

unisanté

Centre universitaire
de médecine générale
et santé publique · Lausanne

Histoire de neuroborréliose

Drs. S. Leuzinger et S. de Vallière



M. P. 58 ans

- Evaluation consilium en 01.2019 puis,
- Hospitalisation en neurologie au CHUV du 29.01.2019 au 01.03.2019

M. P. 58 ans

- Comorbidités / Antécédents :
 - Hémochromatose familiale de type I avec chondrocalcinose secondaire
 - Stéatose hépatique
 - Antrite sur *H. pylori* traitée en 2018
 - Diverticulose avec plusieurs épisodes de diverticulite simple
 - Coliques néphrétiques

M. P. 58 ans

- Symptômes :
 - Depuis 2013 : fatigue occasionnelle et poussées d'arthralgies bilatérales,
 - Aggravation depuis mai 2018 -> diagnostic d'hémochromatose familiale de type 1 et chondrocalcinose 2° -> traitement par saignées avec légère amélioration sur les arthralgies
 - Depuis fév. 2018 : troubles mnésiques et ralentissement psychomoteur, troubles du langage avec manque du mot et paraphasies

M. P. 58 ans

- Symptômes :
 - Contractions musculaires intermittentes des cuisses et parfois diminution de la motilité des mains.
 - Depuis fév. 2018 : sudations nocturnes et pics fébriles, résolus après les saignées
 - Notion de morsure de tique quelque temps avant le début de la fatigue
 - Traitement d'éradication de *H. pylori* contenant de la Clarithromycine et de l'Amoxicilline

M. P. 58 ans

- Status :
 - Cardio/Resp : sp
 - Ostéo-articulaire : sp
 - Neurologique : léger ralentissement psychomoteur, trouble mnésique (rappel direct 4/5 et différé 1/5); pallesthésie à 2/8 au MID diffusément et 3/8 au MIG diffusément

Mr. P. 58 ans

- Diagnostic différentiel :
 - Neuroborréliose
 - Maladie neuroinflammatoire (neurosarcoïdose, encéphalite auto-immune)
 - Atteinte cérébrale de l'hémochromatose
 - Maladie neurodégénérative débutante
 - Vasculite
 - Etat dépressif -> plutôt maladie concomitante

Mr. P. 58 ans

- Parmi le bilan réalisé :
 - Test de MoCA 24/30 points
 - Bilan neuropsychologique : dysfonction exécutive cognitive légère avec apathie sur les 3 versants et ralentissement de l'alerte. Besoin d'un encadrement pour la gestion administrative et la médication. Contre-indication à la conduite automobile
 - Evaluation psychiatrique : pas d'argument pour un trouble dépressif actuellement mais aboulie, émoussement des affects et anhédonie (depuis plusieurs années), MADRS à 15/60 -> état dépressif léger

Mr. P. 58 ans

- Parmi le bilan réalisé (...):
 - **Bilan sanguin :**
 - CRP : 6 mg/l, VS : 15 ml/h, vitamines (B1, B6, B9, B12, D) dans la norme, fonction rénale et hépatique dans la norme, pas de trouble électrolytique, ferritine dans la norme
 - Bilan infectiologique : Sérologie *Borrelia* : **IgG positive** (ELISA + Western Blot), reste du bilan infectiologique négatif (FSME, Syphilis, hépatite, HIV, Whipple)
 - Bilan immunologique complet négatif mis à part un type d'anticorps anti-neuronaux positifs (anti-VGKC) mais pas spécifiques, enzyme de conversion négative

Mr. P. 58 ans

- Parmi le bilan réalisé (...)
 - **PL :**
 - **pas de cellule**
 - **hyperprotéinorachie à 754mg/l**, rupture de la barrière hémato-encéphalique,
 - **synthèse intrathécale positive pour anticorps anti-*Borrelia*** (index à 3.7), bande oligoclonale,
 - anticorps anti-neuronaux négatifs
 - Amyloïde-bêta, tau : négatifs
 - **IRM cérébro-médullaire** : sp notamment pas de signe lié à l'hémochromatose
 - **Autres examens réalisés** : CT thoraco-abdominal, EEG, ENMG,

Mr. P. 58 ans

- Revenons-en au diagnostic différentiel :
 - Neuroborréliose : diagnostic retenu par les infectiologues. Infection probablement ancienne
 - Maladie neuro-inflammatoire :
 - Pas d'argument pour une neurosarcoïdose
 - Encéphalite à anticorps anti-neuronaux possible
 - Atteinte cérébrale de l'hémochromatose : pas d'argument
 - Maladie neurodégénérative débutante : pas d'argument
 - Vasculite : pas d'argument
 - Etat dépressif : pas formellement exclue mais pas majeure

Mr. P. 58 ans

- Prise en charge :
 - Traitement par Ceftriaxone 2g 1x/j IV pour 3 semaines -> pour traiter une neuroborréliose ET, au vu de la non amélioration clinique après presque 3 semaines de ttt,
 - Solu-médrol 1g/j IV pour 5 jours -> pour traiter une encéphalite auto-immune

Mr. P. 58 ans

- Evolution à 6 mois:
 - Bilan neuropsychologique : Nette amélioration des troubles cognitifs avec persistance d'un léger oubli dans les activités récentes, mais avec une cinétique en amélioration.
 - Test de MoCA : 28/30
- Diagnostic final retenu : **Neuroborréliose**

Maladie de Lyme

- Reconnue comme entité distincte en 1976, devant un groupement d'enfants à Lyme, dans le Connecticut, que l'on pensait atteints d'une arthrite juvénile.
- Au début du XX^e siècle, en Europe, l'érythème migrant avait été décrit et attribué à des morsures de tiques.

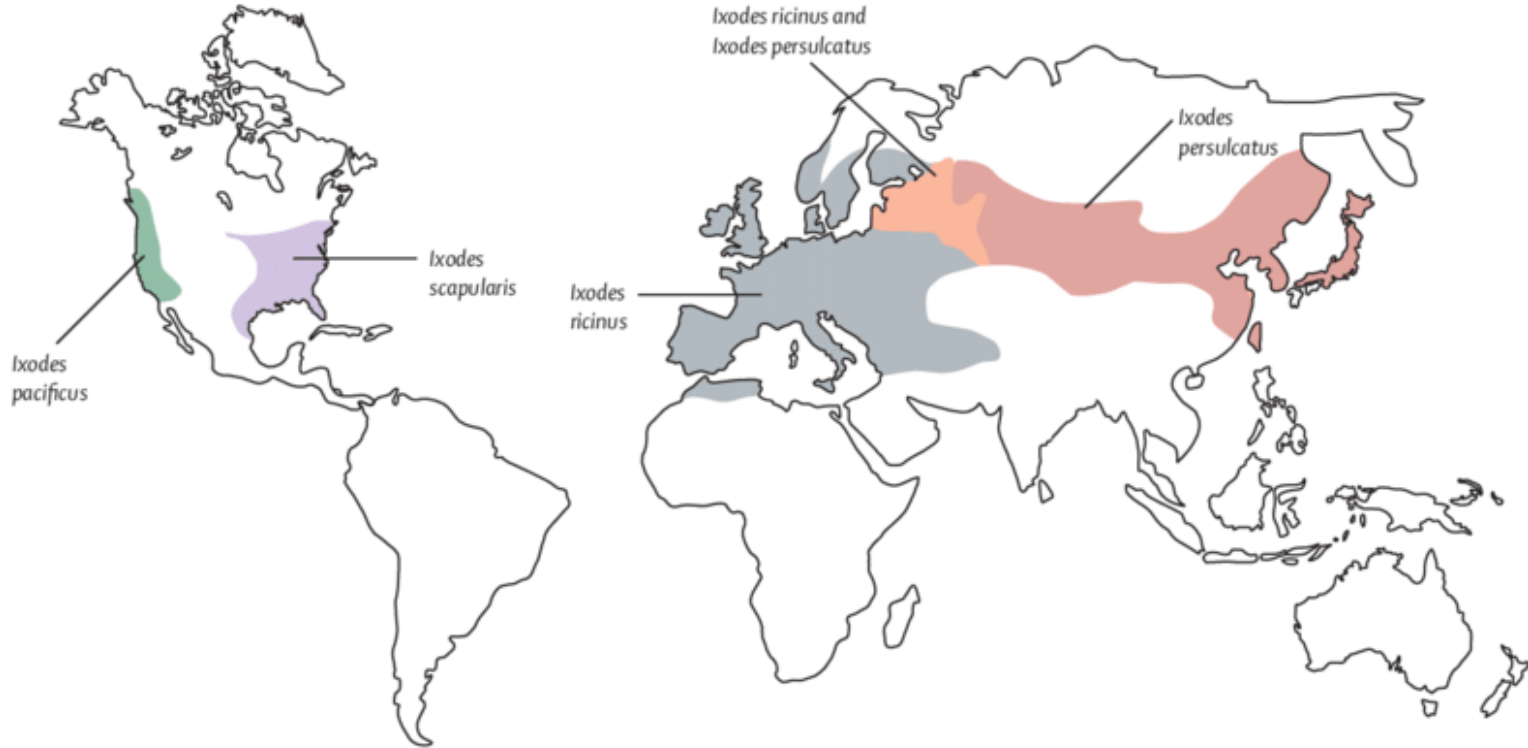
Maladie de Lyme

- Maladie transmise par des tiques (*Ixodes ricinus*) infectées par des bactéries spirochètes *Borrelia burgdorferi sensu lato* qui contient 3 espèces principales:
 - *Borrelia afzelii* : plutôt en Europe
 - *Borrelia garinii* : plutôt en Europe
 - *Borrelia burgdorferi sensu stricto* : prédomine en Amérique du Nord

Ixodes ricinus



Répartition géographique



- Les tiques sont présentes dans toute la Suisse, jusqu'à une altitude de 2000 mètres
- En Suisse, entre 5-30% des tiques sont porteuses de borrelies
- La bactérie se trouve dans les intestins des tiques -> remonte jusqu'aux glandes salivaires -> besoin de plusieurs heures pour transmettre la bactérie
- La peau est le site d'inoculation

Différents stades de la maladie

- **Stade I** (forme localisée précoce) : survient dans 80% des cas entre 3-30 jours après la morsure de tique. Rougeur cutanée appelée érythème migrant

Différents stades de la maladie



Photo tirée de : Alvarez Martinez D, et al. Borréliose de Lyme vue par le dermatologue, en pratique en 2020; Rev. Med. Suisse 2020; 16:629-34

Différents stades de la maladie

- **Stade II** (forme disséminée précoce) : < 6 mois après l'apparition des premiers symptômes. Touche différents organes: la peau, les articulations, le système nerveux, le cœur ou les yeux
- **Stade III** (forme disséminée tardive) : > 6 mois après l'apparition des premiers symptômes. Atteinte cutanée, articulaire ou neurologique

Neuroborréliose

- La répartition géographique des différentes espèces de borrélioses, fait que la prévalence de la neuroborréliose est variable selon les régions
- En Europe, la neuroborréliose est plus fréquente qu'en Amérique où les cas d'arthrite sont plus fréquents
- Touche entre 10-15% des personnes infectées par *B. burgdorferi*.

Neuroborréliose

- Formes précoces :
 - Paralysie faciale périphérique
 - Unilatérale ou bilatérale (ds 25% des cas)
 - Touche le plus souvent le NC VII, mais peut aussi toucher III, IV, VI ou V
 - Radiculonévrite :
 - douleurs sévères,
 - surtout présentes la nuit,
 - ne répondant pas aux antalgiques,
 - examen clinique souvent normal ou peut retrouver une hypoesthésie
 - peut s'accompagner ou être suivie d'une parésie et dans ce cas d'une hypo- ou aréflexie dans ce territoire

Neuroborréliose

- Formes précoces (...):
 - Méningite ou méningo-encéphalite :
 - céphalées,
 - raideur de nuque
 - Syndrome de Bannwarth = méningoradiculite :
 - céphalées,
 - paralysie d'un nerf périphérique
 - et/ou douleur lancinante principalement nocturne.
 - Souvent associé à *B. garinii*

Neuroborréliose

- Formes tardives :
 - Encéphalomyélite chronique progressive :
 - Paraparésie spastique, ataxie, dysfonction vésicale, parésie des nerfs crâniens, dysfonction vestibulaire, troubles cognitifs
 - Peut parfois mimer une atteinte de SEP (lésions de la substance blanche péri-ventriculaire)
 - Polyneuropathie sensitive asymétrique :
 - Paresthésies distales
 - à l'ENMG neuropathie axonale
 - Souvent associée à l'acrodermatite chronique atrophiante
 - Encéphalite avec des troubles cognitifs
 - Démence secondaire (très rare)

Neuroborréliose

- Que faire lors d'une suspicion clinique :
 - Anamnèse détaillée, symptômes compatibles ?
 - Laboratoire avec recherche de sérologie pour *Borrelia burgdorferi* (par ELISA et Western Blot).
 - Exception : faux négatifs possibles si infection très récente
 - PL : rechercher une pléocytose et une synthèse intrathécale d'Ig contre *Borrelia burgdorferi*.
 - Critères secondaires : protéinorachie, dosage de la chimiokine CXCL13

- Neuroborréliose certaine :
 - Clinique compatible : anamnèse et status
 - Sérologie positive (Elisa et Western Blot)
 - Pléocytose lymphocytaire dans le LCR
 - Synthèse intra-thécale d'anticorps spécifique contre *Borrelia burgdorferi*

- Neuroborréliose probable :
 - Clinique compatible : anamnèse et status
 - Sérologie positive (Elisa et Western Blot)
 - Pléocytose lymphocytaire dans le LCR

- Neuroborréliose possible :
 - Clinique compatible : anamnèse et status
 - Sérologie positive (Elisa et Western Blot)
 - Absence de réalisation de PL
 - Exclusion d'autres causes possibles

Pour Mr. P.

- Pour rappel, nous avons :
 - Une clinique compatible
 - Une sérologie positive
 - Une PL ne montrant pas de pléocytose mais retrouvant une synthèse intrathécale d'IG
 - Possiblement car infection persistante et le nombre de cellule est revenu à la norme, bien que la synthèse d'IG soit toujours présente
 - Ou alors car le traitement d'Amoxicilline et Clarithromycine qu'il avait reçu pour éradiquer H. pylori contribue à l'absence de pléocytose

Traitement

- Différentes options :
 - Si parésie isolée d'un nerf crânien, méningite ou méningo-radiculite :
 - Doxycycline 100mg 2x/j PO
 - Amoxicilline 500mg 3x/j PO
 - Si atteinte du parenchyme (encéphalite, myélite, vasculite)
 - Ceftriaxone 2g 1x/j IV
- Durée : 2 semaines

Amélioration attendue

- Si paralysie faciale et traitement rapide : pronostic excellent, récupération en quelques jours
- Si radiculite et méningite : amélioration en quelques semaines
- Si atteinte tardive, amélioration attendue en quelques mois, jusqu'à 1-2 ans

Traitement ... et après

- Si persistance de symptômes post ttt :
 - Les borrelies sont des germes pour lesquels il n'a pas été observé de résistance aux antibiotiques utilisés pour traiter la maladie de Lyme.
 - Il n'y a pas de persistance du germe dans l'organisme après une antibiothérapie bien conduite.
 - Il peut parfois y avoir des lésions tissulaires inflammatoires irréversibles (en cas de myélopathie, parfois paralysie faciale) et si le traitement a été retardé = **séquelles de neuroborréliose**

Post-Treatment Lyme Disease Syndrome (PTLDS)

- **Définition :**
 - Infection à *Borellia burgdorferi* documentée
 - Traitement adéquat
 - persistance de symptômes de type fatigue et douleurs musculo-squelettiques pendant > 6 mois après la fin du traitement
 - Exclusion d'autres causes à l'origine des symptômes
- Répéter un traitement antibiotique, ne change pas les symptômes et est, déconseillé, aussi en cas de PTLDS.

Pronostic ?

Long term survival, health, social functioning, and education in patients with European Lyme neuroborreliosis: nationwide population based cohort study

Niels Obel,¹ Ram B Dessau,² Karen A Krogfelt,³ Jacob Bodilsen,⁴ Nanna S Andersen,⁵ Jens K Møller,⁶ Casper Roed,¹ Lars H Omland,¹ Claus B Christiansen,⁷ Svend Ellermann-Eriksen,⁸ Jette M Bangsborg,⁹ Klaus Hansen,¹⁰ Thomas L Benfield,¹¹ Kenneth J Rothman,^{12,13} Henrik T Sørensen,¹² Christian Ø Andersen,¹⁴ Anne-Mette Lebech¹

BMJ 2018;361:k1998

- Etude de cohorte
- Population danoise
- But de l'étude :
 - Estimer la survie à long terme, la santé et le niveau d'éducation et social chez des patients atteint de neuroborréliose, comparé à la population générale

- Participants :
 - Tous les résidents danois diagnostiqués d'une neuroborréliose entre le 01.01.1985 et le 31.03.2016
 - Données tirées de bases de données nationales
 - Diagnostic posé par une synthèse intrathécale d'anticorps et une clinique compatible
 - Le groupe contrôle était une cohorte de la population générale, matchée pour le sexe et la date de naissance (10 personnes pour chaque cas)
 - Identification des personnes de la famille des cas et des contrôles pour voir s'il pouvait y avoir une association

- Outcomes :
 - Taux de mortalité
 - Taux d'incidence de comorbidités
 - Différence dans le statut socio-économique et éducationnel
 - Nombre d'hospitalisations,
 - Emploi (oui/non), salaire,
 - Nombre de jour d'arrêt maladie
 - Etat marital, nombre d'enfants,...
 - Niveau éducatif,...

- Inclusion de 2067 patients avec neuroborréliose confirmée et 20'670 cas contrôles
- Identification de 3793 membres de la famille des patients avec neuroborréliose et 37'579 membres de la famille de la population contrôle
- Suivis sur 10 ans ou jusqu'au 31 mars 2016

- Résultats :
- Pas d'augmentation de la mortalité (12% dans les cas, 13% dans les contrôles)
- Augmentation du risque de cancer hématologique 3x et cutané 2x (non mélanome) par rapport à la population contrôle (et pas retrouvée dans les familles des patients avec neuroborréliose).
- Pas d'augmentation des cas de sclérose en plaque, ou problèmes cardiaques

- Résultats (...)
- Les enfants diagnostiqués avec une neuroborréliose avaient à terme, un plus haut degré d'éducation que les cas contrôles
- Le taux d'emploi des patients atteints de neuroborréliose étaient plus élevés que celui de la population contrôle, ceci malgré une légère diminution de la capacité de travail chez un petit pourcentage des patients depuis le diagnostic
- Le nombre de jour d'absence au travail était plus élevé pour les patients durant la première année du diagnostic, mais après 2 ans, il revenait au même niveau que les autres
- Le taux de mariage était plus élevé, et celui de divorces plus bas parmi les patients atteints de neuroborréliose

- Conclusions de l'étude:
 - La neuroborréliose n'entraîne pas une augmentation de la mortalité globale
 - Augmentation du nombre de cancer hématologiques et cutanés
 - Légère diminution du niveau économique pour les patients atteints de neuroborréliose
 - La neuroborréliose ne semble pas affecter les capacités cognitives

Take home messages

- La neuroborréliose se présente sous des formes variées selon qu'il s'agisse d'une atteinte 2° ou 3°
- Le diagnostic formel nécessite une ponction lombaire
- Un traitement antibiotique de 2 semaines est suffisant
- La neuroborréliose ne semble pas affecter la survie à long terme, le fonctionnement social ou le niveau d'éducation, mais il y a un risque augmenté de cancer hématologique et cutané (non-mélanomes)

unisanté

Centre universitaire
de médecine générale
et santé publique · Lausanne



Bibliographie

- Halperin JJ. Lyme neuroborreliosis. *Cur Opin Infect Dis* 2019;32:259-64.
- 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
- Leuzinger S, Favrat B, De Vallière S. Histoire de neuroborréliose : étude d'un cas. *Rev Med Suisse* 2020;16:1570-3
- Nemeth J, Bernasconi E, Heininguer U, et al. Update of the Swiss guidelines on post-treatment Lyme disease syndrome. *Swiss Med Wkly* 2016;146:w14353
- 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
- Harrison : Principes de Médecins Interne