

Histoire de neuroborréliose: étude d'un cas

Dr SALOMÉ LEUZINGER^a, Pr BERNARD FAVRAT^a, Drs SERGE DE VALLIÈRE^{b,c}, TEUTA ZENJELAJ^a et JEAN-PIERRE PAVILLON^d

Rev Med Suisse 2020; 16: 1570-3

La neuroborréliose touche entre 10 et 15% des personnes infectées par *Borrelia burgdorferi*. Les symptômes sont très variés, ce qui peut parfois retarder le diagnostic. Celui-ci est posé en présence d'une clinique compatible et des examens de laboratoire, notamment une ponction lombaire montrant une pléocytose, une synthèse intrathécale d'anticorps contre *B. burgdorferi* et une augmentation de la chimiokine CXCL13. Nous présentons le cas d'un patient chez qui le diagnostic a mis du temps à être posé en lien avec des symptômes peu spécifiques et revoyons les dernières recommandations en termes de traitement de la neuroborréliose.

A story of neuroborreliosis: case report

Neuroborreliosis affects approximately 15% of people infected with *Borrelia burgdorferi*. The symptoms are very varied, which can sometimes delay the diagnosis. We can diagnose a neuroborreliosis in front of a compatible clinic and laboratory examinations, in particular a lumbar puncture showing a pleocytosis, an intrathecal synthesis of antibodies against *B. burgdorferi*, and an increased level of chemokine CXCL13. We present the case of a patient in whom the diagnosis was delayed in connection with non-specific symptoms and we review the latest recommendations in terms of treatment of neuroborreliosis.

INTRODUCTION

La maladie de Lyme, ou borréliose, est une maladie transmise par les tiques (*Ixodes ricinus*) infectées par des bactéries spirochètes *Borrelia burgdorferi sensu lato*, qui comprennent les espèces *Borrelia afzelii*, *Borrelia garinii* et *Borrelia burgdorferi sensu stricto*. En Europe, ce sont surtout *Borrelia afzelii* et *Borrelia garinii* qui prédominent, tandis qu'en Amérique du Nord, c'est *Borrelia burgdorferi sensu stricto* qui cause la plupart des cas de maladie de Lyme.¹⁻⁴

La peau est le site d'inoculation. Dans 80% des cas, entre 3 et 30 jours après la morsure de tique apparaît une rougeur cutanée connue sous le nom d'érythème migrant. On parle de maladie de Lyme de stade I (tableau 1), ou forme localisée précoce. Le stade II de la maladie, ou forme disséminée précoce, survient moins de 6 mois après l'apparition des premiers symptômes et peut toucher différents organes,

comme la peau, les articulations, le système nerveux, le cœur ou plus rarement les yeux. Finalement, il existe un stade tertiaire, ou forme disséminée tardive, qui survient plus de 6 mois après l'apparition des premiers symptômes et qui peut se présenter par une atteinte cutanée, articulaire ou neurologique.^{1,3-5}

Au vu de la répartition géographique des différentes espèces de *Borrelia*, nous retrouvons une prévalence légèrement différente des symptômes selon les régions.^{1,2,4} Par exemple, les atteintes articulaires sont plus fréquentes en Amérique du Nord, où jusqu'à 50% des patients infectés souffrent d'épisodes d'arthrite intermittente et où *Borrelia burgdorferi sensu stricto* prédomine. En Europe par contre, où la prévalence de *Borrelia garinii* est plus élevée, la neuroborréliose est la deuxième manifestation aiguë ou subaiguë.⁶ Elle affecte entre 10 et 15% des personnes infectées par *B. burgdorferi*.^{1,2,7,8}

Les symptômes de neuroborréliose sont relativement variés, selon qu'il s'agisse d'une forme disséminée précoce ou tardive.^{3,5,7} Dans la forme précoce (< 6 mois après l'apparition des premiers symptômes), nous pouvons typiquement observer une paralysie faciale périphérique pouvant être uni- ou bilatérale,

TABLEAU 1		Stades de la maladie de Lyme et présentation clinique
Stades	Symptômes	
Stade I (forme localisée précoce)	Érythème migrant	
Stade II (forme disséminée précoce)	<p>< 6 mois après l'apparition des premiers symptômes</p> <p>Cutanés</p> <ul style="list-style-type: none"> Érythème migrant multiple Lymphocytome borrélien (lobe de l'oreille, aréole mammaire, scrotum) <p>Articulaires (2-5%)</p> <ul style="list-style-type: none"> Monoarthrite (parfois oligoarthrite) des grosses articulations, survenant de façon prédominante au niveau des genoux <p>Neurologiques (env. 5%)</p> <ul style="list-style-type: none"> Paralysie faciale périphérique uni- ou bilatérale Radiculonévrite (douleur, parésie) Méningite, voire méningoencéphalite <p>Cardiaques</p> <ul style="list-style-type: none"> Bloc atrioventriculaire Péricardite, myocardite, pancardite <p>Ophtalmologiques (rares < 1%)</p> <ul style="list-style-type: none"> Peut toucher toutes les structures de l'œil 	
Stade III (forme disséminée tardive)	<p>> 6 mois après l'apparition des premiers symptômes</p> <p>Cutanés</p> <ul style="list-style-type: none"> Acrodermatite chronique atrophique <p>Articulaires</p> <ul style="list-style-type: none"> Monoarthrite (parfois oligoarthrite) <p>Neurologiques</p> <ul style="list-style-type: none"> Encéphalomyélite chronique progressive Polynéuropathie sensitive asymétrique Encéphalite avec troubles cognitifs 	

(Adapté de réf. 5).

^aUnisanté, Rue du Bugnon 44, 1011 Lausanne, ^bUnisanté, Centre de médecine générale et santé publique, Département des policliniques, Rue du Bugnon 44, 1011 Lausanne, ^cService des maladies infectieuses, CHUV, 1011 Lausanne,

^dRoute de Lausanne 14A, 1040 Echallens

salome.leuzinger@unisante.ch | bernard.favrat@unisante.ch

serge.de-valliere@unisante.ch | teuta.zenjelij@unisante.ch | gmpp@svmed.ch

une radiculonévrite se caractérisant par des douleurs, et une parésie ou encore une méningite ou méningoencéphalite. Le syndrome de Bannwarth (ou méningoradiculite) est classiquement représenté par des céphalées, une paralysie d'un nerf périphérique et/ou une douleur lancinante, principalement nocturne et insomnante.⁶

Lors d'une infection de stade III, l'atteinte neurologique se caractérise par une encéphalomyélite chronique progressive, une polyneuropathie sensitive asymétrique ou une encéphalite avec des troubles cognitifs.^{2,5,9}

DESCRIPTION D'UN CAS

Il s'agit d'un patient de 58 ans présentant, au moment de l'examen, depuis environ un an une fatigue ainsi que des poussées d'arthralgies bilatérales, en aggravation depuis les quelques mois précédant la consultation. Suite à diverses investigations, un diagnostic d'hémochromatose familiale de type 1 et de chondrocalcinose secondaire est posé, pour lequel il bénéficie de saignées, sans grande amélioration clinique. Au moment de la consultation, il souffre depuis plusieurs mois également de troubles mnésiques ainsi que d'un ralentissement psychomoteur et de troubles du langage avec manque du mot et paraphasies.

Sur le plan systémique, il a présenté régulièrement des périodes de sudations nocturnes et des pics fébriles, résolus après les saignées. À noter l'existence d'une morsure de tique quelque temps avant le début de la fatigue chronique, et une antibiothérapie par clarithromycine lui a été prescrite dans le cadre d'une éradication de *H. pylori*.

Au vu de la persistance des symptômes, le patient est évalué dans le cadre de la consultation de consilium d'Unisanté, puis hospitalisé dans le service de neurologie afin de pouvoir réaliser différents examens. Parmi ceux-ci, un test *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA)¹⁰ s'élève à 24/30 points et un examen neuropsychologique met en évidence au premier plan une dysfonction exécutive cognitive légère avec apathie associée à un ralentissement de l'alerte. L'évaluation psychiatrique ne permet pas de retenir le diagnostic de trouble dépressif.

Sur le plan du laboratoire, le patient ne présente pas de syndrome inflammatoire, le bilan vitaminique ainsi que la fonction rénale et hépatique sont dans la norme. Un bilan infectiologique est réalisé et la sérologie pour *Borrelia* révèle la présence d'immunoglobulines de type G (IgG) (testées par Elisa puis confirmées par Western Blot). La recherche d'autres infections, à savoir méningoencéphalite verno-estivale (MEVE), syphilis, hépatite, VIH, est négative. Un bilan immunologique retrouve également la présence d'anticorps antineuronaux (anti-Voltage-Gated Potassium Channel (VGKC) positifs dans le sang, mais *Contactin-Associated Protein-Like 2* (CASPR2) et *Leucine-Rich Glioma-Inactivated 1* (LGI1) négatifs, tous négatifs dans le liquide céphalo-rachidien (LCR)), et le dosage de l'enzyme de conversion est dans la norme.

Une ponction lombaire est réalisée, ne mettant pas en évidence de cellules, mais une hyperprotéinorachie à 754 mg/l, signant une rupture de la barrière hémato-encéphalique. À

noter également une synthèse intrathécale positive pour des anticorps anti-*Borrelia* avec un index à 3,7 ainsi que des bandes oligoclonales dans le LCR, identiques au pattern dans le sérum, indiquant une réponse inflammatoire systémique.

Une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébro-médullaire est réalisée, se révélant normale, et une électroencéphalographie (EEG) montre un léger ralentissement bitemporal, sans activité irritative.

En résumé, nous sommes face à un patient présentant depuis plusieurs mois des signes d'atteinte du système nerveux central (SNC) sous forme de troubles mnésiques et de l'élocution, ainsi qu'une fatigue chronique et des arthralgies. Le bilan montre une sérologie positive pour *Borrelia* ainsi qu'une synthèse intrathécale d'anticorps anti-*Borrelia* et une protéinorachie, mais sans pléocytose, ainsi que des anticorps antineuronaux mais non spécifiques.^{11,12}

Le diagnostic différentiel est donc ouvert principalement entre une neuroborréliose et une encéphalite à anticorps antineuronaux. La question d'une maladie neurodégénérative débutante, d'une vasculite, ou d'un état dépressif peut également se poser. Cependant, les examens réalisés permettent raisonnablement d'exclure ces derniers diagnostics.

Devant la suspicion clinique de neuroborréliose, les neurologues décident de traiter le patient par ceftriaxone intraveineuse à raison de 2 g une fois par jour pour un total de 3 semaines.

Concernant les autres diagnostics différentiels et au vu de la présence des anticorps neuronaux, ils décident également d'administrer une corticothérapie par Solu-medrol 1 g par jour pour 5 jours.

Le patient est revu après 6 mois pour faire le point sur la situation. Un bilan neuropsychologique est, à cette occasion, également réalisé et le patient mentionne une nette amélioration des troubles cognitifs, avec persistance d'un léger oubli des activités récentes. Ces symptômes présentent une cinétique toujours en amélioration et n'ont pas d'impact fonctionnel. Le test MoCA s'élève cette fois à 28/30 et le bilan neuropsychologique réalisé à 4 et 10 mois de l'hospitalisation confirme cette amélioration. Le patient mentionne la persistance de douleurs articulaires diffuses, stables, pour lesquelles il bénéficie d'un suivi en rhumatologie avec le diagnostic de polyarthralgies dans un contexte d'hémochromatose, associée à des épisodes d'arthrite sur chondrocalcinose.

Devant cette amélioration clinique continue, les neurologues retiennent finalement le diagnostic de neuroborréliose. En effet, il est moins probable qu'une encéphalite à anticorps antineuronaux présente une telle évolution clinique après juste 5 jours de corticothérapie.

DISCUSSION

Ce cas illustre bien la diversité des symptômes qui peuvent être en lien avec la neuroborréliose, ce qui peut retarder le diagnostic, comme pour ce patient. Face à une clinique compatible avec une neuroborréliose, une ponction lombaire

s'impose et si elle montre une pléocytose et une synthèse intrathécale d'immunoglobulines contre *Borrelia burgdorferi*,^{2,3,6,7,13} le diagnostic est clair. Ce n'est cependant pas toujours le cas (tableau 2).¹⁴ Que faire alors quand tous les critères ne sont pas réunis?

Dans notre situation, nous avons un patient avec des symptômes compatibles avec une neuroborréliose, une synthèse intrathécale d'anticorps, mais pas de pléocytose.

Trois scénarios sont suggérés dans ce cas:⁷ l'interprétation la plus répandue est que cela signe une infection ancienne (la synthèse intrathécale d'anticorps pouvant persister à long terme à distance de l'infection active). Une autre option serait que l'absence de pléocytose pourrait être liée à une infection persistante, avec le nombre de cellules redevenu à la norme, mais une synthèse toujours présente. À l'inverse, une troisième possibilité est que l'absence de pléocytose peut être liée à la courte durée de la maladie dans certains cas.^{7,8}

Dans le cas de ce patient, il est également possible que l'antibiothérapie par clarithromycine, qu'il avait reçue quelques mois avant les différents examens, ait pu contribuer à l'absence de pléocytose. De plus, la protéinorachie importante parlait en faveur d'une inflammation aiguë, ce qui, devant le tableau clinique, a poussé les neurologues à la traiter. La protéinorachie ne fait cependant pas partie des critères diagnostiques, même si elle est souvent présente.

Le dosage de la chimiokine CXCL13 dans le LCR,²⁻⁴ pas effectué dans notre cas, peut être utile, pour autant que la personne n'ait pas encore reçu des antibiotiques, pour essayer de différencier une infection active et d'infection ancienne. Cette chimiokine est produite lorsque les spirochètes entrent dans le SNC. Elle permet d'attirer des lymphocytes B, qui vont par la suite produire des anticorps contre *Borrelia burgdorferi* dans le LCR. La spécificité du dosage de CXCL13 reste cependant débattue car la concentration de la chimiokine est également augmentée dans d'autres infections (en cas de neurosyphilis, infection par le VIH) ou maladies avec

prolifération des lymphocytes B, comme les lymphomes ou la sclérose en plaques.

Le tableau clinique présenté par notre patient, à savoir une encéphalite avec troubles cognitifs, reste relativement rare. Il existe cependant des cas d'encéphalopathie, voire de démence secondaire à une neuroborréliose.⁹ La pathogenèse de cette maladie n'est pas encore complètement comprise, mais il semble qu'il y ait un processus inflammatoire persistant du SNC. Dans ces cas, la démence progresse relativement rapidement en 6 à 12 mois. Une fois le diagnostic posé, et le traitement donné, l'évolution est en général bonne.

Concernant le traitement de la neuroborréliose, il existe différentes options thérapeutiques: doxycycline 100 mg 2 fois par jour per os, amoxicilline 500 mg 3 fois par jour per os ou ceftriaxone 2 g 1 fois par jour par voie intraveineuse. En cas de paralysie isolée d'un nerf crânien, de méningite ou de méningo-radiculite, la doxycycline ou l'amoxicilline sont généralement recommandées. En cas d'atteinte du parenchyme (encéphalite, myélite, vasculite), un traitement intraveineux est préconisé. Les dernières études réalisées montrent qu'une durée de traitement de 2 semaines est suffisante. En revanche, dans la pratique clinique, on remarque que les patients sont souvent traités plus longtemps.^{1,4,6,15}

Le traitement est la plupart du temps efficace, avec une bonne amélioration des symptômes suite à l'antibiothérapie, comme dans notre situation. Il n'est cependant pas rare que des symptômes persistent après coup. Cela peut être le cas s'il y a eu des lésions tissulaires inflammatoires irréversibles, comme une paralysie faciale ou une myélopathie.¹⁶ Dans ce cas, la continuité des symptômes est souvent liée à un traitement retardé et on parle de séquelles de neuroborréliose. L'autre situation dans laquelle les symptômes peuvent rester est le syndrome posttraitement (*Post-Treatment Lyme Disease Syndrome* (PTLDS)), qui est une entité reconnue, définie comme la persistance de symptômes de type fatigue et douleurs musculosquelettiques pendant plus de 6 mois malgré un traitement adéquat d'une maladie de Lyme prouvée, et l'exclusion d'autres causes à l'origine des symptômes.¹⁶⁻¹⁸

À noter qu'on ne parle pas de maladie de Lyme chronique, car il n'y a pas de persistance du germe dans l'organisme après une antibiothérapie bien conduite. Les borrelies sont des germes pour lesquels il n'a pas été observé de résistance aux antibiotiques utilisés pour traiter la maladie de Lyme. Répéter un traitement antibiotique, associé à des anti-inflammatoires ou non, ne change pas les symptômes et est de ce fait déconseillé, aussi en cas de PTLDS.¹⁶⁻¹⁸ Le diagnostic de neuroborréliose n'a pas d'impact sur la survie, le fonctionnement social et la santé en général.¹⁹

CONCLUSION

Les symptômes de neuroborréliose sont très variés, d'où un diagnostic parfois difficile à poser. Le diagnostic nécessite la réalisation d'une ponction lombaire. Les anomalies les plus fréquemment retrouvées dans le LCR sont une pléocytose, une synthèse intrathécale d'immunoglobulines contre *Borrelia burgdorferi* et on peut aussi observer une élévation de la

	TABLEAU 2	Probabilité clinique de neuroborréliose	
LCR: liquide céphalo-rachidien.			
Neuroborréliose certaine	<ul style="list-style-type: none"> • Clinique compatible (anamnèse et status) • Sérologie positive (Elisa et Western Blot) Sauf si infection très récente • Pléocytose lymphocytaire dans le LCR • Rupture de la barrière hémato-encéphalique • Synthèse intrathécale d'anticorps spécifiques contre <i>B. burgdorferi</i> 		
Neuroborréliose probable	<ul style="list-style-type: none"> • Clinique compatible (anamnèse et status) • Sérologie positive (Elisa et Western Blot) Sauf si infection très récente • Pléocytose lymphocytaire dans le LCR • Rupture de la barrière hémato-encéphalique 		
Neuroborréliose possible	<ul style="list-style-type: none"> • Clinique compatible (anamnèse et status) • Sérologie positive (Elisa et Western Blot) Sauf si infection très récente • Absence de réalisation de ponction lombaire • Exclusion des autres causes possibles 		

Selon la société allemande de neurologie.
(Adapté de réf. 14).

chimiokine CXCL13 ainsi qu'une protéinorachie. La neuroborréliose se traite par une antibiothérapie de 2 semaines et l'évolution est la plupart du temps favorable.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La neuroborréliose est parfois difficile à diagnostiquer
- Une antibiothérapie de 2 semaines d'une neuroborréliose permet la plupart du temps une très bonne évolution clinique

- 1 Koedel U, Fingerle V, Pfister HW. Lyme neuroborreliosis – epidemiology, diagnosis and management. *Nat Rev Neurol* 2015;11:446-56.
- 2 Kampouri E, Sokolov A, Anichini A, et al. Madame B. se comporte étrangement. *Forum Med Suisse* 2018;18:924-8.
- 3 **Halperin JJ. Lyme neuroborreliosis. *Curr Opin Infect Dis* 2019;32:259-64.
- 4 Halperin JJ. Nervous system Lyme disease. [En ligne] 2017 [updated 2019]. Disponible sur : www.uptodate.com
- 5 **Chenal R, Favrat B, De Vallière S. Maladies transmises par les tiques en 2019 : entre fausses croyances et bonnes pratiques. *Rev Med Suisse* 2019;15:1721-5.
- 6 Sturzenegger M, Sendi P. « Vas-y, raconte-moi... » – un cas (pas si) évident de maux de dos. *Forum Med Suisse* 2019;19:326-31.
- 7 *Schwenkenbecher P, Pul R, Wurstler U, et al. Common and uncommon neurological manifestations of neuroborreliosis leading to hospitalisation. *BMC Infectious Diseases* 2017;17:90 doi 10.1186/s12879-016-2112-z.
- 8 Henningsson AJ, Malmvall BE, Ernerudh J, et al. Neuroborreliosis – an epidemiological, clinical and healthcare cost study from an endemic area in the south-east of Sweden. *Clin Microbiol Infect* 2010;15:1245-51.
- 9 Kristoferitsch W, Aboulenein-Djamshidian F, Jecel J, et al. Secondary dementia due to Lyme neuroborreliosis. *Wien Klin Wochenschr* 2018;130:468-78.
- 10 Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *JAGS* 2005;53:695-9.
- 11 Zekeridou A, Rossetti AO, Hottinger AF, et al. Anticorps antineuronaux : un domaine en plein développement. *Rev Med Suisse* 2013;9:909-14.
- 12 Van Sonderen A, Schreurs MWJ, de Bruijn MAAM, et al. The relevance of VGKC positivity in the absence of LGI1 and Caspr2 antibodies. *Neurology* 2016;86:1692-9.
- 13 Bremell D, Hagberg L. Clinical characteristics and cerebrospinal fluid parameters in patients with peripheral facial palsy caused by Lyme neuroborreliosis compared with facial palsy of unknown origin (Bell's palsy). *BMC Infectious Diseases* 2011;11:215.
- 14 Rauer S, Kastenbauer S. Neuroborreliose. *Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Dusoibuvke s.zr.* Disponible sur : www.dgn.org/leitlinien/3567-11-030-071-2018-neuroborreliose
- 15 Solheim AM, Ljostad U, Mygland A. Six versus two weeks treatment with doxycycline in Lyme neuroborreliosis: the protocol of a multicentre, non-inferiority, double-blinded and randomised controlled trial. *BMJ Open* 2019;9:e027083.
- 16 *Nemeth J, Bernasconi E, Heining U, et al. Update of the Swiss guidelines on post-treatment Lyme disease syndrome. *Swiss Med Wkly* 2016;146:w14353.
- 17 Berende A, Hofstede HJM, Vos FJ, et al. Randomized trial of longer-term therapy for symptoms attributed to Lyme disease. *N Engl J Med* 2016;374:1209-20.
- 18 Klemmner MS, Hu LT, Evans J, et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med* 2001;345:85-92.
- 19 *Obel N, Dessau RB, Krogfelt KA, et al. Long term survival, health, social functioning, and education in patients with European Lyme neuroborreliosis: nationwide population based cohort study. *BMJ* 2018;361:k1998.

* à lire

** à lire absolument