l. by culture and/or PCR from CSF. Intrathecal synthesis of total IgM, and/or IgG and/or IgA. Specific serum antibodies. Recent or concomitant EM.
• G. Stanek et al., Wien Klin Wochenschr (1996)108:741-7	<ul style="list-style-type: none"> • Clinique typique se développant dans les semaines à mois après la piqûre de tique (sérologie indiquée) • et un index LCR/sérum diagnostique = formation d'anticorps intrathécaux • et une pléiocytose lymphocytaire dans le LCR. En cas de doute d'autres diagnostics doivent être évoqués (Définition de cas) 				<i>Neuroborréliose tardive</i> : Encéphalite persistante, encéphalomyélite, méningo-encéphalite, radiculonévrite. Des mois jusqu'à de nombreuses années après l'infection, le plus souvent deux à trois ans après la piqûre de tique Sérologie indiquée dans le sérum et le LCR (sensibilité 99%). Mise en évidence de la formation d'anticorps intra- thécaux spécifiques obligatoire
F. Blanc et al., Neurology (2007) 69;953-958	<ul style="list-style-type: none"> • typical meningoradiculitis (spinal and/or cranial meningoradiculitis) • and/or the disappearance of neurologic signs after ceftriaxone treatment (2 g a day for almost 2 weeks) • and the presence of <i>B burgdorferi</i> antibodies in the CSF 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>B burgdorferi</i> antibodies in the CSF • and no other neurologic disease that could account for the clinical signs • and no response to ceftriaxone 			



<ul style="list-style-type: none"> • CDC, Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) Recomm Rep (1997) 46:1-55 	<ul style="list-style-type: none"> • Clinique typique se développant dans les semaines à mois après la piqûre de tique (sérologie indiquée) • et un index LCR/sérum diagnostique = formation d'anticorps intrathécaux • et une pléiocytose lymphocytaire dans le LCR. En cas de doute d'autres diagnostics doivent être évoqués (Définition de cas) 				<p><i>Neuroborréliose tardive</i> : Encéphalite persistante, encéphalomyélite, méningo-encéphalite, radiculonévrite. Des mois jusqu'à de nombreuses années après l'infection, le plus souvent deux à trois ans après la piqûre de tique Sérologie indiquée dans le sérum et le LCR (sensibilité 99%). Mise en évidence de la formation d'anticorps intra- thécaux spécifiques obligatoire</p>
<p>Djukic M. et al., J Neurol (2012) 259:630–636</p>	<ul style="list-style-type: none"> • typical clinical symptoms • and pleocytosis in the CSF • and positive serum tests for Borrelia-specific IgG or IgM • and intrathecal synthesis of specific anti-Borrelia antibodies (if AI <1,5 = probable) 	<ul style="list-style-type: none"> • typical clinical symptoms • and pleocytosis in the CSF • and positive serum tests for Borrelia-specific IgG or IgM 			
<p>Mygland A^o. et al., European Journal of Neurology (2010) 17: 8–16</p>	<ul style="list-style-type: none"> • neurological symptoms suggestive of LNB (with other causes excluded) • and CSF pleocytosis • and Bb specific antibodies in CSF (produced intrathecally) 	<p>Two out of these three criteria are fulfilled. If criterion III is lacking; after a duration of 6 weeks, there has to be found Bb-specific antibodies in the serum.</p>			<p>These criteria apply to all subclasses of LNB except for late LNB with polyneuropathy where the following should be fulfilled for definite diagnosis: (I) Peripheral neuropathy (II) Clinical diagnosis of chronic atrophying acrodermatitis (ACA) (III) Bb-Specific antibodies in serum</p>



<p>Prasad A. et al., Postgrad Med J. (1999) (889):650-6</p>	<ul style="list-style-type: none"> • history of exposure to appropriate ticks in an area endemic for Lyme disease • and a compatible neurologic abnormality without other cause • and at least one of the following: <ul style="list-style-type: none"> • history of well-documented EM • history or presence of lymphocytoma or ACA • seroconversion or four-fold rise in titer of anti-Bb antibodies in paired serum specimens • intrathecal CSF anti-Bb antibody production • other organ system involvement typical of Lyme disease with raised titers of specific serum antibody <ul style="list-style-type: none"> • culture, histologic or PCR proof of presence of Bb 	<ul style="list-style-type: none"> • compatible neurologic abnormality without other cause • and positive Ab to Bb in the serum with no demonstrable rise in the antibodies • and/or tick bite • and/or travel or residence in an endemic area 			
<ul style="list-style-type: none"> • Tjasa Cerar. et al., Journal of Clinical Microbiology (2008) 46:3375–3379 • Tjasa Cerar. et al., Clin Vaccine Immunol (2010) 17:645-650 	<ul style="list-style-type: none"> • erythema migrans within 4 months before the appearance of neurological symptoms and signs, including radiculoneuritis and/or peripheral facial palsy • and pleocytosis 			<ul style="list-style-type: none"> • erythema migrans within 4 months before the appearance of neurological symptoms • and no pleocytosis 	
<p>Coyle P. et al., Neurology (1995) 45:2010-2015</p>	<p><i>CDC criteria</i> (voir ci-dessus : CDC, Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) Recomm Rep (1997) 46:1-55)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • CDC criteria not fulfilled but based on suggestive history • and definite exposure • and lack of alternative diagnoses 			



<p>Oschmann P. et al., J Neurol. (1998) 245:262-72</p>	<p>I) • Neurological syndrome of unknown origin • CSF cell count > 4/μl • Specific intrathecal <i>Borrelia burgdorferi</i> antibody synthesis II) • Spinal and/or cranial radiculitis (Bannwarth syndrome) • CSF cell count > 50/μl, total protein > 0.5 g/l and intrathecal Ig synthesis • Positive <i>Borrelia burgdorferi</i> serology (ELISA, IFA, immunoblot) III) • ECM or ACA • Onset of peripheral nervous system disease and physician documented dermatoborreliosis in the previous 2 months • Positive <i>Borrelia burgdorferi</i> serology (ELISA, IFA, immunoblot) (trois définitions de cas)</p>				<p>To be eligible for the study, a patient was required to fulfil at least one of the three case definitions</p>
<p>A. J. Henningson, Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2014) 33:797–803</p>	<p><i>European criteria</i> (voir ci-dessus : G. Stanek et al., Clin Microbiol Infect (2011) 17: 69–79)</p>		<ul style="list-style-type: none"> • CSF pleocytosis • and a recent onset of their symptoms at presentation (2 days-3 weeks) • and positive serology in serum • and negative anti-<i>Borrelia</i> specific antibody index 		

Méthodologie

Patients

Dans cette étude rétrospective, nous avons sélectionné parmi tous les patients entre avril 2012 et mai 2014 de tous les services du CHUV, ceux qui ont été testé pour une sérologie *Borrelia* dans le sérum et le LCR et pour lesquels l'index de synthèse intrathécale a été calculé dans le laboratoire de l'IMU (CHUV). Parmi ceux-ci, 32 patients ont été choisis en fonction du résultat de l'ISI. Les 11 patients ayant un ISI supérieur à 2 ont été inclus, ainsi que les 7 patients les plus récents avec un dossier disponible avec un ISI entre 0,6 et 2 et 14 patients les plus récents avec un dossier disponible avec un ISI de $< 0,6$. Nous avons voulu en effet maximiser la taille de l'échantillon de patients avec un ISI positif. Toutes les données cliniques et paracliniques ont été récupérées sur leurs dossiers électroniques via SOARIAN ou par contact avec leur médecin ou institution extérieure traitante.

Parmi les références du tableau 1, nous avons sélectionné deux articles : celui des recommandations européennes du diagnostic de neuroborréliose (11) afin de les comparer aux patients diagnostiqués d'une neuroborréliose dans notre étude par les cliniciens en charge, à savoir : 1) chez l'adulte, principalement une méningo-radculite, méningite et rarement une encéphalite, myélite ; très rarement une vasculite cérébrale. Chez les enfants principalement une méningite et une paralysie faciale périphérique : et 2) une pléioytose du LCR, et 3) une démonstration de synthèse intrathécale d'anticorps spécifiques. La deuxième série de critères était utilisée dans l'étude de F. Blanc et al. concernant l'utilité diagnostique de l'ISI (16) : une neuroborréliose *certaine* est définie par 1) une présentation clinique typique (méningo-radculite spinale et/ou radiale) et/ou un disparition des signes après traitement de ceftriaxone et 2) des anticorps anti-*Borrelia* positifs dans le LCR. Une neuroborréliose *possible* étant définie par 1) une présence d'anticorps anti-*Borrelia* positifs dans le LCR et 2) aucun autre diagnostic alternatif ne pouvant expliquer les signes cliniques et 3) une absence de réponse au traitement antibiotique. L'absence de neuroborréliose étant définie par 1) des anticorps anti-*Borrelia* positifs dans le LCR et 2) un diagnostic final autre expliquant les signes cliniques.

Présentation clinique

Nous avons relevé dans l'anamnèse s'il y avait eu une histoire d'érythème migrant, de morsure de tique, ainsi que la durée des symptômes jusqu'à la ponction lombaire, et s'il y avait cliniquement des signes d'arthrite et/ou d'atteinte cardiaque durant les manifestations neurologiques. Pour la présentation clinique, nous avons classifié les présentations des signes et symptôme en plusieurs catégories anatomiques, les unes pouvant être combinées avec les autres : *atteinte de nerfs crâniens, atteinte méningée, atteinte du système nerveux périphérique spinal, atteinte centrale focale, atteinte centrale diffuse (encéphalopathie), atteinte des fonctions corticales et atteinte vasculaire*. Précisons ici que par le manque d'informations cliniques sur certains patients, nous laissons entendre que les « atteintes » ne sont pas toujours objectivées par la clinique, mais sont suspectées. Le terme d'atteinte est donc considéré au sens large et également pour les symptômes subjectifs. En effet une diplopie avec une parésie du regard d'un côté, par exemple est décrite comme une atteinte de nerf crânien, mais pourrait également être une atteinte de la jonction neuromusculaire ou une atteinte du muscle, auquel cas ce ne serait plus une atteinte d'un nerf crânien à proprement dit. Pour finir, une réponse clinique au traitement antibiotique a été évaluée comme *complète, partielle* (défini par une disparition incomplète de symptômes/signes initiaux avant le traitement antibiotique), *aucune* ou *traitement non effectué* parce que la suspicion de neuroborréliose était très faible (11).

Tests de laboratoire

Des prélèvements de sérum et de LCR ont été effectués chez tous les patients. Nous avons récolté les données concernant le compte leucocytaire (pathologique à > 4 cellules/microlitre), le lactate (norme entre 1,3 et 2,6 mmol/L), le glucose (mmol/L), les protéines (< 400 mg/l), le quotient d'albumine (albumine LCR/albumine sérum, pathologique à $> 8 \times 10^{-3}$, et démontrant la rupture de la barrière hémato-encéphalique), la comparaison des bandes oligoclonales dans le sérum et le LCR, ainsi et la culture et/ou la PCR pour *B. burgdorferi*.

Le dosage des anticorps a été effectué au laboratoire de l'IMU du CHUV par la technique "enzyme-linked immunosorbent assay" (ELISA) pour les IgM et les IgG du sérum (VIDAS® Lyme IgM (cut off de la zone grise : 0,2 à 0,32 et VIDAS® Lyme IgG, cut off : 0.2) et du

LCR (norme $<0,2$). Un test de confirmation par Western Blot (test in house) dans le sérum pour IgM et IgG à Sion, puis par le kit Optiplex Borrelia IgG and IgM (Diamex GMBH) à partir de novembre 2014 était systématiquement dans le sérum, mais n'était généralement pas effectué dans le LCR.

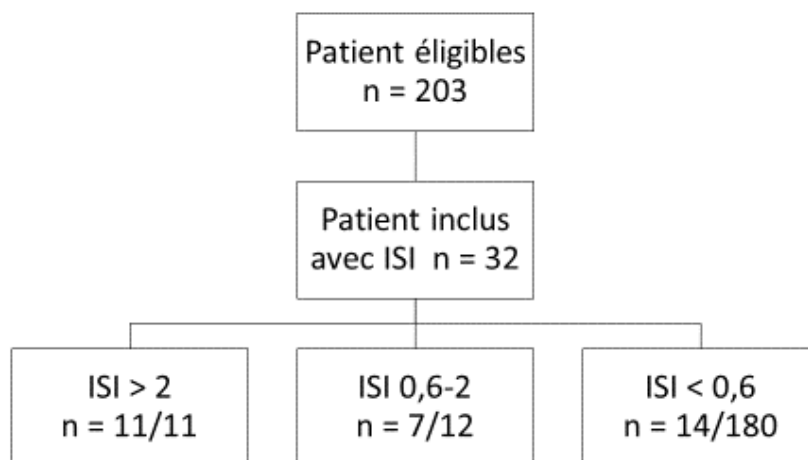
Le calcul de l'index de synthèse intrathécale spécifique pour les IgG (voir introduction), mesurées par le kit VIDAS® Lyme IgG (CHUV) (18) nécessitait un dosage de l'albumine du sérum et du LCR dans le laboratoire de neurologie, et sa valeur est considérée pathologique lorsqu'elle est supérieure à 2.

Définition du traitement : Les patients pour qui une neuroborréliose était suspectée ont bénéficié d'un traitement de ceftriaxone. La durée du traitement pouvait être variable, mais pas en dessous de 10 jours.

Résultats

Entre 2012 et 2014, 203 patients ont eu un ISI déterminé au laboratoire de sérologie. Parmi ceux-ci, tous les patients qui ont eu un $ISI > 2$ ont été enrôlés. Parmi ceux ($n=12$) avec un ISI indéterminé (0.6-2), les 7 plus récents ont été enrôlés et parmi ceux avec un ISI négatif (<0.6 ou incalculable en raison d'un index VIDAS IgG = 0 dans le LCR, $n=180$), les 14 plus récents, également en disposition d'un dossier complet, ont été enrôlés. Ces trois groupes de patients font l'objet d'une comparaison afin de déterminer si cette classification identifie des groupes différents concernant les caractéristiques cliniques et paracliniques connues pour être discriminantes quant à la probabilité d'une neuroborréliose.

Tableau 2. Nombre de patients inclus dans l'étude pour une demande de calcul de l'ISI, après sélection d'une trentaine de patients, repartis selon un index positif (>2), indéterminé (0,6-2) et négatif (<2).



Caractéristiques des patients avec index de synthèse intrathécale positif

Entre 2012 et 2014, on a observé des ISI positifs (supérieur à 2), chez 11 patients. Parmi ceux-ci, une anamnèse positive pour une morsure de tique était présente chez 7 patients et un érythème migrant était rapporté chez 2 patients. Concernant les manifestations cliniques, nous avons décidé de prendre les atteintes séparément et non de manière syndromique, pour permettre la possibilité de calculer les proportions des différentes atteintes sus-mentionnées parmi les 11 patients (cf. méthodologie et figure 1), les atteintes combinées étant également mentionnées. Il y avait une majorité d'atteintes méningées (clinique et/ou biologique) avec 6 patients. Quatre patients avaient des atteintes de nerfs crâniens, 2 avec atteinte centrale focale, 2 avec atteinte centrale diffuse (encéphalopathie), ainsi que 2 avec atteinte du système nerveux périphérique. Deux patients présentaient des atteintes cognitives et 1 patient une atteinte vasculaire (cf. figure 1). Les différentes atteintes combinées étaient présentes chez 8 patients : atteinte des nerfs crâniens et méningée (n=1), atteinte de nerfs crâniens et SNP (n=1), atteinte de nerfs crâniens, SNP et méningée (n=1), atteinte vasculaire et méningée (n=1), atteinte des fonctions cognitives, atteinte méningée, atteinte centrale focale et diffuse (n=1), atteinte des fonctions cognitives et SNP (n=1), atteinte centrale focale, diffuse et méningée (n=1).

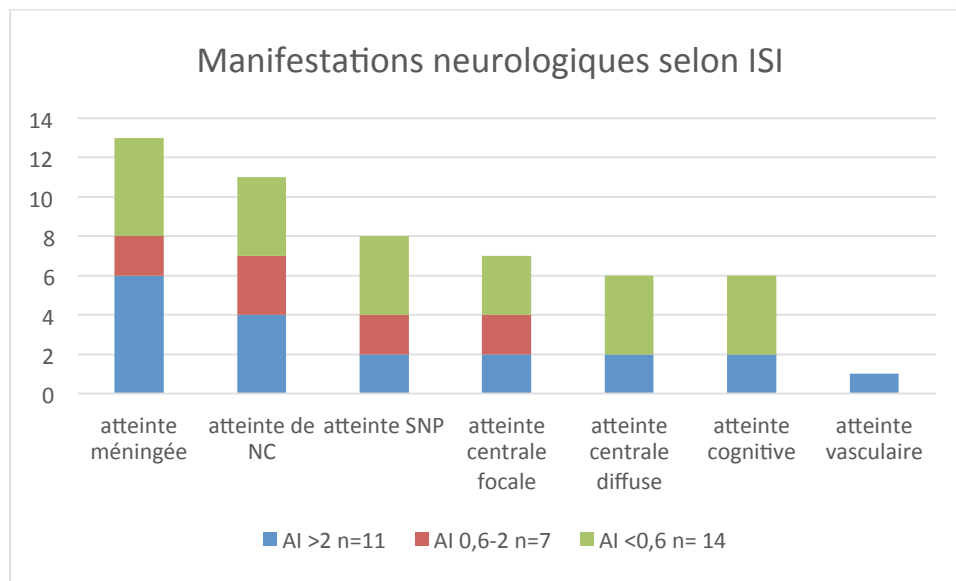


Figure 1. Relation entre l'index de synthèse intrathécale et les manifestations cliniques neurologiques. AI = Antibody Index. La distribution des différentes manifestations cliniques en fonction de l'ISI n'est pas significative ($p = 0,8180$), Chi square test.

Aucun patient n'a présenté de manifestations articulaires et/ou un trouble de conduction associé. Le temps moyen des symptômes jusqu'à la ponction lombaire était de moins de 6 semaines pour la moitié des patients. Tous les cas avaient une durée des symptômes de moins de 6 mois. La durée moyenne des symptômes étaient de 66 jours (médiane = 30,5 jours, intervalle = 1-180 jours) Les modifications du LCR comportaient une pléiocytose dans seulement la moitié de cas (n=4), une protéinorachie majoritairement présente mais modérée, (médiane = 562 mg/l, intervalle = 269-3350 mg/l) (n=8), et un quotient d'albumine pathologique dans la moitié des cas (n=5), démontrant la rupture de la barrière hémato-encéphalique.

Le pattern des bandes oligoclonales était positif dans le LCR et négatif dans le sérum dans la majorité des cas (n=6) (cf. figure 2). Le reste des paramètres comporte une glucorachie normale, un taux de lactates la plupart du temps normal voire légèrement augmenté et les 3 PCR sont revenues négatives chez les 3 patients testés. Aucune culture pour *Borrelia burgdorferi* n'a été demandée. Huit patients ont eu un test de confirmation dans le sérum avec 6 patients positifs par la technique de Western Blot et deux par le dosage des anticorps anti-VLSE.

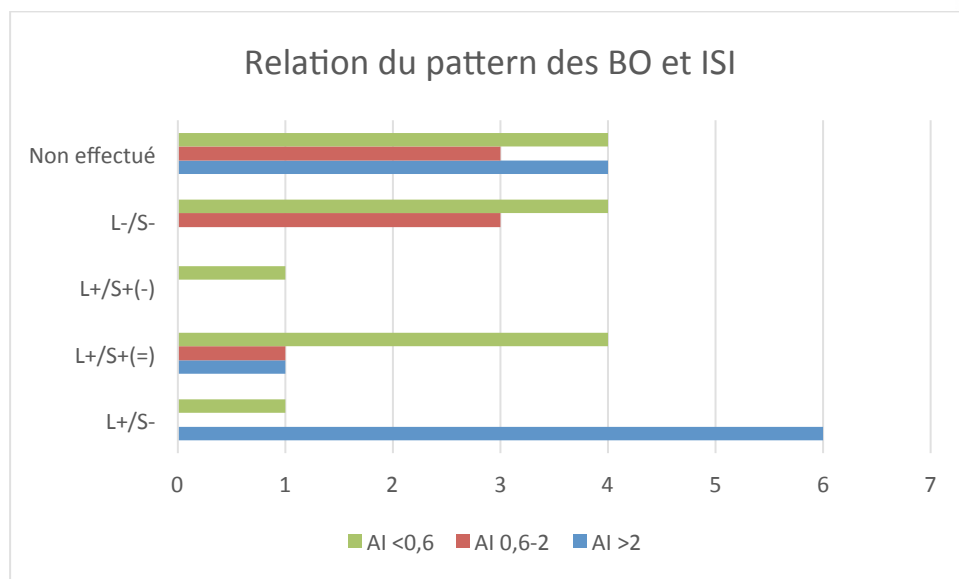


Figure 2. Proportion des différents patterns des bandes oligoclonales (BO) dans le LCR parmi chaque groupe de patients avec un ISI positif, indéterminé ou négatif. AI = Antibody Index, L=liquide céphalorachidien, S=sérum. L+/S+(=) = même pattern oligoclonal dans le LCR et le sérum, L+/S+(-) = les bandes oligoclonales prédominent dans le LCR. Les pattern de bandes oligoclonales avec bandes propres au LCR (L+S- et L+/S+(-)) étaient significativement associées aux cas avec un ISI>2 (p = 0,0196)

Parmi les 11 patients, 10 avaient reçu des cliniciens en charge un diagnostic final de neuroborréliose et 1 avait une suspicion d'« encéphalite infectieuse » (cf. figure 3). Ce dernier étant considéré dans la catégorie des diagnostics incertains et alternes à une neuroborréliose. La réponse clinique au traitement était partielle chez 5 patients et complète chez 5 patients également.

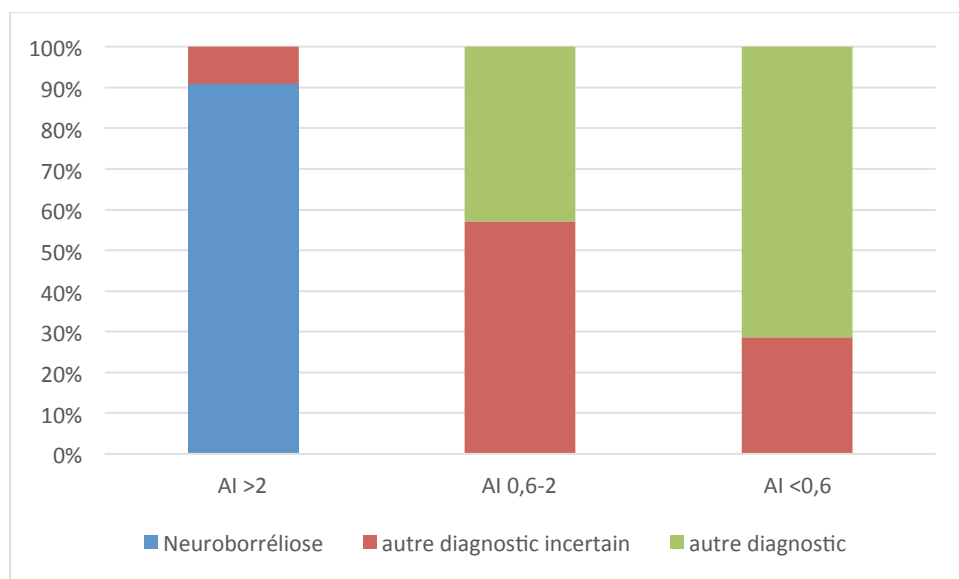


Figure 3. Relation évidente entre la positivité de l'index de synthèse intrathéciale et le diagnostic final ! AI = Antibody Index

Caractéristiques des patients avec index de synthèse intrathécale indéterminé

Concernant les 7 patients avec un index entre 0,6 et 2, une anamnèse positive pour une morsure de tique était présente chez 3 patients et un seul cas d'érythème migrant était rapporté. Concernant l'expression clinique, trois patients avaient une atteinte de nerfs crâniens, 2 avec atteinte méningée, 2 avec atteinte centrale focale, 2 avec atteinte du système nerveux périphérique et aucun n'avait présenté de manifestations centrales diffuses (encéphalopathie) ni d'atteintes cognitives ou vasculaires (cf. figure 1). Des atteintes combinées étaient présentes pour 2 patients (atteinte de nerfs crâniens et méningé (n=1), atteinte centrale focale et SNP (n=1)). (Aucun n'avait présenté de manifestations extra-neurologiques. Quatre patients avaient une durée des symptômes inférieure à 6 semaines, avec une durée moyenne des symptômes de 334 jours (médiane = 30 jours, intervalle = 27-1460 jours). Une pléiocytose du LCR était présente chez 2 patients, une protéinorachie chez 3 patients (médiane = 436 mg/l, intervalle = 342-898 mg/l) et une rupture de la BHE chez 4 patients. Le quotient d'albumine est revenu pathologique chez 4 patients. Le pattern des bandes oligoclonales était négatif dans le LCR et négatif dans le sérum pour les 3 sur 4 patients testés, et 1 patient avait des bandes oligoclonales positives dans le sérum et le LCR (cf. figure 2). Le glucose et le lactate dans le LCR était majoritairement normaux, et aucune culture ni PCR n'a été réalisée. Les patients avaient tous des IgG positives contre *Borrelia* dans le sérum et ont tous eu un test spécifique de confirmation par immunoblot qui s'est avéré positif chez 6 patients sur 7. Aucun de ces patients n'a eu de diagnostic final de neuroborréliose, mais plus de la moitié ont fini avec un autre diagnostic « incertain » (« probable », « suspicion de », « d'origine indéterminée »): multinévrite crânienne de possible étiologie inflammatoire (n=1), polyneuropathie sensitivo-motrice à prédominance sensitive et démyélinisant d'origine indéterminée (n=1), probable atrophie multisystémique de type P avec syndrome akinéto-rigide à prédominance droite (n=1) et suspicion de candidose invasive à point de départ urinaire (n=1). Les autres diagnostics étaient une mononévrite crânienne sur réactivation de VZV (n=1), vertiges paroxystiques positionnels bénins du canal sémi-circulaire postérieur gauche (n=1) et une sclérose latérale amyotrophique (n=1) (cf. fig. 3). Un traitement a été initié chez 2 patients, suite auquel un patient a eu une réponse clinique partielle et un autre aucune réponse, pour des diagnostics de

polyneuropathie sensitivo-motrice à prédominance sensitive et démyélinisant d'origine indéterminée et de sclérose latérale amyotrophique, respectivement.

Caractéristiques des patients avec index de synthèse intrathécale négatif

Parmi les 14 patients avec un ISI de moins de 0,6, un antécédent de morsure de tique et un érythème chronique migrant étaient rapportés par 2 et 3 patients, respectivement. Le nombre de patients pour chacune des différentes manifestations clinique est relativement équilibré (cf. fig.1). Quatre patients ont présenté une atteinte des nerfs crâniens, 5 une atteinte méningée, 4 une atteinte du système nerveux périphérique. Trois patients avaient une atteinte centrale focale, 4 une atteinte centrale diffuse et 4 une atteinte des fonctions cognitives. Aucun n'a présenté d'atteinte vasculaire. Les atteintes combinées étaient présentes chez 8 patients (atteinte du SNP et méningée (n=2), atteinte des nerfs crâniens et méningée (n=1), atteinte de nerfs crâniens et SNP (n=1), atteinte centrale focale et cognitive (n=1), atteinte centrale diffuse et cognitive (n=1), atteinte centrale focale et diffuse (n=1) et atteinte cognitive, centrale focale, diffuse et méningée (n=1)). Une seule manifestation extra-neurologique était décrite avec un érythème chronique migrant concomitant aux symptômes neurologiques. Le temps moyen de la durée des symptômes était d'environ 295 jours (médiane = 21 jours, intervalle = 1-3650 jours). Une pléiocytose du LCR était présente chez 3 patients, une protéinorachie chez 6 patients (médiane = 437 mg/l, intervalle = 271-2702 mg/l) et une rupture de la BHE chez 4 patients avec un quotient d'albumine pathologique. Concernant les bandes oligoclonales, un pattern de type « même pattern » ou négatif (dans le LCR et le sérum) étaient les formes prédominantes dans ce groupe de patients (cf. fig. 2). Le glucose et le lactate dans le LCR était majoritairement normaux, et aucune culture n'a été demandée. Une seule PCR a été effectuée, mais ne s'est pas positivée. Quatre patients avaient des IgG positifs dans le sérum contre *Borrelia* et parmi eux 3 immunoblots sont revenus positifs, le 4^{ème} n'avait que des taux d'IgG faiblement positifs détectés à l'ELISA dans le sérum. La plupart des patients avaient un diagnostic confirmé (n=10): sclérose en plaques forme poussée-rémission (n=1), neurosarcoïdose (n=1), encéphalopathie post anoxique (n=1), trouble dépressif sévère (n=1), état de mal épileptique focal à point de départ séquellaire (n=1), syndrome de Guillain Barré (n=2), céphalées hémicrâniennes avec troubles sensitifs d'origine fonctionnelle (n=1), état confusionnel d'origine multifactorielle (n=1) et une maladie

de Lyme avec érythème chronique migrant concomitant et donc probablement un autre problème neurologique ! (n=1). Les autres diagnostics probables étaient des vertiges, céphalées et hyperesthésies abdominales et de la cuisse d'origine indéterminée (n=1), une probable sclérose en plaques primairement progressive (n=1), syndrome de Claude-Bernard Horner d'origine indéterminée (n=1) et une parésie du nerf abducens bilatérale d'origine para-infectieuse probable (n=1) (cf. fig. 3). Un traitement a été initié chez 2 patients, dont 1 a eu une réponse clinique complète et 1 avec une réponse clinique partielle, pour des diagnostics de maladie de Lyme avec érythème migrant concomitant et une parésie du nerf *abducens* bilatérale d'origine para-infectieuse probable, respectivement.

Relation entre l'ISI et deux définitions cliniques

Nous avons sélectionnés les critères de diagnostic de deux études pour comparer rétrospectivement les proportions des patients de notre étude pour qui une neuroborréliose serait certaine, possible ou improbable selon les différents critères utilisés (cf. figure 4). Ceci afin d'évaluer la performance de l'ISI dans le diagnostic de la neuroborréliose, selon ces critères.

Pour la première étude (figure 4, A.), 17 patients ont été exclus, car les cas contrôles dans cette dernière devaient avoir des anticorps spécifiques anti-*Borrelia* positifs dans le LCR et 17 des patients de notre étude ne possédaient pas ces anticorps. A noter que l'ISI ne faisait pas partie des critères diagnostiques, contrairement à la deuxième étude. Les 15 patients restant sont classés selon les critères de l'étude. Onze patients sur 15 avaient une neuroborréliose certaine et parmi ceux-ci, tous avaient un ISI supérieur à 2. Un seul patient a été catégorisé comme une neuroborréliose possible et l'ISI était indéterminé. Trois patients n'avaient pas de neuroborréliose, dont 2 et 1 avec un ISI indéterminé et négatif, respectivement.

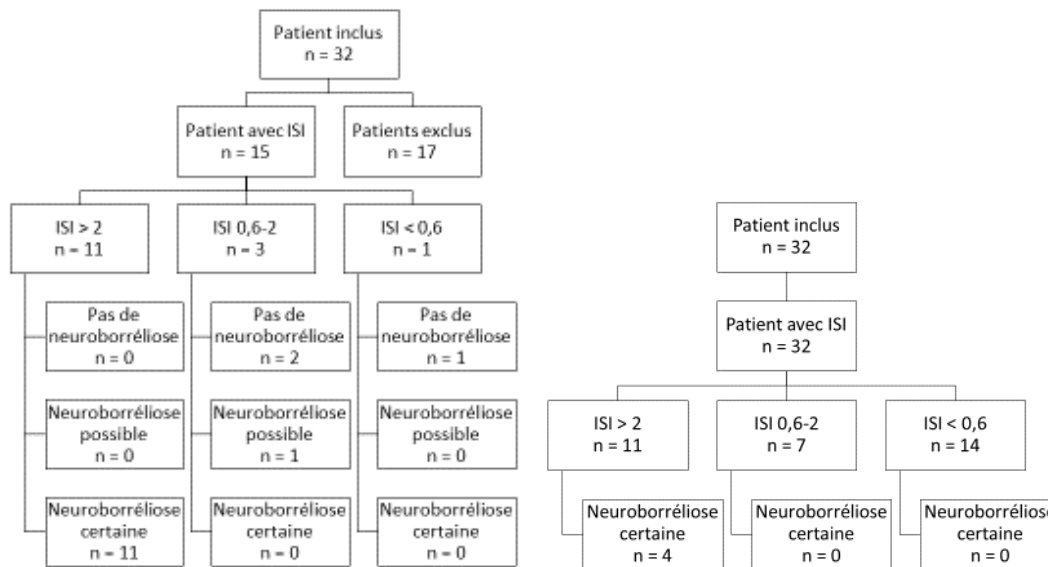


Figure 4. Probabilité du diagnostic de neuroborreliose chez les différents groupes d'index de synthèse intrathécale selon deux définitions de critères diagnostiques. A. (gauche) critères de neuroborreliose selon l'article de F. Blanc et al., *Neurology* (2007) 69:953-958. Une neuroborreliose certaine est définie par une présentation clinique typique (méningo-radiculite spinale et/ou radiale) et/ou un disparition des signes après traitement de ceftriaxone et des anticorps anti-Borrelia positifs dans le LCR. Une neuroborreliose possible étant définie par une présence d'anticorps anti-Borrelia positifs dans le LCR et aucun autre diagnostic alternatif ne pouvant expliquer les signes cliniques et une absence de réponse au traitement antibiotique. L'absence de neuroborreliose étant définie par des anticorps anti-Borrelia positifs dans le LCR et un diagnostic final autre expliquant les signes cliniques. Les patients n'ayant pas d'anticorps anti-Borrelia dans le LCR sont donc exclus par ces critères. B. (droite) critères de neuroborreliose selon G. Stanek et al., *Clin Microbiol Infect* (2011) 17: 69–79 (cf. méthodologie). Une neuroborreliose selon la définition correspond aux 3/3 critères remplis.

Concernant la deuxième étude (figure 4, B.), nous avons inclus tous les patients. Les critères de cette étude sont les recommandations européennes du diagnostic de neuroborreliose (11). Les catégories de neuroborreliose possible et improbable n'existent pas dans cette définition, qui ne comprend qu'une catégorie « neuroborreliose » requérant les trois critères diagnostiques. En prenant cette définition de cas, quatre patients sur 32 ont été catégorisés comme « neuroborreliose » et ces derniers avaient tous un ISI positif.

Discussion

Dans cette étude, nous avons comparé différents facteurs cliniques et paracliniques en fonction de l'index de synthèse intrathécale (négatif, douteux, et positif). Nous avons également essayé d'évaluer la performance diagnostique d'un ISI positif. Parmi le groupe avec ISI supérieur à 2, un seul patient a présenté une atteinte méningée isolée. Cette dernière

est en effet rarement isolée dans la neuroborréliose (12). A première vue, la majorité des patients avec ISI positif avaient une méningite clinique et/ou biologique associée à une atteinte surtout des nerfs crâniens ou d'autres manifestations, comparées aux ISI inférieurs à 2 où la distribution des manifestations était plus homogène. Cependant, l'association des différentes manifestations cliniques en fonction de l'ISI n'était pas significative ($p = 0,8180$), possiblement en raison de la taille insuffisante de l'étude. A noter que les atteintes centrales focales, diffuses, cognitives et/ou atteintes vasculaires sont des manifestations rares de la maladie et, dans notre groupe de patients, y constituent une part non négligeable. Cette observation pourrait suggérer soit que nous avons un case mix constitué de patients avec neuroborrélioses de présentation souvent atypique, soit que l'ISI soit moins spécifique de la neuroborréliose que rapporté dans la littérature, ou enfin qu'une proportion de patients présentent des pathologies mixtes de neuroborréliose et d'autres maladies neurologiques, ce qui paraît a priori peu vraisemblable. Finalement, on peut se demander si en tant que centre tertiaire, notre groupe de patient est enrichi en patients présentant des problèmes complexes. Une morsure de tique et un érythème migrant étaient rapportés dans environ 60% et 20%, respectivement, ce qui correspond bien avec les données de la littérature (2,3). Ils étaient cependant plus fréquemment rapportés que dans les autres groupes.

Parmi tous les patients, aucun n'a présenté de manifestations extra-neurologiques telles que des atteintes articulaires et/ou cardiaques (BAV, myocardite) concomitantes, ces dernières étant présentes chez certains patients, mais sans relation temporelle et causale avec une neuroborréliose. En effet, les atteintes extra neurologiques sont peu fréquentes : la dermatoborréliose restant prédominante (12). Il est donc difficile d'utiliser les autres manifestations cliniques de la maladie de Lyme pour supporter un diagnostic de neuroborréliose.

La durée des symptômes était autour de 8 semaines pour la plupart des patients avec un ISI >2 , mais aucun des patients n'a excédé 6 mois de symptômes, ce qui correspond à des neuroborrélioses aigües selon la limite fixée à 6 mois, bien que cette limite soit arbitraire.

La pléiocytose est selon la littérature une anomalie fréquemment rencontrée dans la neuroborréliose et bien qu'elle ne soit pas spécifique à cette maladie, elle constitue un bon indice dans un tableau clinique compatible (Voir tableau 1). Dans notre étude, six patients avec un ISI supérieur à 2 (55%) n'avaient pas de pléiocytose dans le LCR. Cette normalité des

cellules est réputée exceptionnellement rencontrée dans la neuroborréliose en Europe et se retrouve plus fréquemment sur le continent américain et/ou en cas de phase très précoce de la maladie, d'immunosuppression, chez les enfants avec une paralysie faciale isolée et/ou dans les rares cas de neuroborrélioses causées par *B. azfelli* (5,14,3). Parmi les patients avec ISI compris entre 0.6 et 2, cette pléiocytose était encore moins fréquente.

L'hyperprotéïnorachie, bien qu'étant non spécifique, était quasi systématiquement présente chez les patients avec ISI positif, comparé aux autres groupes. La rupture de la barrière était présente chez 5/11 patients (45%), démontrée par un calcul du quotient d'albumine. Elle est réputée être fréquemment rencontrée dans les cas de neuroborréliose. Un quotient d'albumine pathologique était associé à une pléiocytose du LCR parmi les patients avec ISI>2 (cf. figure 5). Les bandes oligoclonales différentes dans le LCR et le sérum, lorsqu'elles étaient demandées, étaient associées à un ISI supérieur à 2 de manière significative ($p = 0,0196$) et un pattern de type L+/S- était plus fréquemment rencontré chez ces patients avec un ISI positif, démontrant une synthèse intrathécale d'immunoglobuline (cf. fig.2). Dans les autres groupes, ce pattern était beaucoup moins fréquemment retrouvé et d'autres patterns étaient présents suggérant d'autres diagnostics.

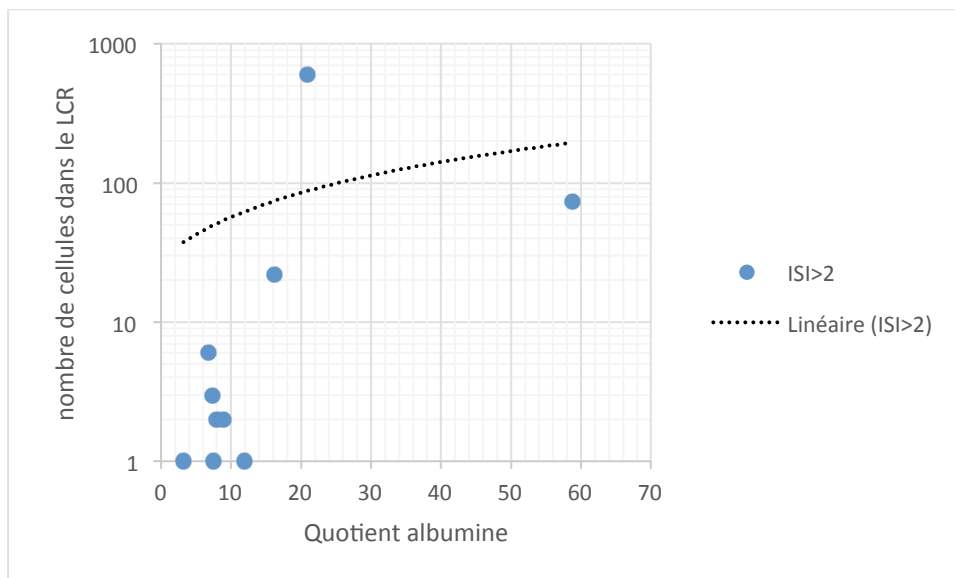


Figure 5. Relation entre la cellularité du LCR et démonstration de rupture de la BHE chez les patients avec un ISI supérieur à 2 (n=11). Axe vertical (échelle logarithmique) : nombre de cellules dans le LCR / mm³. Axe horizontal : quotient d'albumine x 10⁻³. R²=0,0609.

Le glucose était normal chez tous les patients avec un ISI >2 hormis 1 patient chez qui une origine bactérienne était suspectée (cf. lire ci-dessous). Les lactates, bien que généralement normaux dans la neuroborréliose, étaient augmentés chez 3 patients. Cette augmentation est rarement rencontrée dans la maladie, mais se retrouve surtout dans les atteintes méningées. En effet, cette dernière était présente chez ces 3 patients. Parmi le groupe avec un ISI entre 0,6 et 2, un patient avait des lactates élevés dans le LCR et présentait une atteinte méningée. Chez les patients avec ISI inférieur à 2, aucun des patients ayant des lactates élevés n'avaient d'atteinte méningée. De plus le diagnostic différentiel avec une neurotuberculose se pose, mais il est en général supérieur à 3,5 mmol/l (5).

La culture n'a été demandée pour aucun des patients. Parmi tous les patients, les 3 PCR demandées (2 patients avec un ISI supérieur à 2 et 1 avec ISI inférieur à 0,6) pour *B. burgdorferi* *sensu lato* sont toutes revenues négatives. Malgré une spécificité élevée de ces méthodes, elles restent d'une faible sensibilité dans le diagnostic de la neuroborréliose.

Un ISI supérieur à 2 était associé à un diagnostic de sortie de neuroborréliose dans 91% des cas (cf. fig. 2). En effet, un seul cas avec un ISI de 7,1 avait une suspicion d'encéphalite infectieuse bactérienne, mais non due à *Borrelia*, au vu de la présentation très aiguë (1 jour), de l'hypoglycorrachie (0,8mmol/l), des lactates à 4,8mmol/l, une pléïocytose à prédominance de neutrophiles, ainsi que l'atteinte sévère généralisée du SNC. Il est intéressant de voir qu'il ne s'agit pas d'un diagnostic « certain » et plusieurs arguments ne nous permettent pas d'écarter totalement une neuroborréliose. L'ISI positif pourrait être dû à des réactions d'anticorps non spécifiques, bien qu'il soit aussi possible que ce soit tout de même une neuroborréliose. Des faux positifs de l'ISI peuvent aussi arriver dans les infections bactériennes du système nerveux central et sont liés à la production d'anticorps contre un antigène commun à plusieurs bactéries, comme *Treponema pallidum*, voire mycobactéries ou encore méningocoque (21), et dans ces cas c'est surtout la clinique et le « pattern » du LCR qui nous aide à distinguer ces différentes bactéries (13,16,17).

Dans notre étude, l'ISI tendait à diminuer en fonction de la durée des symptômes (cf. figure 6), contrairement à une étude s'intéressant à la réponse humorale dans le temps (8). Cependant, selon d'autres études, la quantité d'immunoglobulines spécifiques contre *B. burgdorferi* (et donc l'ISI) pouvait varier indépendamment de la durée des symptômes (17), c'est pourquoi la présentation clinique et les paramètres du LCR doivent être pris en compte

témoignant d'une réaction aigüe ou chronique. Parmi nos patients, nous n'avons pas observé de corrélation entre la valeur de l'ISI et la pleïocytose.

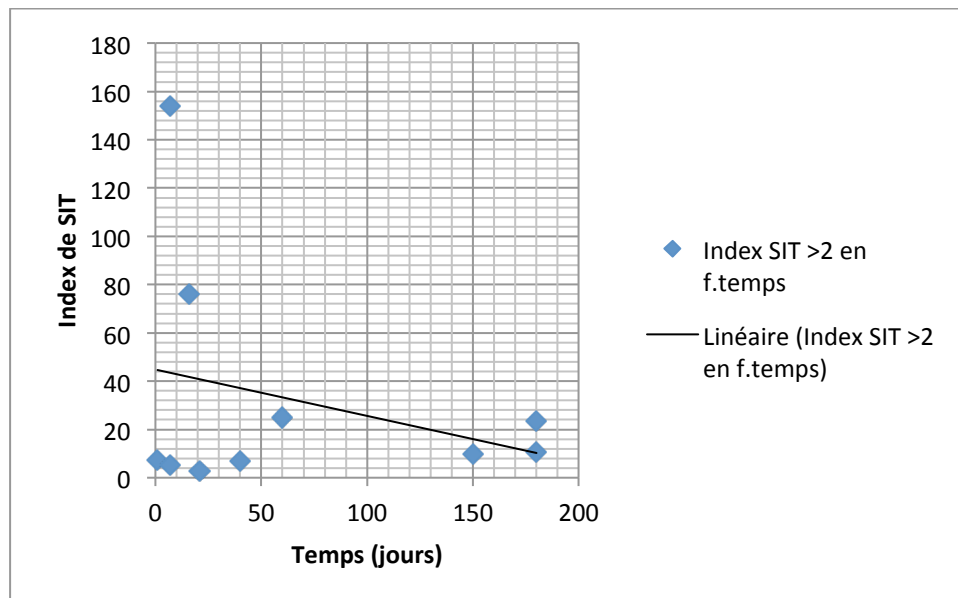


Figure 6. Relation entre la positivité de l'ISI et la durée des symptômes jusqu'à l'analyse du LCR, parmi les patients avec un ISI supérieur à 2. SIT = synthèse intrathécale. $R^2=0,0881$.

Parmi les 11 patients ayant une neuroborréliose, la réponse au traitement par ceftriaxone était complète, partielle, et indéterminée pour 5, 5 et 1 patients, respectivement. Cette proportion de réponse suboptimale peut paraître élevée. Il faut rappeler qu'il s'agit d'une maladie s'accompagnant de symptômes peu spécifiques, en partie subjectifs souvent de durée chronique, avec parfois une atteinte sévère initiale avec des séquelles neurologiques importantes. Plus rarement une superposition de deux maladies neurologiques concomitantes pourrait expliquer une réponse suboptimale. Selon l'article des guidelines européennes du diagnostic de neuroborréliose (3), il reste 12 % de séquelles neurologiques objectives à 12 mois de traitement et encore plus de séquelles subjectives (troubles de la concentration, mémoire, fatigue, myalgie, paresthésies, etc.). Au total, une rémission complète est observée dans 41% des cas après 4 mois et dans 50-70% après 12 mois, pour les symptômes subjectifs et objectifs. Au-delà d'une période de 6 mois de symptômes subjectifs et après un traitement bien conduit, un diagnostic de syndrome post Lyme peut être évoqué, mais une antibiothérapie dans ces cas-là n'a que très peu d'impact (3,16).

Chez les autres groupes de patients (ISI inférieur à 2), peu de traitements antibiotiques ont été initiés au vu des diagnostics suspectés. Cependant, pour certains diagnostics alternes incertains n'excluant pas une neuroborréliose cliniquement, un traitement antibiotique a été quelque fois initié avec une réponse clinique partielle fréquemment rencontrée (3/4 parmi les patients avec un ISI<2). Bien que la taille de notre collectif de patient ne soit pas assez grande, cette observation est compatible avec la majorité des auteurs qui proposent un traitement empirique dans un contexte clinique de neuroborréliose probable même avec des valeurs de laboratoires ne parlant pas entièrement pour une neuroborréliose. Ceci a déjà été proposé dans des cas de neuroborréliose probable avec un index de synthèse intrathécale négatif qui justifiait l'utilisation d'un traitement antibiotique empirique avec la réponse clinique comme meilleur argument diagnostique (7,14).

Enfin, la comparaison entre les différents critères des deux études démontre une importante différence quant au diagnostic final de neuroborréliose suivant les critères utilisés. En effet, l'étude de Blanc et al. démontrait une meilleure performance pour diagnostiquer les cas de neuroborréliose certaine et probable que les recommandations européennes, parmi nos patients. En effet, l'inclusion des cas de cette étude nécessitait la présence d'anticorps positifs dans le LCR, un critère de spécificité stringent, ce qui a éliminé 17 patients de notre étude, mais a permis un diagnostic de neuroborréliose certaine chez les 11 patients avec un ISI supérieur à 2. En revanche, en se basant strictement sur les critères des guidelines européennes, seulement 4 patients ont été diagnostiqués avec une neuroborréliose. La présence d'anticorps dans le LCR est un bon critère d'inclusion et serait surtout utile dans les zones endémiques en raison de la forte prévalence de sérologie positive contre *B. burgdorferi*, qui pourrait amener à des faux positifs de neuroborréliose lorsqu'une inflammation quelconque du SNC surviendrait. La comparaison de ces deux études montre à quel point il est difficile de définir des critères diagnostiques suffisamment sensibles et spécifiques en absence de gold standard de la maladie, tout en sachant que les présentations de neuroborrélioses parmi nos patients sont atypiques selon la littérature. Il ne serait pas étonnant de voir également d'autres disparités diagnostiques entre les différents critères des études dans le tableau 1 (cf. intro), compte tenu de la multitude de présentations atypiques de nos patients.

Conclusion

Le calcul de l'index de synthèse intrathécale est la méthode la plus utilisée actuellement dans le diagnostic de NB. Il est réputé un outil très sensible au-delà d'une durée de symptômes de 6 semaines. D'autres méthodes de détection existent mais restent peu sensibles et/ou spécifiques. Il est essentiel dans le diagnostic en Europe. Il est à rappeler que même en l'absence d'anticorps spécifique ou d'ISI négatif dans LCR, une neuroborréliose ne devrait pas être exclue dans un contexte clinique compatible et le jugement clinique prime pour l'initiation du traitement. La réponse au traitement reste difficilement évaluable au vue de la multitude de séquelles neurologiques surtout subjectives et aspécifiques, ainsi que de la difficulté de ces dernières à être quantifiées. Parmi tous les patients avec un ISI positif, la plupart avaient des protéines élevées dans le LCR et l'index positif corrélait bien avec la présence de bandes oligoclonales. La corrélation avec les manifestations cliniques n'était pas significative. La majorité des demandes de calcul de l'ISI dans notre collectif de patients éligibles sont revenues négatives (n=180) pour *B. burgdorferi*. Ceci était probablement dû surtout à des demandes de sérologies « en batterie » dans un contexte clinique peu compatible (fatigue, somnolence, troubles cognitifs peu spécifiques, etc.). Dans un nombre non négligeable de patients avec une démence ou des troubles cognitifs lentement progressifs (non typiques pour une neuroborréliose), une série d'examens est effectuée dans le but de rechercher des causes traitables et il n'est pas exceptionnel de se retrouver face à un index de synthèse intrathécale positif pour *B. burgdorferi*. Dans ces cas-ci un traitement est la plupart du temps débuté, pour traiter une éventuelle contribution au problème cognitif, et soigner une cause potentiellement traitable, même si l'impact thérapeutique est faible (14). En effet, les critères d'inclusion utilisés dans les différentes études pour une neuroborréliose sont pour la plupart basés sur une définition typique de la maladie et ne sont pas suffisamment représentatifs dans notre collectif de patients, ce qui reflète probablement la plus grande diversité de présentations dans la pratique clinique. Il serait intéressant de proposer des critères d'inclusions pour une future étude, avec par exemple des cas contrôles ayant une sérologie positive dans le sérum et une maladie du SNC bien connue avec rupture de la barrière. Cependant, mais en réalité il manque un gold standard pour définir un groupe de vraies neuroborrélioses pour valider l'ISI. Certains ont proposé la chemokine CXCL13 comme test diagnostique spécifique (96 %) de la maladie (19), mais d'autres ont infirmé cette idée car d'autres maladies pouvaient augmenter cette chemokine également (20). Bien que la

PCR ne soit pas suffisamment sensible, elle pourrait par sa spécificité constituer un gold standard diagnostique permettant de définir un sous-groupe de neuroborrélioses *bona fide*, ce qui justifierait l'utilisation plus fréquente de cette technique, au contraire de la pratique diagnostique actuelle. Néanmoins elle ne pourrait pas exclure une neuroborréliose, et il est probable qu'un groupe de neuroborréliose défini par PCR ne soit pas représentatif de l'ensemble des neuroborrélioses. Cependant, on pourrait élargir l'intérêt de cette approche dans la mesure où la sensibilité de la PCR est maximale durant les premières semaines de la maladie. Par conséquent, des études répétées plus tard dans le cours de la maladie pourraient bénéficier de la preuve initiale de l'étiologie, pour autant que cette approche soit jugée éthiquement acceptable, et que les patients consentent à une ou des ponctions lombaires itératives.

Bibliographie

1. Centers for Disease Control and Prevention. Lyme disease-United States, 2001-2002. MMWR Morb Mortal Wkly Rep (2004) 53:365
2. Prasad A., Sankar D. et al. Overdiagnosis and overtreatment of Lyme neuroborreliosis are preventable. Postgrad Med J (1999)75:650–656
3. A° Mygland et al. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. European Journal of Neurology (2010) 17:8–16
4. Jarius S. et al. Usefulness of antibody index assessment incerebrospinal fluid from patients negative for total-IgG oligoclonal bands. Fluids and Barriers of the CNS (2012) 9:14
5. Marija Djukic et al. Cerebrospinal fluid findings in adults with acute Lyme neuroborreliosis. J Neurol (2012) 259:630–636
6. Zbinden R. et Al. Comparison of Two Methods for Detecting Intrathecal Synthesis of Borrelia burgdorferi-Specific Antibodies and PCR for Diagnosis of Lyme Neuroborreliosis. Journal of Clinical Microbiology (1994) Vol. 32;p. 1795-1798
7. Vrethem M. et al. Clinical, diagnostic and immunological characteristics of patients with possible neuroborreliosis without intrathecal Ig-synthesis against Borrelia antigen in the cerebrospinal fluid. Neurology International (2011) Vol. 3;e2
8. Cerar T. et al. Humoral Immune Responses in Patients with Lyme Neuroborreliosis. Clinical ans Vaccine Immunology (2010) Vol. 17;p. 645–650
9. Baig S. et al. Anti-Borrelia burgdorferi Antibody Response over the Course of Lyme Neuroborreliosis. Infection and Immunity (1991) Vol. 59;p. 1050-1056
10. Ljøstad U. et al. Clinical usefulness of intrathecal antibody testing in acute Lyme neuroborreliosis. European Journal of Neurology (2007) 14:873–876
11. Stanek G. et al. Lyme borreliosis : Clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. Clin Microbiol Infect (2011) 17:69–79
12. Oschmann P. et al. Stages and syndromes of neuroborreliosis. J Neurol. (1998) 245:262-72
13. Henningsson A.J. et al. Laboratory diagnosis of Lyme neuroborreliosis: a comparison of three CSF anti-Borrelia antibody assays. Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2014) 33:797-803

14. Coyle P.K. et al. Detection of *Borrelia burgdorferi*-specific antigen in antibody-negative cerebrospinal fluid in neurologic Lyme disease. *Neurology* (1995) 45:2010-5
15. Pícha D. et al. Clinical comparison of immunoblot and antibody index for detection of intrathecal synthesis of specific antibodies in Lyme neuroborreliosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2000) 19:805-6
16. Blanc F. et al. Relevance of the antibody index to diagnose Lyme neuroborreliosis among seropositive patients. *Neurology* (2007) 69:953-8
17. Hayrettin T. et al. Relevance of cerebrospinal fluid variables for early diagnosis of neuroborreliosis. *Neurology* (1995) 45:1663-1670
18. Jespersen D. J. et al. Comparison of the *Borrelia* DotBlot G, MarDx, and VIDAS Enzyme Immunoassays for Detecting Immunoglobulin G Antibodies to *Borrelia burgdorferi* in Human Serum. *J Clin Microbiol* (2002) 40:4782-4784
19. Senel M. et al. The chemokine CXCL13 in acute neuroborreliosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. (2010) 81:929-33
20. Dersch R. et al. The chemokine CXCL13 is elevated in the cerebrospinal fluid of patients with neurosyphilis. *Fluids Barriers CNS* (2015) 15;12:12
21. Hansen K et al. Immunochemical characterization of and isolation of the gene for a *Borrelia burgdorferi* immunodominant 60-kilodalton antigen common to a wide range of bacteria. *Infect Immun*. (1988) 56:2047-53.