



**UNIVERSITE DE LIMOGES****Faculté de Médecine**

ANNÉE 2014

THÈSE N°

**MALADIE DE LYME :**  
**SEROPREVALENCE EN POPULATION HOSPITALISEE ET**  
**ETUDE RETROSPECTIVE DE 19 CAS DE**  
**NEUROBORRELIOSSES AU CENTRE HOSPITALIER DE**  
**TULLE, CORREZE (19), FRANCE**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 07 avril 2014

par Marie MAS, née le 01 juillet 1985, à Bourgoin Jallieu

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur Pierre WEINBRECK..... Président

M. le Professeur Christian PERRONNE .....Juge

M. le Professeur Philippe BERTIN .....Juge

M. le Professeur Daniel BUCHON .....Juge

M. le Professeur Laurent MAGY .....Juge

M. le Docteur Philippe LORE ..... Directeur de thèse

M. le Docteur Vincent GUIYEDI .....Co directeur de thèse

## **Droits d'auteurs**

Droits d'auteur réservés.

Toute reproduction sans accord exprès de l'auteur à des fins autres que strictement personnelles est prohibée.

**UNIVERSITE de LIMOGES**  
**FACULTE de MEDECINE**

TITRES des PROFESSEURS et MAITRES de CONFERENCES des UNIVERSITES pour la REDACTION des  
DEDICACES

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

<b>ABOYANS</b> Victor	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CARDIOLOGIE Responsable de service
<b>ACHARD</b> Jean-Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHYSIOLOGIE
<b>ADENIS</b> Jean-Paul	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier OPHTALMOLOGIE
<b>ALAIN</b> Sophie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>ALDIGIER</b> Jean-Claude	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEPHROLOGIE
<b>ARCHAMBEAUD</b> Françoise	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE INTERNE Responsable de service
<b>ARNAUD</b> Jean-Paul	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
<b>AUBARD</b> Yves	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE Responsable de service
<b>AUBRY</b> Karine	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier O.R.L.
<b>BEDANE</b> Christophe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE Responsable de service
<b>BERTIN</b> Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier THERAPEUTIQUE Responsable de service de RHUMATOLOGIE
<b>BESSEDE</b> Jean-Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier O.R.L. Responsable de service
<b>BONNAUD</b> François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PNEUMOLOGIE Doyen Honoraire
<b>BORDESSOULE</b> Dominique	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE Responsable de service d'HEMATOLOGIE CLINIQUE et THERAPIE

CELLULAIRE

<b>CHARISSOUX</b> Jean-Louis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
<b>CLAVERE</b> Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RADIOTHERAPIE Responsable de service
<b>CLEMENT</b> Jean-Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PSYCHIATRIE d'ADULTES Responsable de service
<b>COGNE</b> Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier IMMUNOLOGIE Responsable de service
<b>COLOMBEAU</b> Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE
<b>CORNU</b> Elisabeth	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>COURATIER</b> Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE Responsable de service
<b>DANTOINE</b> Thierry	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GERATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT Responsable de service
<b>DARDE</b> Marie-Laure	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE Responsable de service
<b>DAVIET</b> Jean-Christophe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>DESCAZEAUD</b> Aurélien	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE
<b>DESSPORT</b> Jean-Claude	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NUTRITION
<b>DRUET-CABANAC</b> Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE et SANTE au TRVAIL Responsable de service
<b>DUMAS</b> Jean-Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE Responsable de service
<b>ESSIG</b> Marie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEPHROLOGIE Responsable de service

<b>FAUCHAIS</b> Anne-Laure	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE INTERNE Responsable de service
<b>FEUILLARD</b> Jean	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE Responsable de service du Laboratoire d'HEMATOLOGIE
<b>FOURCADE</b> Laurent	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE INFANTILE Responsable de service
<b>FUNALOT</b> Benoît	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>GAINANT</b> Alain	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>GUIGONIS</b> Vincent	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PEDIATRIE
<b>JACCARD</b> Arnaud	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE
<b>JAUBERTEAU-MARCHAN M.</b> Odile	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier IMMUNOLOGIE
<b>LABROUSSE</b> François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES Responsable de service
<b>LACROIX</b> Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE VASCULAIRE
<b>LAROCHE</b> Marie-Laure	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>LASKAR</b> Marc	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE Responsable de service Assesseur
<b>LIENHARDT-ROUSSIE</b> Anne	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PEDIATRIE Responsable de service
<b>LOUSTAUD-RATTI</b> Véronique	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEPATOLOGIE
<b>MABIT</b> Christian	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE Responsable de service d'ORTHOPEDIE-TRAUMATOLOGIE

<b>MAGY</b> Laurent	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE
<b>MARQUET</b> Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE Responsable de service
<b>MATHONNET</b> Muriel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>MELLONI</b> Boris	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PNEUMOLOGIE Responsable de service
<b>MERLE</b> Louis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>MOHTY</b> Dania	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CARDIOLOGIE
<b>MONTEIL</b> Jacques	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE Responsable de service
<b>MOREAU</b> Jean-Jacques	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROCHIRURGIE Responsable de service Assesseur
<b>MOUNAYER</b> Charbel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>NATHAN-DENIZOT</b> Nathalie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANESTHESIOLOGIE-RENIMATION Responsable de service
<b>PARAF</b> François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE Responsable de service
<b>PLOY</b> Marie-Cécile	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE Responsable de service
<b>PREUX</b> Pierre-Marie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION Responsable de service du SIME Assesseur
<b>ROBERT</b> Pierre-Yves	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier OPHTALMOLOGIE Responsable de service
<b>SALLE</b> Jean-Yves	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION Responsable de service
<b>SAUTEREAU</b> Denis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE Responsable de service
<b>STURTZ</b> Franck	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE Responsable de service
<b>TEISSIER-CLEMENT</b> Marie-Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
<b>TREVES</b> Richard	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RHUMATOLOGIE
<b>TUBIANA-MATHIEU</b> Nicole	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CANCEROLOGIE Responsable de service
<b>VALLAT</b> Jean-Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE
<b>VALLEIX</b> Denis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE Responsable de service de CHIRURGIE DIGESTIVE et ENDOCRINIENNE Doyen
<b>VERGNENEGRE</b> Alain	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>VERGNE-SALLE</b> Pascale	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier THERAPEUTIQUE
<b>VIGNON</b> Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier REANIMATION Responsable de service
<b>VINCENT</b> François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHYSIOLOGIE
<b>VIROT</b> Patrice	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CARDIOLOGIE
<b>WEINBRECK</b> Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MALADIES INFECTIEUSES Responsable de service
<b>YARDIN</b> Catherine	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CYTOLOGIE et HISTOLOGIE Responsable de service



## **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

**BUCHON** Daniel    Professeur des Universités  
MEDECINE GENERALE

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**AJZENBERG** Daniel                                      Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier  
PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

**BOURTHOUMIEU** Sylvie                                    Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier  
CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

**BOUTEILLE** Bernard                                    Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier  
PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

**CHABLE** Hélène                                        Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier  
BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

**DURAND** Karine                                        Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier  
BIOLOGIE CELLULAIRE

**DURAND-FONTANIER** Sylvaine                        Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier  
ANATOMIE

**ESCLAIRE** Françoise                                   Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier  
BIOLOGIE CELLULAIRE

**HANTZ** Sébastien                                      Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier  
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

**LE GUYADER** Alexandre                              Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier  
CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE

**LIA-BALDINI** Anne-Sophie                              Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier  
BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

**MARIN** Benoît    Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier  
EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION

**MOUNIER** Marcelle                                    Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier  
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE

**PICARD** Nicolas                                        Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier  
PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

**QUELVEN-BERTIN** Isabelle                            Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier  
BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE

**TERRO** Faraj    Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier  
BIOLOGIE CELLULAIRE

## **PROFESSEURS ASSOCIES**

**BUISSON** Jean-Gabriel                      Professeur associé à mi-temps  
MEDECINE GENERALE

**DUMOITIER** Nathalie                      Professeur associé à mi-temps  
MEDECINE GENERALE

**PREVOST** Martine                      Professeur associé à mi-temps  
MEDECINE GENERALE

## **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE**

**MENARD** Dominique                      Maître de Conférences associé à mi-temps  
MEDECINE GENERALE

## **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE des UNIVERSITES**

**BARRAUD** Olivier                      Maître de Conférences associé des Universités  
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

## **PROFESSEURS EMERITES**

**BONNETBLANC** Jean-Marie                      Professeur des Universités Emérite

**VIDAL** Elisabeth                      Professeur des Universités Emérite

Le 09 septembre 2013

# Table des matières

## INTRODUCTION

1. Histoire	18
2. Problématique et justification du sujet de recherche	20
1. Clinique	
2. Diagnostic	
3. Prévalence	
4. Traitement	
5. Surveillance	
3. Objectifs de l'étude	21

## GENERALITES

I. Les Borrélioses	22
A/ Définition	22
1. Borréliose de Lyme	
2. Les autres borrélioses (fièvres récurrentes)	
B/ Les Germes (agent causal)	22
1. Borréliose de Lyme	
2. Les autres Borrélioses	
3. Classification bactériologique et diversité	23
4. Forme typique	24
5. Forme atypique	25
6. Répartition géographique	
7. Tropisme	26
II. Epidémiologie	
A/ Fréquence/Prévalence et groupes à risque	27
1. Dans le Monde	27
2. En Europe	28
3. En France	29
4. Particularités régionales	31
a/ en Alsace	
b/ en Auvergne	
c/ en Limousin	

B/ Les Vecteurs	32
1. La Tique <i>Ixodes</i>	
2. Autres tiques et insectes	
3. Répartition géographique et activité de la tique <i>Ixodes ricinus</i>	
a/ répartition géographique	
b/ impact des conditions climatiques	
4. Cycle de développement de la tique	33
5. Accrochage à l'hôte	34
6. Virulence	35
7. Modes de transmission non vectoriels	
C/ Le Réservoir	36
1. Animaux sauvages	
2. Animaux domestiques	
3. L'Homme	
4. Les prédateurs	37
D/ Facteurs influençant l'incidence des maladies à tiques	38
E/ Emergence	
F/ Co-Infections	39
III. Borreliose de Lyme	40
1. Physiopathologie	
a/ morsure de tique	
b/ pouvoir anticoagulant, antiinflammatoire et immunomodulateur de la salive de tique	
c/ physiopathologie de la neuroborréliose	41
2. Signes cliniques	43
a/ phase primaire : infection cutanée localisée, érythème migrant	
b/ phase primo secondaire	
c/ phase secondaire	44
d/ phase tertiaire	45
3. Diagnostic	46
a/ test ELISA	47
b/ Western Blot	48
c/ index d'anticorps intra thécal	49
d/ amplification génique (Polymerase Chain Reaction ou PCR)	
e/ culture	50
f/ antigènes urinaires	
g/ test de stimulation des lymphocytes	
h/ immunophénotypage des lymphocytes CD 57+	

4. Diagnostic biologique de la Neuroborréliose	51
5. Traitement	52
a/ préventif	
b/ curatif	54
6. Evolution et Pronostic	57
<b>PATIENTS ET METHODE</b>	<b>58</b>
<b>I. Cadre et Lieu de l'étude</b>	
A/ le Limousin/la Corrèze	
1. Géographie, Population, Facteurs environnementaux pouvant favoriser la pathologie	
a/ démographie	
b/ climat	
c/ la forêt corrézienne	59
d/ évolution des cheptels des animaux sauvages sur les dix dernières années	
2. Epidémiologie de la borréliose de Lyme en Corrèze	62
B/ Le Centre Hospitalier de Tulle/Service de Médecine interne	
<b>II. Type de l'étude et Considérations éthiques</b>	<b>63</b>
<b>III. Critères d'inclusion</b>	
A/ Etude de la séroprévalence de la Borréliose de Lyme	
B/ Etude de la neuroborréliose de Lyme	
<b>IV. Etude expérimentale</b>	<b>64</b>
A/ Dosage sanguin des Immunoglobulines non spécifiques (IgM) et spécifiques (IgG) anti <i>Borrelia</i> (sérologie de Lyme)	
B/ Dosage des Immunoglobines non spécifiques (IgM) et spécifiques (IgG) anti <i>Borrelia</i> (sérologie de Lyme) dans le liquide céphalo rachidien (LCR), et calcul de l'index intra thécal	
C/ Détection des antigènes de <i>Borrelia</i> par techniques de biologie moléculaire : Polymerase Chain Reaction (PCR)	65
D/ Prise en charge thérapeutique des patients et Évolution	
E/ Analyse statistique	

I.	Séroprévalence de la maladie de Lyme	
1.	population de l'étude selon la sérologie de Lyme	
2.	séroprévalence selon le lieu de résidence	67
3.	séropositivité pour la maladie de Lyme selon le type d'Ig	68
II.	Etude rétrospective des dossiers de Neuroborréliose	69
1.	Répartition selon le sexe et l'âge	
2.	Profession	70
3.	Répartition zone rurale/zone urbaine	
4.	distribution annuelle des cas de neuroborréliose selon la saison	71
5.	analyse clinique	72
a/	observation d'une morsure de tique et d'un erythème migrans	
b/	signes généraux	
c/	intervalle libre	73
6.	expression clinique	74
a/	radiculite hyperalgique	
b/	atteinte des nerfs crâniens	
c/	atteinte méningée	
d/	arthralgies	
7.	paramètres biologiques inflammatoires	75
8.	appui de l'imagerie	
9.	sérologie sanguine de la maladie de Lyme	76
10.	sérologie de Lyme sur LCR/ index intra-thécal	
11.	traitement	77
12.	évolution clinique après antibiothérapie	

DISCUSSION	79
I. Série rétrospective des 19 cas de neuroborrélioses	
1. âge des patients	
2. géo localisation	
3. date du diagnostic	80
4. observation d'une morsure de tique	
5. observation d'un érythème migrans	
6. signes généraux	81
7. présentation clinique neurologique	
a/ radiculites	
b/ méningite	
c/ paralysie faciale	
8. co-atteintes	83
9. échec des traitements antalgiques et anti-inflammatoires	
10. paramètres biologiques sanguins	84
11. type d'Ig	
12. performance de la sérologie	
13. étude du LCR	86
14. synthèse intra-thécale d'immunoglobulines	
15. imagerie	87
16. persistance/résistance/régression partielle	
17. rôle des co-infections	88
II. Etude de la séroprévalence	89
1. Comparaison de notre résultat aux données existantes françaises, européennes et américaines	
2. Recherche de facteurs favorisant géographiques : étude de la densité, du taux de boisement	90
3. Place des anticorps retrouvés chez les personnes exposées	92
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	93
ANNEXES	94
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	97
TABLE DES ANNEXES	101

## Remerciements

*Je remercie vivement monsieur le Professeur Pierre Weinbreck ainsi que tous les membres du jury, messieurs les Pr Bertin, Pr Buchon, Pr Magy et M. le Pr Perronne qui fait le voyage depuis Paris, animé par la passion du Lyme.*

*Je souhaiterais exprimer ma profonde reconnaissance au Docteur Philippe Loré pour m'avoir confié ce projet de recherche et ses dossiers, ainsi que pour la confiance et les encouragements tous bienveillants reçus au fur et à mesure de l'envoi des différentes parties.*

*Je tiens aussi à exprimer toute ma reconnaissance et ma gratitude au Dr Vincent Guiyedi qui m'a initié au travail de recherche, sa rigueur et m'a accompagné étape par étape, donnant beaucoup de son temps, distribuant ses conseils de méthodologie et n'hésitant pas à me faire tout reprendre, parfois au prix de montée de stress face à la montre !*

*Tout ce travail a été orienté par les conseils de mon tuteur le Dr Dubois, qui m'a conseillé mon actuel directeur de thèse.*

*Toute ma gratitude au Centre Hospitalier de Tulle et à son laboratoire d'analyses médicales pour le soutien financier qui ont permis possible la réalisation de la séroprévalence, premier travail régional en la matière.*

*Je tiens à remercier David de la fédération départementale des chasseurs de la Corrèze, ainsi que son président, qui m'ont donné en un temps record les chiffres des populations de cervidés sauvages sur les 10 dernières années et selon les différents communes souhaitées.*

*Je remercie le Dr Roure Sobas , bactériologiste, qui m'a aidé à retrouver les protocoles techniques des différentes sérologies de Lyme sur sang et LCR.*

*Je tiens à remercier très chaleureusement mon maître et médecin le Dr Hervieux, qui ne s'est pas contenté de me remettre sur pied dans le sens littéral du terme. Il m'a également transmis sa vision élargie de la médecine et m'offre encore tous les jours la chance de rencontrer des confrères enrichissants et d'assister à des congrès magiques. Merci à lui de m'avoir introduit auprès du Pr Perronne et de l'avoir convié à ma thèse.*

*Je remercie aussi très sincèrement les équipes lyonnaises qui m'ont accueilli dans des moments délicats et m'ont aidé à rebondir : le SMA et le service de médecine interne de l'hôpital lyonnais de la Croix Rousse. Merci au Dr Potinet et toute son équipe, pour l'accueil passé et celui à venir. Merci au Pr Sève pour ses encouragements et son soutien. Merci au Pr Broussolle pour son chaleureux accueil dans son service.*

*Je salue mes amis et co internes : Samantha, Hadile, Christelle, Amélie, Emilie, Anne, Sophie, Marie Amelie, Raphaëlle, Dimitri, Agathe, Laura, Marine et Meriem.*

*Je salue également mes amis chefs de clinique Claire et Léopold.*

*Je remercie aussi l'équipe du 134 rue de Sèze qui m'a accueillie comme une seconde famille, m'a offert un lieu réconfortant pour prendre mon envol et qui m'attend désormais de pied ferme..*



*j'arrive. Merci au Dr Rouanet, Jouffroy, Thibaut, Charles, à Delphine et Pascale. Et à la gardienne Vespa.*

*Je tiens aussi à remercier mes frères, Romain et Benoit, pour leur affection et leur soutien, qui vont enfin finir d'entendre parler de ces longues études. Je me souviendrai de vos encouragements en fin de première année... quel chemin parcouru.*

*Je remercie mes grands parents pour leur soutien envers le « premier médecin de la famille ».*

*Je souhaiterais remercier de leur Amour mes parents. Toujours là, quelque soit le lieu ou l'heure... Que serai je sans vous ? Merci pour m'avoir transmis la passion des livres, la rigueur du travail mais aussi la fibre sensible que j'arrive à valoriser aujourd'hui dans l'exercice de mon métier.*

*Enfin, ce travail est aussi celui d'une équipe, de la collaboration avec mon fils. J'ai débuté l'étude de mes dossiers sur mon congé maternité, j'ai effectué mes recherches bibliographiques en attendant mes premières contractions, Shylo contre nous. Après une pause, j'ai terminé ce travail pendant tes siestes où lorsque tu dormais le soir. Raphaël je suis très fier de toi et mon amour pour toi est inconditionnel.*

## INTRODUCTION

### I. HISTOIRE

L'histoire médicale de la borréliose de Lyme commence en Europe à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle.

Mais il semblerait que cette maladie accompagne l'Homme depuis des milliers d'années !

En effet, Otzi, la plus ancienne momie européenne, âgée de 5300 ans et découverte en 1991 dans les Alpes de l'Ötztal, entre l'Autriche et l'Italie par des randonneurs, portait dans ses os de l'ADN de la bactérie *Borrelia burgdorferi*.

Alfred Buchwald décrit, en 1883, l'Acrodermatite Chronique Atrophiante (ACA) ou maladie de Pick-Herxheimer. Il ne la rapporte pas encore à une morsure de tique.

En 1907, les *Spirillum* sont renommés *Borrelia*, en hommage au Dr Borrel, médecin chercheur français qui avait effectué d'importants travaux sur les spirochètes et leur diversité à l'Institut Pasteur.

En 1910 en Suède, Afzelius décrit et nomme l'«érythème chronique migrant», lésion dermatologique en forme d'anneau, suivant parfois une morsure de tique *Ixodes* ; il sera renommé «érythème migrant» (EM) en 1990 par Bernard Berger.

En 1911 est décrit le lymphocytome cutané bénin.

Ces syndromes sont alors considérés comme 3 maladies distinctes. {1}

Dans les années 1920 et 1930, des morsures de tiques sont associées à des symptômes neurologiques, notamment des paralysies, plus ou moins grave, parfois mortelle, consécutives à la morsure de tiques (*Ixodes hexagonus*) {2}. Les deux français Garin et Bujadoux l'attribuent alors à un «virus» qu'il faudrait rechercher non dans le sang mais dans les tissus nerveux.

L'efficacité de la pénicilline est rapportée dans les années 50 (Hollström, 1951) suggérant ainsi l'étiologie bactérienne de l'affection.

En 1965, des épidémiologistes de l'université de Yale, alertés par des mères de la ville de Lyme, Connecticut, USA, enquêtent et observent une situation atypique: la prévalence d'oligoarthrite était dans cette commune cent fois plus élevée que celle de l'arthrite rhumatoïde juvénile aux États-Unis; de plus les nouveaux cas étaient plus nombreux en été, et nettement répartis en foyers géographiques.

Le Dr Alan Steere, rhumatologue et épidémiologiste, est envoyé par le CDC (*Center for Disease Control*) pour étudier ce nombre insolite de cas (51 patients) de rougeurs et d'arthrites chez ces enfants de Lyme. Sur ces 51 cas, treize patients se souvenaient avoir été mordus par une tique dans les quatre mois précédant l'oligoarthrite, avec un érythème au niveau de la morsure. Steere nomme cette épidémie «arthrite de Lyme» {3}.

Il soupçonne un virus transmis par morsure de tique et suggère un traitement à base d'aspirine et de stéroïdes, considérant le traitement antibiotique inutile, malgré la notion bibliographique d'une sensibilité au traitement antibiotique. S'il rapporte cette épidémie à la description des cas historiques européens, il s'étonne cependant de l'absence d'arthrites en Europe.

En 1982 Willi Burgdorfer, médecin et entomologiste, spécialiste des *Borrelia*, découvre la bactérie responsable et son vecteur. Burgdorfer dit suspecter l'agent infectieux, une bactérie spirochète, fréquemment trouvée dans le tube digestif et notamment la salive d'*Ixodes scapularis*, dite tique du cerf en Amérique du Nord. Le spirochète est nommé *Borrelia burgdorferi*, avant qu'on ne comprenne qu'il en existe différentes variétés, provoquant des symptômes différents.

Les traitements antibiotiques démarrent, basés sur ceux de la syphilis.

La découverte de l'agent causal déclenche une nouvelle étape dans la recherche sur la borréliose de Lyme. La diffusion de la souche originale à de nombreuses équipes, notamment européennes, permet de rechercher les anticorps spécifiques dans les liquides biologiques des patients.

Steere décrit plus tard des «symptômes majeurs»: arthrite, cardite et paralysie faciale; et des «symptômes mineurs» de Lyme qu'il considère comme un phénomène immunitaire non infectieux, qu'il nommera «syndrome post-Lyme».

Dans les années 1980, le Dr Alan Mc Donald prouve l'existence d'une infection séronégative et décrit la croissance lente de *Bb*, ses formes kystiques et les biofilms.

Le premier symposium international sur la maladie de Lyme s'est déroulé en 1984 aux États-Unis et le spectre complet de l'affection y fut défini en détails. Des séries de cas européens documentés furent également rapportées, décrivant les complications neurologiques et dermatologiques. L'analyse de toutes ces données a souligné une particularité sur la prévalence des formes cliniques observées entre les 2 continents. La forme dermatologique n'est pas observée aux USA mais est décrite en Europe. De plus, les formes neurologiques apparaissent comme les complications plus fréquemment observées en Europe alors qu'il s'agit des arthrites aux USA {1}.

## II. PROBLEMATIQUE ET JUSTIFICATION DU SUJET DE RECHERCHE

### 1. Clinique

Comme le rappelle le Pr Perronne lors des entretiens de Bichat en septembre 2011, cette maladie est devenue, comme le fut la syphilis, la « grande simulatrice ».

Si le stade primaire se limite à l'érythème migrant, qui n'est pas présent dans 100% des cas, le stade secondaire se caractérise par une grande variété de signes et symptômes, dont aucun n'est spécifique.

Ainsi il est décrit : des symptômes cardiaques (tachycardie, extrasystoles, bradycardie, douleurs thoraciques, épanchement péricardique, myocardite,...), méningés (méningite lymphocytaire d'allure virale, méningo encéphalite, neuro radiculite), neurologiques (centraux, médullaires ou périphériques, avec fréquence des névralgies et paresthésies, troubles de la mémoire et/ou troubles de la concentration, paralysie faciale dite « a frigore », myélite, vascularite, accident vasculaire cérébral), psychiatriques, ophtalmologiques (troubles de la vision, uvéite, occlusion de la veine centrale de la rétine, diplopie, troubles d'accommodation, névrite optique,...), articulaires (arthralgies ou arthrites), musculaires, osseux, cutanés, etc. Certains cas ne seront révélés que par une fatigue intense ou des douleurs.

Nous avons vu ci-dessus que les formes neurologiques étaient plus fréquentes en Europe.

Nous avons souhaité déterminer l'expression clinique régionale des neuroborrélioses.

### 2. Diagnostic

La morsure de tique n'est pas toujours visualisée, car les larves et nymphes sont de petite taille et peuvent s'accrocher dans des replis de peau peu visibles.

L'érythème migrant n'est pas constant, il est décrit présent dans la littérature dans 70 à 80% des cas. De plus il est parfois atypique, ou petit (<5cm, « mini-EM ») et considéré comme une réaction allergique ou une autre piqure d'insecte, voire comme un eczéma.

Le diagnostic clinique n'est donc pas toujours évident.

Le diagnostic va alors chercher à s'aider d'arguments biologiques. Malheureusement il n'existe pas de gold standard.

Les recommandations sont de faire une sérologie ELISA en première intention, mais celle-ci est mise à défaut par sa sensibilité médiocre, pouvant varier de 20 à 70%.

Les recommandations européennes incluent ainsi dans les critères diagnostiques, devant une forte suspicion de neuro borréliose, la réponse à un traitement d'épreuve antibiotique.

Nous allons rechercher dans les 8 cas correspondants à cette description si l'évolution a été favorable sous antibiothérapie.

### 3. Prévalence

Anciennement étiquetée maladie rare, elle touche 10 personnes sur 100 000 en France. Des régions à forte prévalence se détachent comme l'Alsace. La région Limousin semble être un grand foyer, mais il n'existe pas d'étude de séroprévalence.

La présentation environnementale (climat, zones forestières, mouvements des populations ongulées sauvages) participe-t-elle à faire de la Corrèze une zone de haute endémie ? Quelle est la séroprévalence loco régionale ? Existe-t-il des foyers communaux à haut risque ? Cette étude sera la première étude de séroprévalence pour la maladie de Lyme en région Limousine.

#### 4. Traitement

Le traitement est bien codifié par les recommandations françaises et européennes.  
Nous étudierons dans la série de cas la tolérance et l'échappement ou l'existence d'une rechute à distance du traitement.

### III. OBJECTIFS DE L'ETUDE

Nos objectifs primaires sont :

1. de déterminer la séroprévalence de la maladie de Lyme chez les patients entrant en hospitalisation de médecine interne au Centre Hospitalier de Tulle, en Corrèze
2. de déterminer le phénotype clinique de l'infection à *Borrelia* dans cette région, pour ce qui concerne les neuroborrélioses avérées, ou présumées et répondant bien au traitement
3. de déterminer le profil biologique et sérologique des neuroborrélioses
4. étudier l'efficacité thérapeutique (évolution clinique selon le traitement)

Nos objectifs secondaires sont :

5. de rechercher l'existence ou non d'une corrélation entre le phénotype clinique et les paramètres biochimiques standards du sang et du LCR
6. de rechercher l'existence ou non d'une corrélation entre le phénotype clinique et les paramètres hématologique.

## GENERALITES

### I. LES BORRELIOSES

#### A/ Définition

##### 1. Borréliose de Lyme

La maladie de Lyme est une infection cutanée causée par un spirochète, *Borrelia burgdorferi*, et transmis à l'Homme par morsure de tique du genre *Ixodes spp.* La borréliose de Lyme est une zoonose qui transite entre l'arthropode et l'hôte vertébré. Elle sévit principalement dans l'hémisphère Nord où elle se manifeste par des désordres multi-systémiques : atteintes articulaires, neurologiques, cutanées, cardiaques.

##### 2. Les autres Borrélioses (fièvres récurrentes)

Les fièvres récurrentes se manifestent par une succession d'épisodes fébriles entrecoupés de période d'apyrexie. Des complications peuvent survenir telles qu'hépatonéphrite, syndrome hémorragique, méningite ou atteinte oculaire.

On distingue la fièvre récurrente à poux, ou fièvre récurrente cosmopolite (en voie de disparition, mais dont il persiste des foyers en zone tropicale : Ethiopie, Soudan, Somalie, Chine du Nord), et les fièvres récurrentes à tiques, à distribution régionale : fièvre récurrente hispano-marocaine, fièvre récurrente moyen-orientale, fièvre récurrente d'Afrique noire, fièvre récurrente d'Amérique du Sud et d'Amérique du Nord. {4, 5, 6}

#### B/ Les Germes (Agent Causal)

##### 1. Borréliose de Lyme

La maladie de Lyme est liée à l'agent pathogène *Borrelia burgdorferi*, transmis par la tique *Ixodes*. *Borrelia burgdorferi* se décline en plusieurs espèces, une vingtaine, toutes regroupées sous le nom *Borrelia burgdorferi sensu lato*.

##### 2. Les autres Borrélioses {5}

La fièvre récurrente cosmopolite est liée à l'agent pathogène *Borrelia recurrentis*, transmis par le pou de corps (*Pediculus humanus*), et dont le seul réservoir connu est l'Homme malade.

Les fièvres récurrentes régionales à tiques mettent en cause plusieurs espèces de *Borrelia* : *B. hispanica*, *B. persica*, *B. duttoni*, *B. venezuelensis*...

Il s'agit d'anthropozoonoses communes à l'Homme et à de nombreux animaux, sauvages et domestiques. Les vecteurs sont des tiques du genre *Ornithodoros*.

### 3. Classification bactériologique et diversité

Les Borrélioses sont des affections bactériennes dues à des *Borrelia*, bactéries appartenant au groupe des *spirochaetales* et transmises par les arthropodes.

Les spirochètes, bactéries à Gram négatif, sont divisées en trois familles, toutes placées dans le seul ordre des *Spirochaetales*, lui-même unique ordre de la classe *Spirochaetes*. {1}

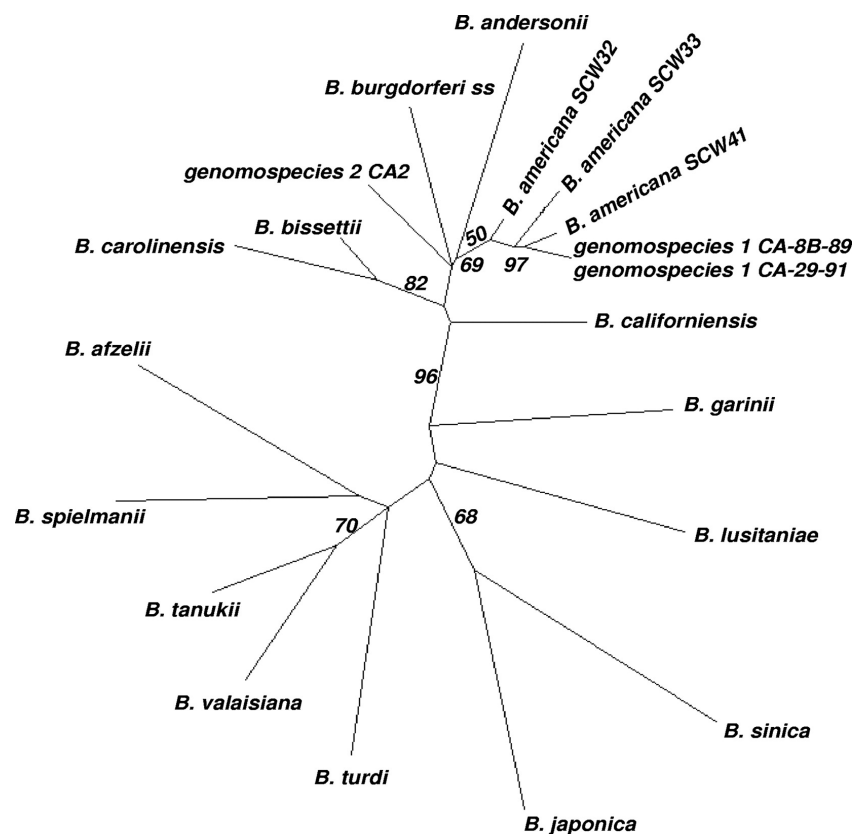
Parmi les membres importants, il faut citer:

- △ les espèces du genre *Leptospira*, agent de la leptospirose;
- △ le genre *Borrelia*, avec deux principales formes de borrélioses, les borrélioses tropicales ou fièvres récurrentes, et la borréliose de Lyme.
- △ l'espèce *Treponema pallidum*, agent de la syphilis.

La parenté antigénique avec les autres spirochètes explique les sérologies faussement positives chez les patients porteurs d'anticorps contre la syphilis et la leptospirose.

Il existe un grand nombre d'espèces de *Borrelia* (au moins 21).

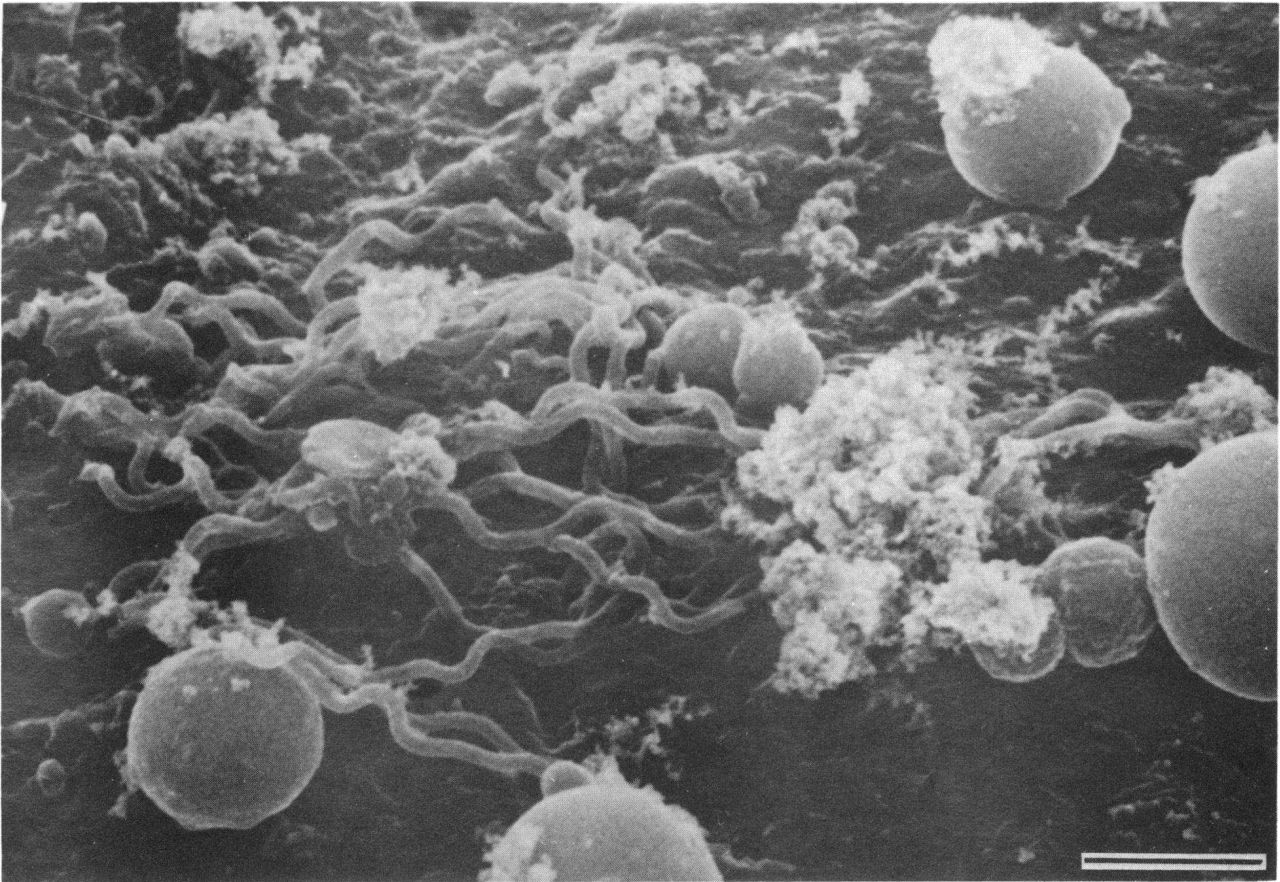
*Borrelia burgdorferi sl (sensu lato)* désigne un complexe d'une vingtaine d'espèces de borrélioses. Les progrès de la biologie moléculaire, l'amplification génique par polymérase chain reaction (PCR), ont permis la subdivision de *Borrelia burgdorferi sensu lato* en différentes espèces principales.



Journal of clinical microbiology, arbre génomique des différentes espèces de *Borrelia*

Parmi ces différentes espèces, cinq sont des pathogènes capables de déjouer le système immunitaire humain : *B. burgdorferi sensu stricto* (ss) (la plus présente aux États-Unis) et *B. garinii*, *B. Afzelii*, *B. spielmanii* et *B. bavariensis* (en Europe). Deux sont soupçonnées de l'être occasionnellement : *B. valaisiana* et *B. lusitaniae*, voire une troisième : *B. bissetti* qui a été isolée dans un lymphocytome borrélien en Slovénie. Les autres ne le sont pas.

#### 4. Forme typique



*B. burgdorferi* au MET {7}

*Borrelia burgdorferi* possède sept à onze flagelles, et se déplace grâce à des mouvements de rotation et de translation.

Elle est à développement souvent intracellulaire, s'entourant de la membrane de la cellule hôte; par conséquent, elle devient difficilement détectable par le système immunitaire.

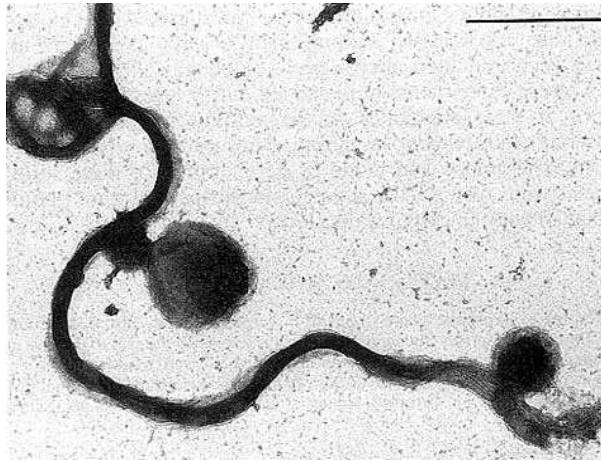
Elle vit dans les milieux pauvres en oxygène. Elle est sensible au pH (vit en milieu acide) et à la température (détruite au-dessus de 40°C pendant trois heures).

Le cycle de division de *Bb* est très lent : 12-36h *in vitro* et 14-28j *in vivo*.

Elle peut se transformer en kystes, résistants à la majorité des antibiotiques, la chaleur, l'oxygène et la pression. {7}



## 5. Forme atypique



Formation de granules de *B. burgdorferi* après 24 h d'incubation dans la ceftriaxone.  
Kersten A; Poitschek C; Rauch S; Aberer E. 1995.

*Treponema pallidum* produit des formes kystiques durant la phase précédant la neurosyphilis. Au moins six des douze genres appartenant à la famille des *Spirochaetaceae* possèdent cette faculté, et notamment *Borrelia burgdorferi*.

Dans certaines de conditions de survie hostiles (mue des tiques ou autres conditions dommageables aux *Borrelia*), *B. burgdorferi* perd sa forme spiralée au profit d'autres formes mieux adaptées à sa subsistance: kystes (forme L sans paroi), sphéropastes, "blebs". {8}{9}

Ce phénomène semble aussi déclenché par une température inadaptée pour la croissance de la bactérie, par la présence d'anticorps ou d'antibiotiques tels que la pénicilline.

Ainsi des spirochètes viables ont été retrouvés 6 semaines après réfrigération dans des poches de donneurs de sang. {10}

Ces formes kystiques peuvent redonner vie à des spirochètes spiralés mobiles, si elles sont cultivées dans des conditions favorables pendant six semaines.

Ces formes kystiques pourraient expliquer les difficultés diagnostiques et thérapeutiques rencontrées dans certains cas.

## 6. Répartition géographique

*Borrelia burgdorferi sensu stricto (st)*, est le spirochète causant quasi-exclusivement la maladie de Lyme en Amérique du Nord. En revanche, cette borrelie est quasi inexistante en Europe et est totalement absente de Russie et d'Asie.

L'Europe de l'Ouest présente plus de formes neurologiques, associées le plus souvent à *B. garinii*. En Europe centrale, il s'agit plus d'ACA, associées à *B. afzelii*.

*B. valaisiana* a été identifiée sur des tiques *Ixodes ricinus* en Suisse, aux Pays Bas, Angleterre, Pays Baltes et Europe Centrale.

Des spots émergents de *B. lusitaniae* sont retrouvés au Portugal, en Tunisie et en Europe Centrale.

Concernant les données de la France, le Centre National de Référence (CNR) des Borrélioses décrit dans son rapport annuel d'activité de 2006 les espèces de *B. burgdorferi sensu lato* infectant les tiques dans le Limousin : *B. garinii* et *B. afzelii* représentent chacune environ 30% des espèces retrouvées, *B. burgdorferi ss* est à 10% et *B. valaisiana* à 17%. On note enfin 7% de cas de co-infections. {11}

## 7. Tropisme

Toutes les espèces pathogènes peuvent entraîner un érythème migrant (EM), même si ses caractéristiques peuvent varier d'une espèce à l'autre. { 12 }

Il est par contre admis que chaque espèce présente un tropisme préférentiel :

- ^ *Borrelia afzelii* est considérée comme étant plutôt dermatotrophe (en y provoquant notamment l'acrodermatite chronique atrophiante et des symptômes évoquant ceux d'un lichen plan).
- ^ *B. garinii* provoque surtout des atteintes neurologiques et des lymphocytomes borréliens.
- ^ *Borrelia burgdorferi sensu stricto (st)* cause surtout des arthrites de Lyme et des douleurs de type rhumatismales (mais jamais d'acrodermatite).

La répartition géographique et le tropisme préférentiel des espèces occasionnent une diversité des formes cliniques régionales.

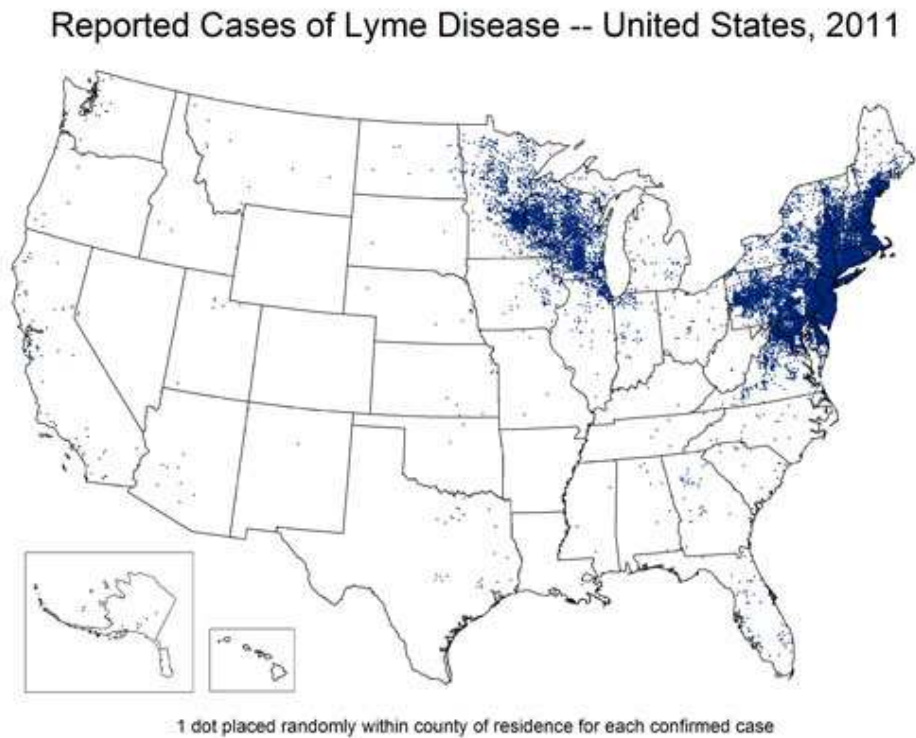
Ils permettent aussi de comprendre en quoi la forme européenne de la maladie se distingue de la borréliose de Lyme américaine, liée essentiellement à *B. burgdorferi sensu stricto*.

## II. EPIDEMIOLOGIE

### A/ Fréquence/Prévalence et groupes à risque

#### 1. Dans le Monde

La borréliose de Lyme est actuellement la maladie à transmission vectorielle la plus fréquente sur l'ensemble de son aire de répartition qui s'étend sur l'hémisphère nord du Japon à l'Amérique du Nord et de la Scandinavie à l'Afrique du Nord. {13}



*CDC : Reported cases of Lyme Disease, map, USA 2011*

D'après le CDC, l'incidence annuelle aux USA est en moyenne de 8 cas pour 100 000 habitants, avec des variations géographiques allant de 0 à plus de 100 cas pour 100 000 habitants.

## 2. En Europe

Pays	Incidence moyenne annuelle pour 100 000 habitants
Autriche	130
Bulgarie	55.0
République tchèque	29.0
Estonie	35.0
Finlande	12.7
France	16.5
Allemagne	25.0
Irlande	0.6
Lituanie	25.0
Pays bas	43.0
Pologne	4.8
Suisse	30.4
Slovaquie	18.4
Slovenie	155.0
Grande Bretagne	0.7

Source : EUCALB

En Europe, il existe un gradient Est-Ouest. La plus forte incidence est observée en Europe Centrale avec plus de 100 cas pour 100 000 habitants par an en Autriche et en Slovénie. {14}

Quelles sont les données existantes concernant notre pays voisin, la Suisse ?

Jusque récemment la borréliose de Lyme était à déclaration obligatoire.

Le pourcentage de nymphes infectées varie de 10 à 40%, et 20 à 40% des tiques adultes.

L'incidence est estimée, selon les cantons, entre 9 personnes sur 100 000 et 95 personnes sur 100 000.

La séroprévalence variait entre 3,9 et 6%, et elle pouvait s'élever à 35% dans des groupes à risque tels que les professionnels forestiers {15}.

### 3. En France

Une mesure d'orientation a été prise en juillet 2000 par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS).

Cet organisme a entrepris « un travail de hiérarchisation dans le domaine des zoonoses non alimentaires dans l'objectif de déterminer les priorités et les moyens à mettre en oeuvre afin d'améliorer la connaissance, la prévention et le contrôle de ces maladies ».

Parmi les 37 maladies analysées et au vu des critères retenus pour la hiérarchisation de ces maladies, la borréliose de Lyme a été retenue dans la liste des maladies prioritaires pour la programmation des actions de l'InVS en raison de son « caractère émergent et de sa gravité potentielle ».

Une démarche d'autant plus nécessaire que l'incidence est mal connue à l'échelle nationale.

De plus la maladie ne figure pas parmi la liste des 29 affections à déclaration obligatoire dans notre pays, même si elle est reconnue depuis 1988 comme une maladie professionnelle chez les personnes particulièrement exposées (bûcherons, gardes forestiers...): tableau français des maladies professionnelles du régime général sous le numéro 19B, et du régime agricole sous le numéro 5B. {16} {17}

La difficulté à recueillir des informations cliniques exhaustives explique le peu de données disponibles en France permettant d'estimer l'incidence de la maladie.

L'INSERM et l'Université Pierre et Marie Curie (Paris 6) ont développé, à partir de 1984, le réseau Sentinelles. {18}

Il s'agit d'un système d'information basé sur un réseau de 1 300 médecins généralistes en France métropolitaine (2% de la totalité des médecins généralistes libéraux de France). Ils sont volontaires et répartis sur l'ensemble du territoire.

Concernant la maladie de Lyme, les critères de recensement des cas par le réseau Sentinelles sont :

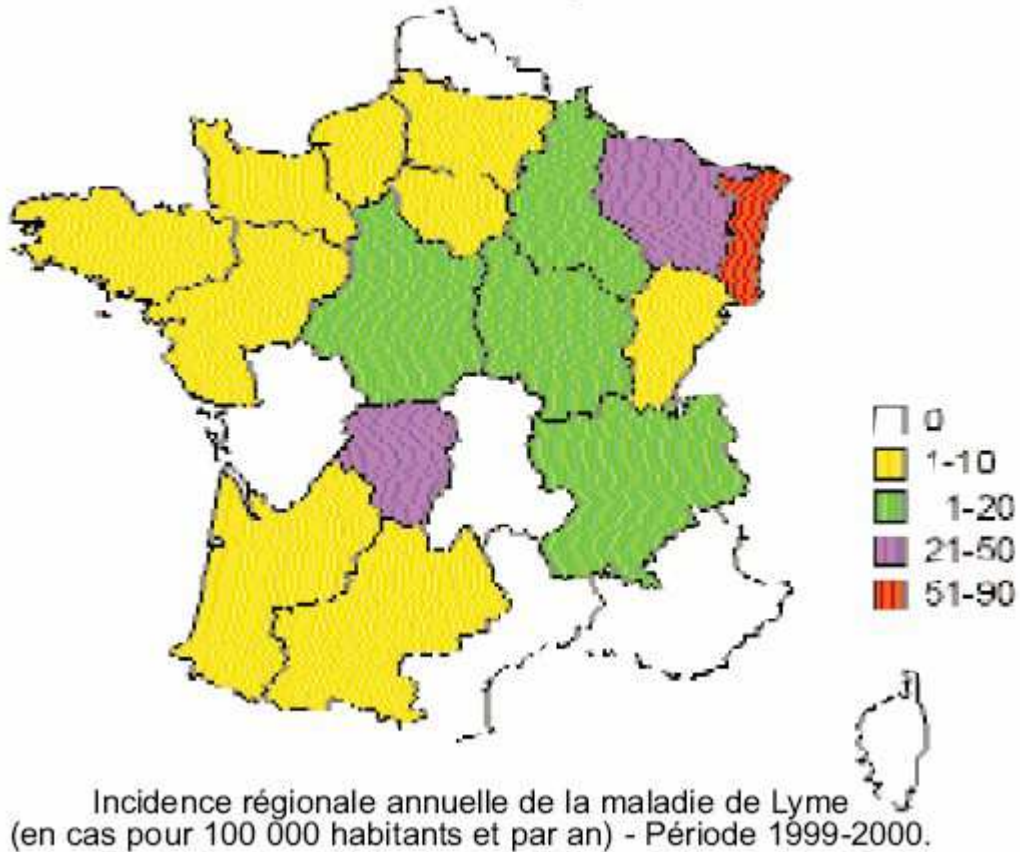
- présence d'un érythème migrant,
- et/ou présence de manifestations neurologiques, articulaires, cutanées ou cardiaques évocatrices de maladie de Lyme chez un patient ayant une sérologie positive (test ELISA confirmé par un test Western Blot).

Selon une étude épidémiologique menée de façon prospective, entre mai 1999 et avril 2000, les estimations se situent aux alentours de 5 500 nouveaux cas par an de borréliose, l'incidence moyenne est à 9,4 cas pour 100 000 habitants.

Sur les 4 dernières années (2009 à 2012), les estimations sont plus importants, entre 26 000 et 28 000 cas/an.

France Lyme, une association de patient, estime à 65 000 nouveaux cas/an. Leur calcul repose entre autres sur l'hypothèse que seul un malade sur deux déclenche un érythème migrant {19}.

L'Alsace, le Limousin et la Lorraine ont les plus fortes incidences,  
et aucun cas n'est observé dans les régions méditerranéennes



*Carte de l'incidence de la borréliose de Lyme en France pour 100 000 habitants  
(Enquête 1999-2000), JNI 2007*

Bien connue en milieu rural, de par son caractère endémique dans les régions de l'Est et du Centre de la France, cette maladie semble poser une nouvelle problématique de santé publique dans les espaces fortement urbanisés, et ce, en raison d'une forte concentration humaine et de la capacité polarisante des grands massifs forestiers péri-urbains.

#### 4. Particularités régionales

Des enquêtes régionales ont été effectuées dans les régions à risque accru, par le CNR des *Borrelia* et les Cellules Inter-Régionales d'Épidémiologie et d'intervention (CIRE). { 11 } { 20 }

##### a/ Alsace (2001-2003):

En Alsace, l'incidence est estimée à 180 cas pour 100 000 habitants, avec une incidence locale pouvant atteindre par endroits plus de 250 cas pour 100 000 habitants.

Des poches d'incidence ont en effet été observées à 279 cas/100 000 dans le canton de Munster, et à 246 dans celui de Guebwiller (Enquête menée par la CIRE Est).

En 1995, chez les forestiers, professionnels à risque, la séroprévalence est de 14%. { 21 }

Une étude de 2008 confirme ce chiffre avec une séroprévalence menée chez des professionnels à risque (via la médecine du travail de la MSA) retrouvée à 14,1%. { 22 }

##### b/ Auvergne (2004-2006)

En 2005, l'enquête a montré une incidence de 43 cas / 100 000 habitants dans l'Allier, de 86 dans le Cantal et de 72 dans le Puy-de-Dôme. { 16 }

En 2006, l'incidence était de 103 pour le Puy-de-dôme, 102 pour le Cantal et 44 pour l'Allier.

##### c/ Limousin

La CIRE (cellule inter régionale d'épidémiologie) du Centre-Ouest a réalisé une surveillance de la maladie de Lyme en Limousin de avril 2004 à mars 2006, en collaboration avec un réseau de médecins volontaires et de biologistes. 8 395 sérologies de maladie de Lyme par Elisa et 553 sérologies de maladie de Lyme par Western Blot ont été prescrites par les médecins libéraux du Limousin au cours de la première année de surveillance. { 16, 23 }

217 cas ont été diagnostiqués dont 87 cas en Corrèze, 55 en Creuse, 75 cas en Haute-Vienne.

L'âge médian est de 56 ans ; plus de 80 % des personnes ont 40 ans et plus.

La notion de morsure de tique est retrouvée chez 83 % des cas.

La distribution mensuelle des cas d'érythème migrans montre un pic estival en juin et juillet 2004.

La présence d'un érythème migrant, seul ou associé à une ou plusieurs autres manifestations cliniques, est signalée dans près de 80 % des cas.

Parmi l'ensemble des cas, 82 personnes exercent une profession parmi lesquelles 18 sont agriculteurs et 3 sont éleveurs.

On ne dispose pas d'enquête de séroprévalence pour cette région.

## B/ Les Vecteurs

### 1. La Tique *Ixodes*

Les *Borrelia* pathogènes pour l'homme semblent surtout transmis par des tiques du genre *Ixodes*. Le vecteur semble être le plus souvent aux États-Unis, *Ixodes scapularis* dans le Nord et l'Est du pays, et de façon moindre *Ixodes pacificus* dans l'Ouest (5% environ des cas déclarés aux États-Unis).



*Ixodes scapularis* (ou « tique du cerf »), USA

D'autres borrélioses sont véhiculées en Europe et Asie par d'autres tiques ; *Ixodes ricinus* surtout en Europe et *Ixodes persulcatus* en Asie tempérée et froide.

D'autres espèces de tiques (*Ixodes uriae*, *Ixodes trianguliceps*, *Ixodes canisuga*, *Ixodes acuminatus*,...) ont été identifiées comme potentiellement porteuses de *Borrelia*, mais leur preuve de transmission à l'Homme n'a pas été faite.

### 2. Autres tiques et insectes

*B.burgdorferi* sl a aussi été isolée chez diverses espèces de tiques, de puces et autres ectoparasites de micromammifères des forêts, on soupçonne même quelques insectes volants: moustiques, punaises, taons, aoûtats {24}.

### 3. Répartition géographique et activité de la tique *Ixodes ricinus*

#### a/ répartition géographique

En France, l'ensemble du territoire est concerné, à l'exception d'une bande côtière méditerranéenne et des reliefs (zones au dessus de 1200 - 1500 m). Comme dans les autres pays européens, le taux d'incidence de la maladie présente un gradient décroissant nord-sud.

#### b/ impact des conditions climatiques

L'activité d'*I. ricinus* est conditionnée par les heures chaudes de la journée, par des températures comprises entre 7 et 25°C. Cette espèce est quasiment inactive pour les températures inférieures à 7 °C, ou lorsque la chaleur est intense et l'hygrométrie basse. Elle ne peut pas subsister si la température dépasse 35 °C, ni si l'hygrométrie relative s'abaisse en dessous de 75 %.

Toutefois il a été montré qu'*I. ricinus* est nettement plus résistant à la dessiccation que ses congénères lorsqu'il est infecté par *Borrelia burgdorferi*. {25}

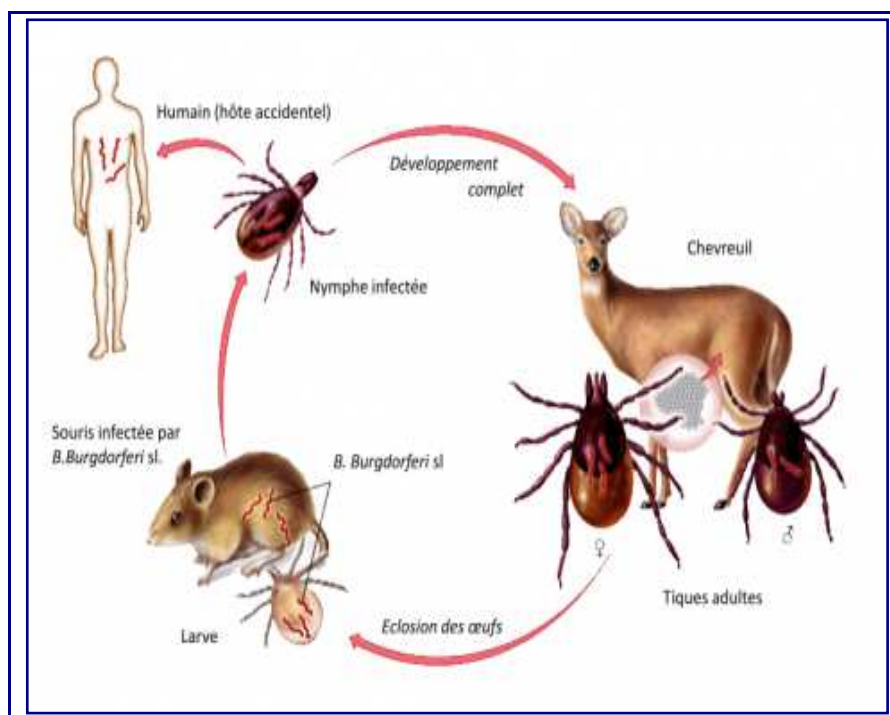


L'activité d'*I. ricinus* s'étend de mai à novembre.

Le travail du réseau de médecins sentinelles travaillant en collaboration avec le CNR a permis de montrer que les pics de fréquence des diagnostics ont lieu, selon les années, de juin à septembre ou de juillet à novembre.

#### 4. Cycle de développement de la tique

Toutes les espèces connues de tiques se développent en passant par quatre stades évolutifs distincts : l'oeuf, la larve, la nymphe, l'adulte. Durant son cycle de vie, une tique change d'hôte à chacun de ces stades.



Cycle de développement de la tique et acquisition de l'infection chez l'homme

Le cycle requiert entre deux et trois ans.

Au cours de son cycle de développement, la tique se métamorphose deux fois: entre le stade larvaire et le stade nymphal, puis entre le stade nymphal et le stade adulte. Le passage d'une phase à l'autre nécessite un repas sanguin. Au cours du premier repas sanguin, les larves peuvent s'infecter avec des *Borrelia*, qu'elles garderont tout au long de leur cycle de vie.

La femelle adulte pique et se nourrit sur des mammifères de plus grande taille, comme les cervidés, les suidés ou les bovins. Ce dernier repas sanguin lui est nécessaire pour s'accoupler et ensuite pondre ses œufs. Après l'accouplement, le mâle meurt; la femelle meurt après la ponte {17}.

## 5. Accrochage à l'hôte

Pour se nourrir, *I. ricinus* pratique l'affût : les larves se postent au sommet d'herbes basses, où l'hygrométrie est la plus importante ; les adultes plus résistants montent quelquefois jusqu'à 1,50 mètre, sur des herbes, des ronces ou des fougères. Installées à leur poste, les tiques tendent leurs deux pattes antérieures dès qu'elles perçoivent l'arrivée d'un hôte potentiel puis agrippent sa fourrure, les vêtements ou la peau s'il s'agit d'un humain. Le réflexe d'accrochage paraît stimulé par le mouvement, la chaleur ou l'émission de dioxyde de carbone { 1 }.

Ainsi la probabilité de rencontre avec une tique est conditionnée par sa présence dans le milieu mais surtout par nos comportements et nos habitudes de fréquentation de l'espace forestier. Car, si cette maladie touche surtout les professionnels de la forêt, elle concerne aussi tous ceux qui ont des activités de loisirs et de détente en forêt (marche à pied, jogging, cyclisme, randonnée à cheval, cueillette...). La pratique de ces activités de plein air est susceptible de faire varier notre niveau d'exposition.

Ensuite la tique chemine sur la peau et via ses fines griffes elle se stabilise sur l'épiderme. La tique coupe la peau. Au bout de son rostre se forme alors une poche ou chambre de cytolysse. Cette opération, sous l'effet de substances salivaires anesthésiantes, se fait sans douleur pour l'hôte. La tique, en quelques heures, a ainsi enfoncé tout son rostre. Elle parfait son ancrage par la sécrétion d'une substance, sorte de colle biologique dite «*cément*»; qui la fixe très fortement au derme. Ainsi fixée, elle peut alors, pendant toute la durée de son repas, alternativement aspirer le sang et réinjecter de la salive de manière à agrandir la poche ainsi creusée sous la peau jusqu'à ce que cette poche atteigne un ou plusieurs micro-capillaires sanguins, qui crèveront et l'alimenteront directement en sang.

Des immunodépresseurs sont également injectés lors de la morsure, empêchant ou limitant, à ce stade, le phénomène inflammatoire. Ainsi, l'hôte, ne ressentant pas de douleur, ne cherche pas à se débarrasser de la tique.

Ceci convient parfaitement aux borrélioses qui déjouent ainsi plus facilement la réponse du système immunitaire (voir chapitre *physiopathologie*).

Plus le rostre est long, mieux la tique est fixée. Ainsi des tiques longirostres, telles qu'*Ixodes* sont si bien fixées qu'une traction directe leur arrache souvent le rostre, lequel peut causer un abcès ou une infection. Il faut les faire tourner avant de les extraire pour disloquer le ciment (ce qui ne suffit pas toujours) ou, mieux, utiliser un instrument spécialisé (type tire-tique).

Spontanément, les tiques se détachent de leur hôte, gorgées de sang, après un repas qui dure rarement plus d'une semaine pour le stade adulte femelle, moins pour les autres stades.

## 6. La Virulence

À ce jour, on estime, selon les situations géographiques, qu'il peut y avoir jusqu'à 30 % des tiques contaminées en France (Alsace) et jusqu'à 60 % en Autriche {26}.

Le CNR des *Borrelia* de l'Institut Pasteur, apporte l'information relative aux densités de tiques et au pourcentage de tiques infectées par le complexe bactérien. En France, en moyenne 10 à 15 % des tiques seraient contaminées par *B. burgdorferi* *sl*, avec des variations locales importantes et selon les stades : 10,1% des nymphes et 18,6% des tiques adultes sont infectées {27}.

Dans la région de Meurthe et Moselle, une collecte au drapeau de 1511 tiques dans des massifs forestiers a retrouvé la présence de *Borrelia burgdorferi* au niveau intestinal chez 1,29% des larves, 9% des nymphes et 7 à 18% des adultes (selon le sexe) {21}.

Concernant les données sur le Centre de la France, une étude, datant de 1993, retrouvait chez plus de 400 nymphes récoltées par la technique du drapeau, des fréquences d'infestations par *Borrelia burgdorferi* variant de 11 à 19%. Les techniques employées étaient l'immunofluorescence et la PCR {28}.

Pour le Limousin, le CNR a réalisé en 2005 et 2006 deux études écologiques sur des mêmes parcelles de la Creuse et de la Haute Vienne, présentant des types de végétations différentes {11}{20}. Le taux d'infection est moyennement important et comparable entre les deux départements. Il est de 13.8%, aussi bien pour les mâles que pour les femelles.

## 7. Modes de transmission non vectoriels

La transmission verticale (congénitale) a été démontrée in vivo chez les animaux.

Des borrelies ont été retrouvées dans les liquides biologiques d'animaux infectés, tels que les urines, le lait.

La transmission orale a été prouvée expérimentalement chez des animaux. Une contamination oro-fécale de la maladie est envisageable chez des animaux vivant en groupe et de manière entassée. {24}.

La survie prolongée de *Borrelia burgdorferi* dans des échantillons de sang humain laisse entrevoir la possibilité, au moins théorique, de transmission lors de transfusion sanguine. {10}

## C/ Le Réservoir

« *Ce germe est en effet capable d'infecter tous les vertébrés à sang chaud, mammifères et oiseaux, domestiques et sauvages* ». Doby JM {27}

### 1. Animaux sauvages

*Ixodes ricinus* n'a pas de tropisme marqué aux stades larvaire et nymphale (les larves et les nymphes sont dits ubiquistes), mais il marque une nette préférence pour les mammifères de grande taille (sélectivité plus restreinte) au stade adulte. Il accepte plus de 300 espèces d'hôtes.

On a d'abord cru que les petits rongeurs et les cervidés étaient les principaux vecteurs des tiques, elles-mêmes vectrices de borrélioses pathogènes.

Cependant les oiseaux jouent également un rôle important, puisque trois espèces de *Borrelia* s'avèrent ornithophiles: *B. garinii* et *B. valaisiana*, et *B. lusitaniae* (oiseaux migrateurs) {1}. Les carnivores jouent un rôle limité; cependant des tiques *Ixodes* ont été retrouvées sur des renards, des blaireaux {14}. Ce large spectre d'animaux vecteurs peut expliquer une transmission à des sujets ne fréquentant pas les zones boisées (jardinage par exemple).

La prolifération des ongulés représente le facteur essentiel de la prolifération des tiques; de plus, la limitation des prédateurs a parallèlement favorisé un accroissement des populations de petits mammifères sur lesquels elles se nourrissent à leurs stades larvaires : mulots gris, campagnol roux, souris sauteuse, écureuils gris et roux, écureuil de Corée, marmotte commune, raton laveur {24}.

Depuis 1993 environ, il semble que les populations de grands ongulés ont cessé de s'accroître et qu'elles sont à peu près stabilisées, mais à un point d'équilibre élevé {29}.

Quelle est la fréquence d'infestation des animaux sauvages par *Borrelia burgdorferi* ?

Une étude ayant recherché les anticorps chez plus de 500 grands mammifères forestiers (cervidés et suidés) a retrouvé des taux d'infestation positifs chez environ 20% des sangliers et 15% des chevreuils {30}. Les mulots gris sont positifs à 28% {31}.

### 2. Animaux domestiques

Exceptionnellement, *Ixodes ricinus* peut se nourrir sur les animaux domestiques, expliquant que cette tique puisse être retrouvée dans les parcs, les jardins particuliers ou même à l'intérieur des maisons où elle ne peut pas survivre (hygrométrie trop faible).

La France est un des pays où les animaux de compagnie sont les plus nombreux.

Les chiens notamment, pourraient représenter un risque épidémiologique important car ils attrapent très facilement des dizaines, voire des centaines de tiques à l'occasion de leurs sorties en nature.

Une étude a retrouvé 30% de chiens de meute porteurs d'anticorps anti *Borrelia burgdorferi*, dans l'Ouest de la France {32}. Cependant les tiques retrouvées sont souvent des *Rhipicéphales*, qui ne transmettent pas la borréliose de Lyme.

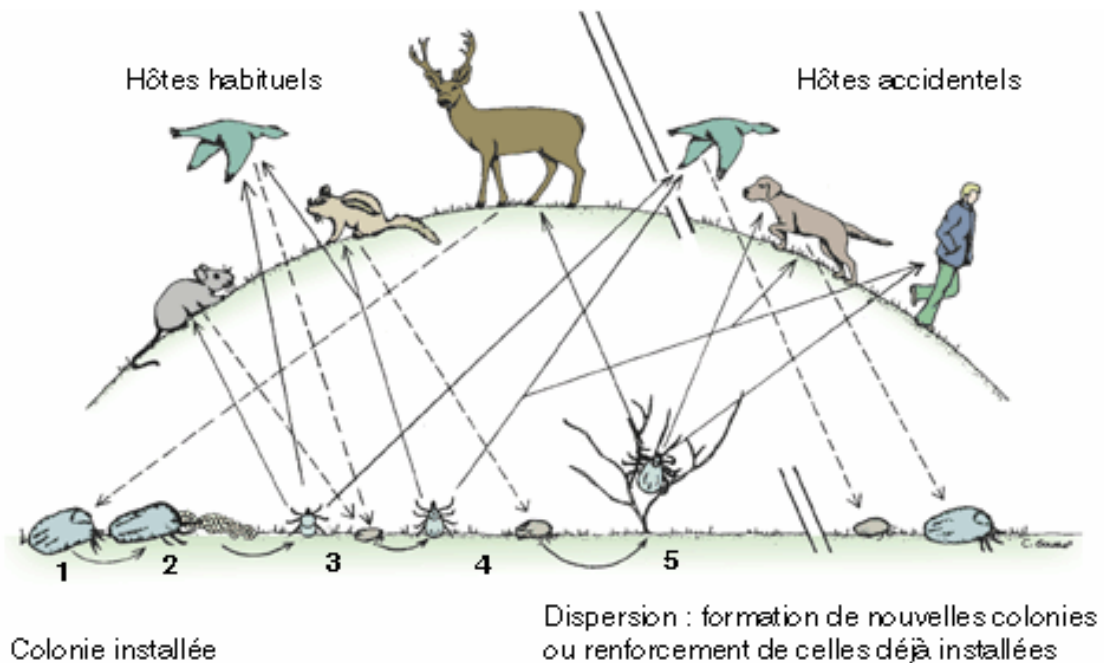
De plus, les tiques déjà fixées ne passent pas de l'animal à l'Homme {17}.

Les chevaux présentent des anticorps anti *Borrelia burgdorferi* dans environ 36% des cas {33}.

Les caprins sont positifs à 8,5% selon une étude réalisée en Bretagne {34}.

### 3. L'Homme

L'Homme est un hôte accidentel.



Cycle biologique de *B. burgdorferi* sensu lato et de son vecteur; contamination de l'homme

(D'après Anderson et Magnarelli)

#### 4. Les prédateurs

Les populations de tiques sont elles-mêmes régulées par des prédateurs parmi lesquels, les mammifères insectivores, certains passereaux, des insectes, des araignées et des acariens entomophages, voire des lézards et des amphibiens.

Les mammifères insectivores d'Europe sont représentés par les musaraignes, les taupes et le hérisson qui est lui-même souvent victime de nombreuses morsures de tiques.

De nombreux petits passereaux se révèlent aussi être de grands consommateurs d'insectes et de tiques, surtout dans la période où ils ont à nourrir leur progéniture.

Différents insectes semblent également capables de consommer de plus ou moins grandes quantités de tiques: certaines espèces de fourmis, d'araignées, des guêpes {1}.

## D/ Facteurs influençant l'incidence des maladies à tiques {35}

L'incidence des maladies transmises par les tiques est très dépendante du climat, de la température, de l'humidité, de la végétation et de la biodiversité qui influencent à la fois l'activité vectorielle et celle des hôtes.

L'abondance des tiques et leur activité saisonnière sont cependant davantage influencées par les variations d'effectifs des hôtes que par le climat.

L'exposition humaine au risque de morsure représente toutefois le facteur déterminant dans les modifications d'incidence des maladies à tiques. Elle dépend étroitement du climat, de la couverture des sols (morcellement des forêts), de la faune sauvage, des activités ludiques ou professionnelles.

D'autres explications, complémentaires, sont avancées pour expliquer le rapide développement de cette maladie.

La reforestation artificielle, avec fragmentation des forêts et absence de grands prédateurs ou pullulation de micro-mammifères ou de gibier, semble pouvoir favoriser certaines zoonoses, dont la maladie de Lyme.

La sylviculture a un rôle : depuis 25 ans, le quart des forêts communales a en effet été remanié.

L'augmentation des surfaces de semis est un facteur très favorable au développement des animaux et des tiques.

De plus, suite à la généralisation de l'usage d'insecticides, de nombreux insectes parasitoïdes, mangeurs naturels des tiques ont disparu.

La mondialisation, le commerce et le tourisme internationaux jouent également un rôle majeur dans le phénomène d'émergence des maladies vectorielles (par diffusion géographique de parasites).

Enfin, les tiques se rapprochent des villes: une étude portant sur *Ixodes ricinus* collectées au drapeau dans les forêts suburbaines françaises, à forte densité humaine, montre que ces tiques sont infectées par au moins par six pathogènes différents dont *B. burgdorferi s.l.* (32 % des femelles et 10 % des nymphes). {11}{36}

## E/ Emergence

*Les maladies infectieuses émergentes sont des maladies infectieuses dont l'incidence chez l'Homme a augmenté au cours des deux dernières décennies ou qui menace d'augmenter dans un avenir proche»* (CDC, 1998). {13}

Les émergences apparaissent de façon inopinée, en n'importe quel endroit du globe.

Il n'existe aucun moyen de prédire les prochaines émergences, ni de préjuger de leur importance.

Une émergence pouvant être plus ou moins localisée géographiquement, sporadique ou épidémique, la surveillance doit être globale et constante, et les investigations doivent débiter dès l'identification du premier cas.

D'où la nécessité d'assurer une veille sanitaire non seulement chez l'Homme, mais également en amont, dans les populations animales, en faisant appel aux spécialistes de l'épidémiologie animale et à la surveillance active des animaux « sentinelles » {37}.

Cette pathologie transmissible n'étant pas contagieuse, elle n'occasionne qu'une émergence à potentiel de réussite limité. Dépourvue de risque épidémique, elle n'en menace pas moins constamment une importante population à risque, à chaque retour du printemps.

Si la borréliose de Lyme est reconnue par les instances scientifiques internationales [Organisation Mondiale de la Santé (OMS), Food and Agriculture Organization (FAO)] comme étant une maladie émergente, certains semblent cependant plus nuancés sur la question : il semble difficile de vouloir généraliser l'émergence tant il existe une variété de contextes géographiques.

Selon certains auteurs, l'émergence de la borréliose de Lyme est régionale, limitée au continent nord-américain (environ 3 millions de cas des années 1970 aux années 2000). En Europe, l'apparente augmentation de l'incidence depuis une vingtaine d'années ne traduirait que l'amélioration du dépistage de la maladie et la mise en place de système d'épidémio-surveillance spécifique {38}.

Selon Muriel Cornet, ex-directrice du Centre National de Référence (CNR) des *Borrelia* : « *la borréliose de Lyme est une maladie émergente en termes de connaissances puisqu'elle est de découverte récente mais en revanche on ne peut pas dire aujourd'hui que le nombre de cas augmente de manière significative* » {36}.

L'adjectif significatif qualifie une augmentation inhabituelle de l'incidence de la maladie, c'est-à-dire supérieure à ses fluctuations habituelles. Or les études épidémiologiques humaines sur cette affection restent encore très fragmentaires et ne permettent pas une connaissance précise de son incidence.

#### F/ Co Infections {39}

Les tiques seraient dans le monde - si on considère la totalité de leurs populations - les vecteurs du plus grand nombre de micro organismes différents. Ce sont des agents vecteurs de nombreuses pathologies humaines et animales.

Elles véhiculent notamment des maladies, humaines et/ou animales, émergentes ou qui pourraient le devenir: la borréliose de Lyme, le West Nile Virus, les rickettsioses (dont la fièvre boutonneuse méditerranéenne), les anaplasmoses, les babésioses, les bartonelloses, l'encéphalite à tiques {1}. Ces zoonoses peuvent être co-transmises avec *Borrelia b.* par les tiques *Ixodes*.

Enfin, il est à noter que les morsures de tiques peuvent parfois être causes d'urticaire ou de choc allergique.

### III. BORRELIOSE DE LYME

#### 1. Physiopathologie

##### a/ morsure de tique

La bactérie semble pouvoir contaminer les œufs de tique, à partir de la mère. Elles se multiplient d'abord chez la larve.

Burgdorfer l'avait trouvé dans la salive de tique. Elle a été trouvée également dans les glandes salivaires de tiques.

Il a ensuite été montré que dans l'organisme de la tique, la bactérie se développe en deux stades. Elle se reproduit d'abord dans l'intestin moyen de la larve, intestin qui restera contaminé lors des stades successifs de métamorphose de la tique. À ce stade la bactérie est non motile, c'est à dire incapable de se déplacer par ses propres moyens. *B. burgdorferi* reste dans le tube digestif, où elle se multiplie.

Puis dans une seconde phase, sous l'effet du repas de sang, la bactérie devient motile et gagne les glandes salivaires de la nymphe ou de la tique adulte (quand ces dernières effectuent leur repas). De là elle passe dans la salive et est injectée chez l'hôte suivant (oiseau, mammifère, reptile...).

C'est généralement via la morsure d'une nymphe de tique et non d'une larve que la maladie de Lyme est transmise aux mammifères.

Il est admis que le risque de transmission de la maladie augmente avec le temps de fixation de la tique contaminée. Avant 24 heures ce risque est restreint ; il atteint les 100 % après 72 heures. En fait le délai varie avec l'espèce de tique infectant la tique : *B. afzelii* peut être transmise en 24 heures de fixation alors que *B. burgdorferi sensu stricto* nécessite 48 heures.

On ne connaît pas le délai nécessaire à la transmission des autres espèces, mais dans tous les cas le risque de transmission s'accroît avec le temps de fixation. {1}{40}

##### b/ pouvoir anticoagulant, anti inflammatoire et immunomodulateur de la salive de tique

*Ixodes*, arthropode hématophage, a besoin d'une période d'attachement de 3 à 10 jours sur l'hôte vertébré pour la prise complète du repas sanguin. Le système hémostatique, puis immunologique, de l'hôte vertébré est activé après cet accrochage à la peau.

La tique doit donc, par sa salive, moduler pharmacologiquement et immunologiquement la réponse de l'hôte pour rester fixée plusieurs jours.

Le rôle de la salive de la tique dans la pathogénicité du micro organisme est confirmé par le fait que les *Borrelia* transmises par morsure de tique sont plus pathogènes que les *Borrelia* cultivées *in vitro* et inoculées via la seringue.

La salive de tique est un cocktail de puissants composants pharmacologiquement actifs, capables d'inhiber le système hémostatique de l'hôte et d'altérer la réponse inflammatoire et immune de l'hôte. On retrouve plus de 500 protéines salivaires, dont un quart seulement ont une fonction connue.

Pour déjouer le système hémostatique il existe, dans la salive de tique :

- des vasodilatateurs (comme la Prostaglandine E2)
- des inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire
- des inhibiteurs de la cascade de coagulation (notamment via une activité anti thrombine).



Il faut ensuite inhiber l'activité inflammatoire, pour cela la tique dispose de :

- molécules antihistaminiques,
- molécules anti sérotonines,
- molécules à activité kinase, important médiateur de la réponse inflammatoire.

Enfin elle possède une activité immunomodulatrice :

- protéines anti complément (inhibant la formation de la C3 convertase)
- protéines anti chimiokines (activité anti IL8),
- protéines inhibitrices des cellules B (en supprimant la prolifération des cellules B, la tique parvient à échapper aux anticorps de l'hôte). {41}

c/ physiopathologie de la neuroborréliose {42}

Les premières descriptions de méningo-radiculites algiques furent décrites en 1922, mais les spirochètes n'ont été mis en cause qu'en 1982 et visualisés dans le LCR qu'en 1984.

Aujourd'hui, la compréhension physiopathologique reste incomplète, notamment lié aux limites du modèle animal. Il n'existe pas de modèle animal universel pour la borréliose de Lyme.

Il est très difficile pour le système immunitaire de piéger la *Borrelia*, car elle dispose de plusieurs mécanismes d'échappement : elle sait inhiber la réponse immune, la neutraliser si cela est insuffisant, et se cacher en dernier recours.

Elle sait varier la production de ses protéines de surface selon les besoins. Ainsi la protéine de surface OspA, qui permet l'attachement à l'estomac de la tique est un fort stimulateur de neutrophiles. Une fois que le repas sanguin débute, sa production est stoppée.

Au contraire, OspC est très rapidement activée et produite car elle protège le spirochète du système du complément, et lui permet ainsi d'échapper à l'immunité innée.

Toutes deux, OspA et OspC, ne sont plus retrouvées dans les infections persistantes dans le modèle animal du singe rhésus.

La salive de tique possède plusieurs substances inhibant le complément : les protéines Salp15, Salp20, ISAC, IRAC.

En plus de celles-ci, *Borrelia* elle-même exprime des molécules liant le complément à sa surface : CRASPs, le facteur H ou la protectine (CD59).

Elle induit également la production de cytokine anti inflammatoire telle que l'IL 10.

Enfin, il a été montré que *Borrelia burgdorferi* sait relâcher des antigènes solubles qui vont s'agréger avec des anticorps spécifiques anti *Borrelia burgdorferi* et ainsi former des complexes immuns. Ceci détourne l'opsonisation et donc la destruction du pathogène.

Si elle n'a pas, à ce stade, su déjouer tous les éléments du système immunitaire, elle opte alors pour l'abri dans une niche protégée. Pour ce faire, la matrice extra cellulaire est un lieu choisi. *Borrelia burgdorferi* sait la digérer grâce à des métallo-protéases de type 9, puis s'y fixer en accrochant certains de ses composants dont la fibronectine, différentes intégrines ou des protéoglycannes comme la décorine.

Une fois entrée dans le derme, elle va disséminer puis envahir le système nerveux central. Du derme, il y a deux voies possibles : via la circulation sanguine ou bien le long des nerfs périphériques.

La dissémination hématogène du spirochète est considérée comme la plus fréquente chez les patients américains, où *B.b. sensu stricto* est le germe majoritaire. De plus, aux Etats-Unis, on retrouve plus de méningites que de radiculonévrites. Enfin, cette dissémination hématogène explique la plus grande fréquence des érythèmes migrants multiples aux USA qu'en Europe.

Arrivé au niveau des vaisseaux cérébraux ou médullaires, le spirochète fixe les cellules endothéliales et franchit la barrière hémato-encéphalique, par des mécanismes encore hypothétiques.

La présence de spirochètes dans le LCR est nécessaire mais non suffisant, et le taux d'anticorps du sérum ne permet pas de prédire la sévérité de l'infection {43}.

Les spirochètes se localisent préférentiellement dans les leptoméninges, les ganglions nerveux mais peu dans le parenchyme cérébral {44}.

L'hypothèse de la dissémination le long des nerfs périphériques ou le long des vaisseaux lymphatiques jusqu'au système nerveux central est basée sur le fait que les douleurs radiculaires sont souvent localisées dans la zone de la morsure de tique. Cette capacité serait plus du domaine de *B. garinii*.

La toxicité neuronale dans la neuroborréliose dépend de différents mécanismes : une cytotoxicité directe, une neurotoxicité induite par des médiateurs, et des réactions auto-immunes.

*Borrelia* sait fixer les neurones et les cellules gliales, notamment via la protéine OspA. De plus, une interaction directe entre la bactérie et la cellule nerveuse semble être responsable des dysfonctions.

*Borrelia* ne sait pas produire des toxines neurotoxiques mais sait les faire sécréter par les cellules de Schwann (NO) ou les macrophages (acide quinolonique).

Enfin, elle fait sécréter par les cellules gliales des cytokines tels que Il-6 ou TNF-alpha qui peuvent avoir un rôle dans une réponse auto-immune. Cette auto-immunité est également supportée par la présence d'anticorps anti-*Borrelia* reconnaissant des antigènes neuronaux. Ainsi, OspA est soupçonnée de jouer un rôle dans l'arthrite chronique de Lyme.

## 2. Signes cliniques

" Initialement considérée comme une affection commençant dans la peau et impliquant progressivement les articulations, la maladie de Lyme est maintenant classée comme l'une des grandes imitatrices d'autres maladies d'une manière semblable à ce qui fut attribué à la syphilis. " Duray PH. {45}

S'agissant d'une maladie systémique, la démarche diagnostique clinique doit être méthodique, exhaustive, à la recherche de toutes les atteintes possibles rapportées dans la borréliose de Lyme.

a/ phase primaire : infection cutanée localisée, érythème migrans (EM)

La clinique et l'épidémiologie seules peuvent permettre de poser le diagnostic de borréliose de Lyme, mais ceci uniquement en présence d'un érythème migrans.

En effet, la sérologie n'est plus indiquée en présence d'un EM patent.

Cet EM survient de 3 jours à 1 mois, avec une limite supérieure pouvant aller jusqu'à 4 mois, après la morsure de tique.

La macule initiale est une lésion centrifuge, qui grandit autour de la morsure, elle atteint habituellement une dizaine de centimètres de diamètre, mais peut s'étendre jusqu'à 70 centimètres.

La croissance annulaire se fait à raison de quelques millimètres par jour.

Dans 40 % des cas, elle pâlit en son centre lors de la deuxième semaine, dans 70 % des cas après la troisième. La lésion est chaude pouvant donner une sensation de cuisson, mais classiquement il n'y a pas de prurit ou de desquamation.

Il existe de nombreuses formes cliniques: l'EM peut ne pas être localisé autour de la morsure, son centre peut rester de couleur uniforme, être invisible, bleu, induré, sa configuration peut être autre : triangulaire dans les plis, linéaire sur le cuir chevelu. D'autres lésions sont susceptibles d'apparaître à la place de l'EM comme des indurations de la peau, des vésicules, une zone desquamative ou de nécrose.

Il disparaît spontanément après quelques jours ou semaines, rarement un an.

Il peut laisser, de façon inconstante, une pigmentation résiduelle {46}.

Toutes les espèces de *B. burgdorferi sensu lato* peuvent être responsables d'un érythème migrans.

Son diagnostic est clinique et le sérodiagnostic est négatif chez plus de la moitié des malades à ce stade {47} : sérologie ELISA positive dans 20 à 50% des cas.

En cas de doute diagnostique, il est possible de réaliser une biopsie cutanée afin de rechercher le germe soit par culture soit par PCR : la PCR a une sensibilité entre 60 et 90%.

Dans tous les cas leur négativité n'exclut pas le diagnostic {46}.

Les formes multiples sont rares en Europe (plus fréquentes aux USA) et traduisent une dissémination hématogène de l'infection, à considérer alors comme une phase primo-secondaire.

b/ phase primo-secondaire

Il peut s'agir de lésions cutanées secondaires qui apparaissent à distance de la lésion primaire, et sont de plus petite taille, annulaires et avec une extension centrifuge moins nette. Il peut également exister d'autres manifestations de dissémination hématogène telles que des arthro-myalgies fugaces et migratrices, des céphalées.

c/ phase secondaire : *infection tissulaire focalisée (unique ou multiple)*

- Le lymphocytome cutané bénin :

C'est une manifestation précoce de la phase disséminée de la maladie. Il s'agit d'un nodule ou d'une plaque, indolore, violacé ou brun jaune, situé en général au niveau de l'oreille (lobe ou hélix), du mamelon ou du scrotum. Il apparaît dans les 2 à 10 mois après la morsure de tique, et plus fréquemment chez l'enfant. Une adénopathie satellite est souvent présente {47}.  
On peut le biopsier pour le différencier d'un lymphome cutané.

- L'arthrite de Lyme :

Elle est observée entre 2 semaines et 2 ans après une morsure de tique infectante. Elle est plus fréquente aux USA (représentant 50% des cas de Lyme non traités) qu'en Europe (15% en Alsace). Le plus souvent il s'agit d'une mono ou oligo-arthrite, asymétrique, parfois migratrice, brutale et évoluant par poussées. Elle touche principalement les grosses articulations : surtout les genoux, mais aussi les épaules, chevilles, coudes. L'épanchement est souvent important mais peu inflammatoire, et la destruction articulaire est rare, contrairement à d'autres arthrites bactériennes. On observe 80% de guérison sous antibiothérapie, mais il faut évaluer à 3 mois car il peut persister initialement des douleurs par phénomène inflammatoire. En cas de suspicion d'échec thérapeutique, on peut demander une PCR sur le liquide synovial.  
Même en l'absence de traitement, il y a une régression spontanée, à raison de 10 à 20% par an. Cependant 10% des patients gardent des mono ou oligo-arthrites chroniques, d'origine probablement immunologique {46}.

- Les manifestations cardiaques :

Elles sont rares en Europe (0,3 à 4% des cas) et apparaissent dans les 4 à 8 semaines après l'infection (avec un écart variant de 4 jours à 7 mois). Le tableau se présente souvent comme une myocardite à minima, avec des troubles de la conduction fluctuants, souvent bénins ; des BAV asymptomatiques ; tous de régression spontanée (dans de rares cas il peut y avoir nécessité d'un pace maker, temporaire, sur un BAV III) {46}.

- La neuroborréliose de Lyme précoce : {48}

Elle concerne 15% des patients atteints de maladie de Lyme en Europe. Il existe différentes présentations.

L'atteinte neurologique historique décrite est le syndrome de Garin-Bujadoux-Bannwarth, ou simplifié sous le terme de syndrome de Bannwarth. Cette entité est une triade associant radiculite hyperalgique, névrite crânienne et pléiocytose lymphocytaire du LCR.

La méningite isolée se présente sous la forme de céphalées persistantes, modérées, parfois avec un fébricule. On ne retrouve que rarement un méningisme, des nausées ou des vomissements. Les anomalies du LCR sont : une pléiocytose lymphocytaire (en général < 1 000/microL), une hyperprotéinorachie, une normoglycorachie, une production d'anticorps intra thécaux (avec calcul de l'index intra thécal) et parfois la présence de borrelies via la PCR.

Les radiculites isolées surviennent 1 à 12 semaines après l'infection. Initialement ce sont des douleurs radiculaires, sévères et volontiers résistantes aux antalgiques, survenant plutôt dans le territoire du dermatome piqué. Ces douleurs sont parfois suivies, 1 à 4 semaines plus tard, de signes neurologiques déficitaires (moteurs plus ou moins sensitifs), asymétriques.

La méningo-radiculite est la forme la plus fréquente de neuroborréliose.

Les parésies des nerfs crâniens peuvent toucher tous les nerfs crâniens, à l'exception du nerf olfactif : paralysie oculomotrice avec diplopie, névrite optique retrobulbaire, surdité brusque, syndrome vestibulaire, atteinte du trijumeau. Mais l'atteinte du nerf facial est la plus fréquente, prenant la forme d'une paralysie faciale périphérique. Cette PFP peut être bilatérale, surtout chez les enfants, où elle est alors quasi pathognomonique de Lyme.

La myélite aiguë représente moins de 5% des formes. Il s'agit de para-parésie, de troubles sensitifs essentiellement proprioceptifs ou de troubles urinaires.

L'érythème migrans est un signe spécifique de borréliose de Lyme, mais il est peu sensible dans les formes neurologiques (retrouvé dans moins de 50 % des cas).

La notion de morsure de tique est retrouvée chez moins de 40 % des patients atteints de neuroborréliose.

*c/ phase tertiaire : manifestations focalisées liées à la présence de la bactérie, de phénomènes inflammatoires et parfois dys-immunitaires*

- acrodermatite chronique atrophiante

Manifestation cutanée de la phase tardive de la maladie, elle survient six mois à plusieurs années après la contamination. Elle évolue en deux phases.

La phase initiale infiltrative est caractérisée cliniquement par un érythème violacé, œdémateux, mou, alors que la température de la peau est normale. Il siège surtout en regard des surfaces d'extension des membres (dos des mains, coudes, chevilles ou genoux). On peut parfois palper des cordons violacés linéaires (bandes fibreuses cubitales ou pré-tibiales) ou des nodules fibrotiques péri-articulaires.

L'érythème évolue ensuite vers une atrophie cutanée. L'épiderme s'amincit, devient frippé en surface en prenant un aspect en « papier cigarette » et laisse apercevoir par transparence le réseau vasculaire.

Ces lésions peuvent être accompagnées d'un prurit ou de dysesthésies. On peut également retrouver une adénopathie homolatérale.

L'acrodermatite chronique atrophiante est l'apanage des infections à *B. afzelii* {47}.

- arthrite de Lyme chronique

Aux USA, 10% des formes articulaires deviennent chroniques. Ce phénomène est moins fréquent en Europe. Des cas de myosites ont également été décrits.

- Neuroborréliose chronique

Ceci concerne moins de 10% de l'ensemble des neuroborrélioses, après au moins 6 mois d'évolution sans traitement (souvent 2 ou 3 ans).

Cliniquement, on décrit une encéphalomyélite progressive avec para-parésie spastique, ataxie, parésie des nerfs crâniens, déficits cognitifs ; et des poly neuropathies sensitives axonales avec douleurs radiculaires, paresthésies distales, diminution de la pallesthésie, hypoesthésie thermoalgique et abolition inconstante des réflexes ostéo-tendineux. Cette poly neuropathie axonale est souvent associée à l'acrodermatite chronique atrophiante.

Le diagnostic biologique, en plus des critères décrits pour la neuroborréliose précoce, repose sur l'IRM qui montre des lésions diffuses de la substance blanche, non spécifiques.

A la différence des neuro-Lyme secondaires, il n'y a pas de régression spontanée.

La réponse au traitement prend 2 à 6 mois, parfois plus, et est révélée par une normalisation de la pléiocytose du LCR {46}.

### 3. Diagnostic

Les cas certains définis par l'EUCALB sont repris sur l'annexe A.

En l'absence de l'EM, l'EUCALB considère que tout cas clinique évocateur doit néanmoins être considéré comme probable.

Dans ces cas de diagnostic clinique délicat, le recours à la biologie devient indispensable, même s'il ne permet pas pour autant d'établir le diagnostic avec certitude. En effet, les sérologies sont de faible sensibilité à la phase précoce, leur cinétique demeure encore mal comprise et les séroconversions asymptomatiques sont fréquentes en zone d'endémie {14}.

#### **Indications à une sérologie de Lyme :**

suspicion de lymphocytome débutant  
suspicion d'acrodermatite atrophiante  
paralysie faciale périphérique  
méningite lymphocytaire aiguë ou chronique  
méningo-radiculite lymphocytaire, avec ou sans mononévrite  
myéломéningoradiculite  
encéphalomyélite chronique progressive  
monoarthrite aiguë ou chronique  
BAV II

#### **Situations où une sérologie n'a pas lieu d'être :**

Sujets asymptomatiques  
Dépistage systématique des sujets exposés  
Morsure de tique sans manifestation clinique  
Erythème migrans typique  
Contrôle sérologique des patients après traitement

Le diagnostic biologique repose sur des techniques de recherche directe de la bactérie (réservées à des laboratoires spécialisés car cela nécessite des milieux de culture spéciaux) et de techniques indirectes (recherche d'anticorps spécifiques).

La recherche directe étant difficile et longue, le diagnostic biologique repose en pratique sur la recherche d'anticorps spécifiques.

L'EUCALB et le CDC recommandent une stratégie diagnostique en 2 étapes :

Test ELISA (ou test de dépistage rapide) : test de sensibilité très variable, il identifie les anticorps dirigés contre les antigènes de spirochètes.

Confirmation des tests positifs ou douteux par Western Blot : il identifie spécifiquement les anticorps dirigés contre les différentes espèces de *Borrelia burgdorferi sensu lato* et ainsi exclut les résultats faussement positifs.

#### a/ Test ELISA

L'immunofluorescence indirecte (IFI) a été supplantée par le test ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay), qui est basé sur la reconnaissance enzymatique de plusieurs antigènes spécifiques à *Borrelia burgdorferi*.

- cinétique des Immunoglobulines (Ig) :

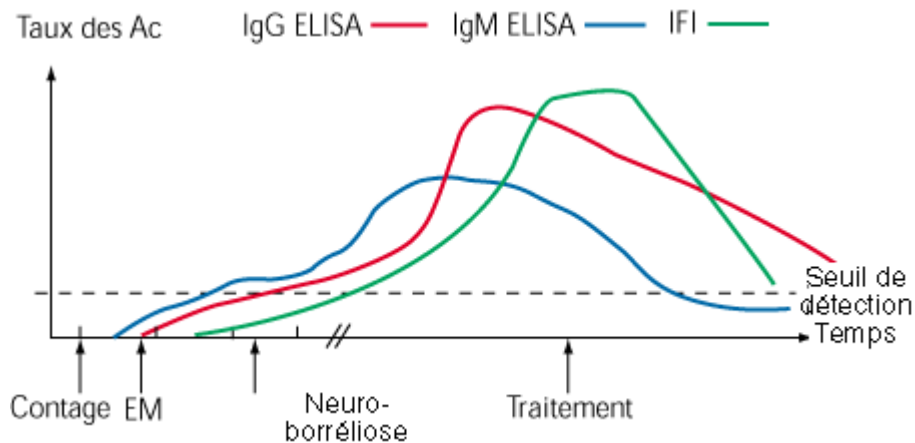
Les IgM apparaissent trois semaines après contage, pour atteindre leur maximum à 6-8 semaines, puis leur taux baisse progressivement.

La séroconversion en IgG apparaît 2-3 semaines plus tard et leur taux progresse jusqu'aux sixième-huitième mois. La décroissance se prolonge sur plusieurs années (jusqu'à 10 ans chez certains patients), mais il n'est pas encore possible de savoir si elles exercent un rôle protecteur.

L'utilisation de tests dosant de façon globale les anticorps (IgM et IgG) peut être suffisante quand le résultat de dépistage est négatif. Mais utiliser un test distinguant ces deux isotypes permet une meilleure interprétation des résultats en fonction des formes cliniques, amenant alors à confirmer par un Western Blot.

À la phase primaire, la séropositivité est de l'ordre 25 à 50 %, elle progresse de 50 à 70 % à la phase secondaire.

Une majoration du taux d'anticorps est possible. Si elle est associée à des manifestations de phase précoce et qu'un traitement antibiotique efficace a été bien mené préalablement, elle doit en premier lieu évoquer une recontamination.



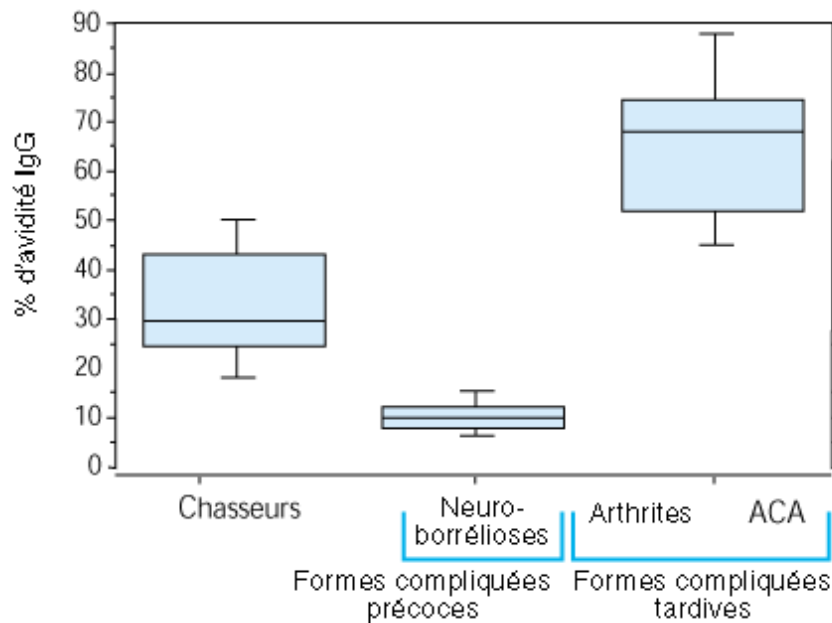
#### Cinétique des anticorps

M. Assous, diagnostic bactériologique des formes pédiatriques de Lyme

- détection de l'avidité des anticorps :

Les IgG ont une avidité qui augmente au fur et à mesure de l'évolution de l'infection. Cette avidité peut être mesurée pour différencier les formes précoces des formes tardives.

Ainsi l'avidité des anticorps IgG est plutôt faible dans les neuroborrélioses (10 à 20%) mais elle augmente (de 50 à 90%) dans les arthrites et les ACA, signant une forme plus tardive [46].



Pourcentage d'avidité en ELISA IgG (M. Assous)

#### b/ Western Blot

La technique par immuno-empreinte du Western Blot est plus spécifique, elle est utilisée pour confirmer le test ELISA positif ou douteux. Elle donne une réponse qualitative, mais n'affirme pas le caractère actif de l'infection (il n'existe pas de marqueur valable d'infection active à ce jour).

Cette technique est basée sur l'identification d'anticorps anti-*Borrelia burgdorferi* contre les différentes protéines du germe séparées par électrophorèse :

- protéine de haute masse relative : 93 kDa. Codée par le chromosome bactérien, cette protéine apparaît comme hautement spécifique de l'espèce *B. burgdorferi*.
- protéine de 60 kDa, apparentée aux "heat shock proteins". Très ubiquitaire dans le monde bactérien, elle est mise en cause dans le cas des sérologies positives de sujets sains.
- protéine de 41 kDa, correspondant à la flagelline. Il s'agit d'une protéine retrouvée dans les appareils locomoteurs de très nombreuses bactéries mobiles et particulièrement des spirochètes, d'où l'absence de spécificité des anticorps correspondants. Elle est retrouvée chez les patients atteints de syphilis, de mononucléose infectieuse et de polyarthrite rhumatoïde. Les anticorps anti-p41 sont cependant présents dans tous les cas de borréliose de Lyme.
- protéine de 39 kDa, BmpA, constituant protéique majeur spécifique de *B. burgdorferi*. La présence d'anticorps anti-39 est cependant limitée aux stades tardifs (arthrite, encéphalopathie). Elle est retrouvée chez 50 % des patients avec une syphilis.
- protéine de 23 kDa, correspondant à une protéine de surface de *B. burgdorferi* (OspC). OspC apparaît comme la première à être reconnue par des anticorps de classe IgM, permettant un diagnostic spécifique précoce [14].



L'EUCALB (*European Concerted Action on Lyme Borreliosis*) estime qu'un immunoblot IgM est considéré comme positif si deux des trois bandes suivantes sont présentes : OspC (24 kD), BmpA (39 kD) et Flagelina (41 kD).

Un immunoblot IgG est positif si 5 des bandes antigéniques suivantes sont présentes : p17, p18, p21 (DbpA), OspC (p22, 23, 24, 25), OspD (p29), p30, OspA (p31), OspB (p34), p58, p83/100 et VlsE.

#### c/ l'index d'anticorps intra thécal

Les anticorps peuvent diffuser de manière passive du sérum dans le LCR.

La présence isolée d'anticorps dans le LCR (sans signe d'inflammation associés) ne permet donc pas de poser le diagnostic d'une neuroborréliose. L'index intra-thécal se montre alors très précieux pour affirmer la réalité de la neuroborréliose.

Lors d'une neuroborréliose, des anticorps intra-thécaux sont formés, et ce en concentration supérieure à celle attendue sur la base des valeurs dans le sérum.

On calcule ainsi des indices d'anticorps spécifiques, qui mettent en rapport le titre d'IgG contre *B. burgdorferi* dans le LCR avec celui des IgG dans le sérum, tout en tenant compte de la barrière hémato-encéphalique. {49}

Cet index nécessite le dosage des immunoglobulines totales simultanément dans le sérum et le LCR :

$$\text{index intra-thécal} = \frac{(\text{Anticorps ELISA LCR} \times \text{IgG totales sérum})}{(\text{Anticorps ELISA sérum} \times \text{IgG totales LCR})}$$

#### d/ L'amplification génique (PCR, *Polymerase Chain Reaction*)

Elle a une grande précision de détection à *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, ce qui devient un inconvénient en Europe, où co-existent différentes espèces.

Mais plusieurs gènes ou séquences inter-géniques présentent un degré de conservation suffisant entre les espèces, au niveau des cibles des amorces, pour toutes les détecter, et une variabilité suffisante au centre de l'amplicon pour les différencier.

L'amplification génique est cependant mise en difficulté par le peu de bactéries présentes dans les échantillons à analyser.

La sensibilité de cette méthode reste ainsi proche de la sensibilité de la culture.

Son emploi est limité, et son coût important.

Elle est intéressante dans le cas de l'arthrite de Lyme : l'analyse soit du liquide synovial, soit de la biopsie synoviale, a une sensibilité de 80%.

Pour le sang et le LCR, qui nous intéressent dans notre étude, cette sensibilité reste médiocre.

Dans le cas du LCR, il faut 20 à 50 borrelies par mL pour obtenir une réaction PCR positive.

Comme la densité des borrelies est faible dans le LCR, la sensibilité atteint 30% dans les infections neurologiques précoces, et à peine 10% dans les infections chroniques.

La PCR se négative lors d'un traitement efficace. Elle peut donc être utilisée dans certains cas de persistance de douleurs, pour contrôler l'évolution de la maladie {49}.

#### e/ La Culture

Il s'agit de mettre en culture, dans des conditions de prélèvement stériles, des liquides biologiques (LCR, liquide synovial ou plasma) ou des prélèvements biopsiques (cutané, synovial) dans un milieu de culture spécifique.

Le délai est de 10 à 20 jours minimum, car le temps de génération de *Borrelia burgdorferi* est assez long, de 7 à 20h en culture.

Il faut attendre jusqu'à 8 semaines pour parler de vraie négativité.

C'est la technique de référence pour le diagnostic des formes cutanées.

En revanche, sa sensibilité sur le LCR est très mauvaise (<20%) {50}.

#### f/ Antigènes urinaires

Il existe un test aux États-Unis, mais de faible sensibilité et spécificité. Son utilisation est déconseillée. En Europe, ce test n'est pas utilisable car les espèces de borrelies sont différentes {15}.

#### g/ Test de stimulation des lymphocytes

La réponse immunitaire cellulaire face à un agent pathogène peut débiter avant même la séroconversion.

Le test consiste à incuber des lymphocytes périphériques avec *Borrelia burgdorferi*. Après 4 à 5 jours on mesure et compare l'incorporation de la thymidine tritiée (marquage radioactif) dans les lymphocytes stimulés et non stimulés du patient.

Les résultats semblent peu spécifiques, des faux positifs sont imputables à des réactions croisées avec d'autres agents pathogènes.

A ce jour il n'est pas recommandé pour le diagnostic de la borréliose de Lyme {15}.

#### h/ Immunophénotypage des lymphocytes CD 57+

Actuellement non indiquée pour le diagnostic de la borréliose de Lyme devant le défaut de preuve d'utilité.

#### 4. diagnostic biologique de la Neuroborréliose

Une sérologie de Lyme positive dans le sang ou le liquide céphalo-rachidien est nécessaire mais non suffisante pour poser le diagnostic de neuroborréliose, qui nécessite dans la majorité des cas une ponction lombaire avec mesure de l'index de synthèse intra-thécale anti-Borrelia.

La sérologie est recommandée. Sa sensibilité augmente avec la durée d'évolution de la maladie, et peut ainsi être initialement négative puis se positiver.

La sérologie sur LCR est un argument supplémentaire pour confirmer le diagnostic, elle permet en plus de calculer l'index de synthèse intra-thécale des IgG spécifiques. Cet index a une spécificité proche de 100%.

Dans les formes très précoces la sérologie peut être positive dans le LCR alors qu'elle est encore négative dans le sang {46}.

On ne retient pas la recherche directe, comme la PCR, pour le diagnostic de première intention car la sensibilité est trop faible.

Pour la paralysie faciale périphérique, une sérologie sur sérum de Lyme suffit au diagnostic et à la mise en route du traitement. Pour les autres nerfs crâniens, la méningo-radiculite doit être confirmée par la présence d'une réaction méningée lymphocytaire à la ponction lombaire.

Pour la neuroborréliose tardive, les mêmes examens (sérologie sang et LCR avec calcul de l'index intra thécal) sont recommandés.

## 5. Traitement {46}

La plupart des manifestations de la borréliose de Lyme régressent spontanément. Cependant, les antibiotiques sont indiqués pour réduire la durée des symptômes et surtout pour prévenir d'éventuelles complications comme les arthrites ou les neuroborrélioses.

Objectifs du traitement :

L'objectif principal est l'éradication complète des *Borrelia*, quelle que soit leur localisation au niveau tissulaire, ceci pour prévenir la survenue de phase tardive d'infection, qui est souvent associée à des phénomènes inflammatoires ou dys-immunitaires. Il faut utiliser des molécules actives sur le germe, avec peu de résistance connue, et à bonne diffusion tissulaire.

Le second objectif est la précocité de la mise en route de ce traitement. Plus le traitement est tardif (phase secondaire, voire tertiaire), plus le patient est exposé à une résolution lente de sa maladie et à une persistance des symptômes.

### a/ préventif {46} {1}

Les mesures de prévention doivent être largement mises en avant en raison de leur facilité et leur faible coût de mise en œuvre. La prévention peut être primaire ou secondaire.

Elle doit être constante car le risque de réinfection est réel {51}.

En l'état actuel des connaissances, il est même impossible de savoir si la réinfection nécessite une négativation des sérologies.

La prévention primaire consiste à éviter le contact avec les tiques.

S'il est difficile de se priver totalement de promenade en forêt, on peut conseiller que celle-ci s'effectue de préférence au milieu des sentiers, évitant les contacts avec les herbes et les buissons. Des vêtements à manches longues et des pantalons rentrés dans des chaussettes diminuent le risque d'accrochage des tiques sur la peau. Le port d'un chapeau est également recommandé car la détection des tiques dans le cuir chevelu est difficile. Il est conseillé de porter des habits clairs qui facilitent la découverte des tiques.

Prendre un bain ou une douche dans les 2h en rentrant d'une zone à risque semble réduire, selon une étude conduite dans le Nord Est des Etats-Unis, le risque de contamination de 60%. C'est en effet l'occasion de repérer une tique en examinant le tégument et de l'éliminer à l'eau et au savon.

Les répulsifs cutanés peuvent être utilisés en zone d'endémie, sauf chez les jeunes enfants et chez les femmes enceintes car ils peuvent être toxiques.

L'information du public est essentielle. Il s'agit de les informer sur les risques des maladies transmises par les tiques, de leur apprendre à reconnaître une tique et à savoir la retirer, et de leur apprendre les signes cliniques qu'il faut surveiller et ceux devant amener à consulter.

Des campagnes d'information sont réalisées dans de nombreux pays, souvent renforcées par des pancartes à l'entrée des forêts à risque.

En France en 2009, une saisine du Haut Conseil de la Santé Publique a abouti à un rapport {17}.

La prévention secondaire consiste à savoir détecter, retirer rapidement et proprement une tique accrochée à la peau, puis surveiller.

On conseille ainsi de rechercher les tiques par un examen minutieux de l'ensemble du revêtement cutané, notamment dans les localisations habituelles des morsures à savoir les aisselles, les plis, la région génitale et le cuir chevelu.

En présence de tique accrochée à la peau, il faut la retirer le plus rapidement possible, car le temps d'accrochage à la peau augmente le risque d'infection, et par une technique mécanique adaptée, type tire tique, qui va « dévisser » la tique ancrée sans l'arracher. Il est déconseillé de la retirer avec des substances chimiques type alcool ou éther car ceci endort la tique et favorise le risque de régurgitation et donc de la transmission. Après retrait de la tique il est conseillé de désinfecter le site de morsure.

### Quelle est la place de l'antibioprophylaxie ?

En systématique, après une morsure de tique, elle n'est pas recommandée.

Elle se discute au cas par cas dans des zones d'endémie et dans des situations à haut risque : morsures multiples, fort taux d'infestation connu, long délai d'attachement. Dans ce cas la prescription repose sur soit de la doxycycline en monodose 200mg, soit de l'amoxicilline 3g/jour pendant 10 à 14 jours.

Ceci concerne surtout les personnes fragiles telles que les femmes enceintes, les enfants de moins de 8 ans, et les immunodéprimés.

Par contre, l'intérêt de ce traitement post-exposition semble nul pour les personnes non particulièrement vulnérables. Cette analyse est étayée par une enquête américaine, menée en zone d'endémie, en double aveugle chez 482 patients mordus par des tiques depuis moins de 72 heures. Elle montre que bénéfice du traitement est bien inférieur au risque iatrogène qu'il fait courir : si les 200 mg de doxycycline par jour ont réduit le risque infectieux de 3,2% à 0,4%, ils ont occasionné des effets adverses dans 30,1% des cas

Un arrêt transitoire de l'allaitement est conseillé en Allemagne aux femmes porteuses d'une borréliose de Lyme. Cette recommandation est basée sur la mise en évidence de *Borrelia* par PCR dans le lait maternel.

### Qu'en est il d'un vaccin ?

Des vaccins ont été développés aux USA. Ils sont dirigés contre l'antigène de surface *OspA* de *B.b. ss*. Les anticorps dirigés contre *OspA* sont ingérés par la tique durant son repas sanguin et neutralisent les borrelies dans l'intestin de la tique, empêchant leur migration vers les glandes salivaires de la tique.

*LYMERix*<sup>®</sup> (Glaxosmithkline Ltd) a vu sa commercialisation s'interrompre en février 2002 en raison d'un rapport coût/efficacité/bénéfice défavorable.

En raison de l'hétérogénéité des *OspA* des souches de borrelies européennes, ce vaccin n'a pas son utilité sur notre continent. Un vaccin multivalent serait envisagé chez Baxter, (*B. burgdorferi sl*, *B. garinii* et *B. afzelii*).

La piste d'un vaccin anti-tiques est aussi à l'étude

b/ curatif {46}

On utilise trois classes de molécules actives cliniquement : les bêta lactamines, les cyclines, les macrolides.

✧ présentation des options thérapeutiques

Le tableau ci-dessous regroupe les avantages et inconvénients de chacun des différents antibiotiques susceptibles d'être utilisés.

<b>ANTIBIOTIQUES</b>	<b>Avantages</b>	<b>Inconvénients</b>
<b>Bêta Lactamines</b>		Réaction d'Herxheimer
Péni G (produit de référence historique)		4 perfusions par jour allergie
Amoxicilline	Faible coût forme pédiatrique	Allergie 3 prises par jour
Ceftriaxone	Bonne diffusion 1 injection par jour forme pédiatrique	Coût élevé
<b>Cyclines</b>		CI enfant < 8 ans, grossesse, allaitement photosensibilité faible diffusion dans le LCR
Doxycycline		
Minocycline		Toxidermie sévère (DRESS)
<b>Macrolides</b>		Interactions médicamenteuses risques de torsades de pointe
Azithromycine	1 prise par jour durée courte du traitement forme pédiatrique	Coût élevé
Erythromycine	Forme pédiatrique	Risques de torsades de pointe Troubles digestifs

#### Présentation des options en termes d'antibiothérapie pour le Lyme

✧ choix de la molécule selon le tissu cible

La diffusion de ces 3 catégories de molécules est satisfaisante au niveau cutané et articulaire.

Pour le système nerveux central, la diffusion au LCR est bonne pour les céphalosporines de troisième génération injectables. Elles sont supérieures aux cyclines et aux macrolides qui eux ont une diffusion au LCR nulle.

Pour la diffusion intracellulaire, le choix se portera sur les macrolides et les cyclines.

## ▲ Traitement de l'érythème migrans

Selon les règles de bon usage d'un traitement antibiotique, parmi les différents traitements testés, on privilégiera les antibiotiques les plus anciens, au spectre le plus étroit, les mieux tolérés et les moins coûteux : l'amoxicilline et la doxycycline.

### Amoxicilline

Les recommandations américaines préconisaient initialement 500mg trois fois par jour, sans tenir compte du poids.

Les doses recommandées dans le Vidal sont de 4g par jour.

L'objectif étant une éradication complète des *Borrelia* afin de limiter les complications tardives, il faut éviter d'utiliser une dose insuffisante. L'accord professionnel retient ainsi une dose adaptée au poids, de 50 mg/kg/jour en trois prises orales, sans dépasser 4 g par jour.

### Doxycycline

Compte tenu de la pharmacocinétique de cette molécule, une prise unique de 200mg par jour est possible.

### Place des macrolides

Ils ont une activité *in vitro* excellente sur *B.b. sl*. Cependant l'efficacité clinique reste controversée. A ce jour on ne les prescrira pas en première intention, mais en seconde option en cas de contre-indication aux deux premières molécules citées ci dessus. La posologie est de 500mg par jour, en une prise unique, pendant 10 jours (hors AMM).

### Durée du traitement

Les recommandations portent à 14 jours de traitement pour l'amoxicilline et la doxycycline en cas d'un érythème migrans isolé (10 jours si azythromycine).

En cas d'EM à lésions multiples ou accompagnées de signes généraux ou extra cutanés, il faut alors considérer que l'infection est en phase primo-secondaire de dissémination et allonger le traitement à 21 jours.

En effet en cas de traitement inférieur à deux semaines, le risque de développer des complications tardives est multiplié par deux.

### Enfant et femme enceinte ou allaitante

On utilisera une même posologie pour l'amoxicilline, à 50mg/kg/jour.

La doxycycline est contre indiquée en dessous de huit ans et lors de la grossesse. Au dessus de huit ans, on prescrira 4 mg/kg/jour.

L'azithromycine se prescrit chez l'enfant à raison de 20mg/kg/jour.

### ▲ Traitement en phase secondaire

A ce stade, les traitements n'ont été que très peu testés et comparés. Les études ont pour l'instant confirmé leur intérêt sans avoir validé un schéma thérapeutique précis.

#### Neuroborrélioses

En 1988, la Ceftriaxone à raison de 4g/jour IV l'emporte sur la pénicilline, dans les formes tardives neurologiques ou articulaires. Puis son résultat a été démontré comme identique mais mieux toléré à raison de 2 g/jour IV.

Un traitement par voie orale par doxycycline 200mg/jour pendant 28 jours n'est recommandé que dans les formes avec atteinte isolée d'un nerf crânien sans réaction méningée associée (cas de la paralysie faciale isolée). Dès lors qu'il y a pléiocytose dans le LCR, la voie parentérale est à privilégier.

#### Autres atteintes secondaires

L'arthrite de Lyme répond à la doxycycline 200 mg/jour pendant 28 jours.

Le lymphocytome borrélien se traite comme un érythème migrant, en optant pour une durée de 21 jours en cas de lésion de grande taille.

Les atteintes cardiaques sont souvent découvertes via une autre manifestation secondaire, dès lors devant l'atteinte d'au moins deux organes on choisira un traitement parentéral.

#### Enfant et femme enceinte ou allaitante

On prescrira la Ceftriaxone à raison de 75 à 100 mg/kg/jour, sans dépasser 2 g/jour.

### ▲ Traitement en phase tertiaire

La physiopathologie de la phase tertiaire semble dépendre de mécanismes immunologiques plus que de la présence directe du germe.

Dès lors l'antibiotique peut ne pas être suffisant.

De plus la présence de formes kystiques, difficiles d'accès et moins sensibles aux antibiotiques, peut amener à proposer un traitement de première intention par doxycycline pendant un mois, avec comme alternative un traitement parentéral de 14 jours



## 6. Évolution et Pronostic

### a/ réaction de Jarisch Herxheimer :

La lyse bactérienne, obtenue grâce aux antibiotiques, réactive le système immunitaire et peut aggraver transitoirement les symptômes. Sa fréquence est estimée à environ 15%.

C'est une réaction le plus souvent bénigne, qui ne doit pas conduire à arrêter trop vite le traitement.

Le traitement de cette phase doit uniquement être symptomatique.

### b/ Suivi post thérapeutique :

#### suivi clinique

L'objectif est l'amélioration et la disparition des signes cliniques.

Lors de la phase primaire d'érythème migrans, les signes cutanés mettront plusieurs semaines à disparaître, sans que cela soit signe d'échec thérapeutique.

Pour la phase précoce localisée, le suivi se résume à l'observation de la régression totale des symptômes dans les 4 à 6 mois. Il a pour but d'exclure la survenue d'une forme disséminée.

Le suivi des phases disséminées, précoce et tardive, s'attache à la surveillance clinique. La persistance des symptômes peut s'expliquer soit par efficacité insuffisante de l'antibiothérapie, soit par infection persistante dans un foyer intracellulaire.

Pour les formes secondaires et tertiaires, la résolution sera d'autant plus lente et incomplète que le traitement aura été mis en route avec retard. On réalisera l'évaluation clinique à distance, d'au moins deux mois après la fin de l'antibiothérapie, voire six mois dans le cas des neuroborrélioses.

#### place de la biologie ?

La sérologie se prête mal au suivi de l'évolution de la maladie ou de son traitement. Elle n'est pas un paramètre indicatif de la progression ou de la régression, ni dans le sérum ni dans le LCR.

En effet, les titres d'anticorps évoluent peu avec le temps, même les IgM peuvent rester positives pendant des années.

Une nouvelle investigation sérologique ne sera indiquée que si il y a suspicion d'une nouvelle infection. Des réinfections sont en effet possibles, la preuve d'une immunité protectrice n'ayant pas encore été faite {1} {52} {53}.

A la fin du traitement, un immunoblot peut en revanche s'avérer utile: si le nombre de bandes diminue, cela indique le succès thérapeutique.

Pour le suivi de l'arthrite de Lyme, le diagnostic moléculaire peut être utilisé pour rechercher une négativation de la PCR dans le liquide synovial, notamment en cas de persistance de douleurs.

Pour les atteintes neurologiques, en cas de troubles persistants ou d'évolution progressive, on peut répéter la ponction lombaire, pour comparer la pléiocytose. La surveillance du LCR montre une décroissance importante, sinon totale, de la protéinorachie et de la pléiocytose dans les 6 à 12 mois suivant le traitement. Une ré augmentation de cette pléiocytose est un marqueur de réinfection. Par contre, la synthèse intrathécale d'immunoglobulines persiste à distance du traitement, jusqu' à 3 ans pour les IgG, les IgM disparaissent après 6 mois. Cette synthèse intrathécale ne constitue donc pas un marqueur fiable d'infection active.

## PATIENTS ET METHODE

### I. CADRE ET LIEU DE L'ETUDE

#### A/ Le Limousin/ La Corrèze

##### 1. Géographie, Population, Facteurs environnementaux

Le département de la Corrèze se trouve dans la région du Limousin, située au centre sud de la France.

##### a/ démographie

La Corrèze est composée de 3 arrondissements, 37 cantons et 2286 communes. Le recensement de 2011 relevait 244 685 habitants. La superficie du département était de 5 856 km<sup>2</sup> et la densité de population de 41 habitants par km<sup>2</sup>.

La commune de Tulle, préfecture de la Corrèze, située à une altitude de 220 m, comporte 15 647 habitants alors que 50 231 habitants ont été recensés dans la sous-préfecture de Brive-la-Gaillarde. Avec une population de 10 328 habitants, la ville d'Ussel est le troisième arrondissement.

La répartition de la population corrézienne selon l'âge montre : 49 5576 personnes ayant moins de 20 ans, soit 20,3% de la population totale ; 49 582 individus âgés de 20 à 39 ans (soit 20,5% de la population totale) ; 67 600 de 40 à 49 ans (27,5%), 44 268 de 60 à 75 ans (18%) et 33 659 personnes étaient âgées de plus de 75 ans et représentaient 13,7% de la population totale corrézienne. {54}{55}

##### b/ climat

Département de transition entre l'Aquitaine et le Massif Central, l'altitude du département s'élève du bassin de Brive au plateau de Millevaches. Ce relief explique la grande variété des climats corréziens.

Ainsi on distingue cinq zones climatiques différentes, avec trois exemples de variations :

Bassin de Brive : climat de type océanique méridional, avec des précipitations peu abondantes et des températures douces en hiver et élevées l'été.

Pays de Tulle : climat de type océanique altéré, plus continental que sur le bassin de Brive, avec températures plus basses et des précipitations plus importantes. Les températures ont une amplitude plus marquée, avec de nombreuses gelées l'hiver.

Monédières et plateau de Millevaches : climat de montagne à tendance océanique très humide. Les températures sont basses, il y a de nombreuses gelées et de fréquentes chutes de neige. Les précipitations sont plus modérées sur le tiers Est de cette zone.

On compte 190 jours de pluie par an sur le département de la Corrèze, ce qui en fait le « château d'eau de la façade Atlantique ». {56}

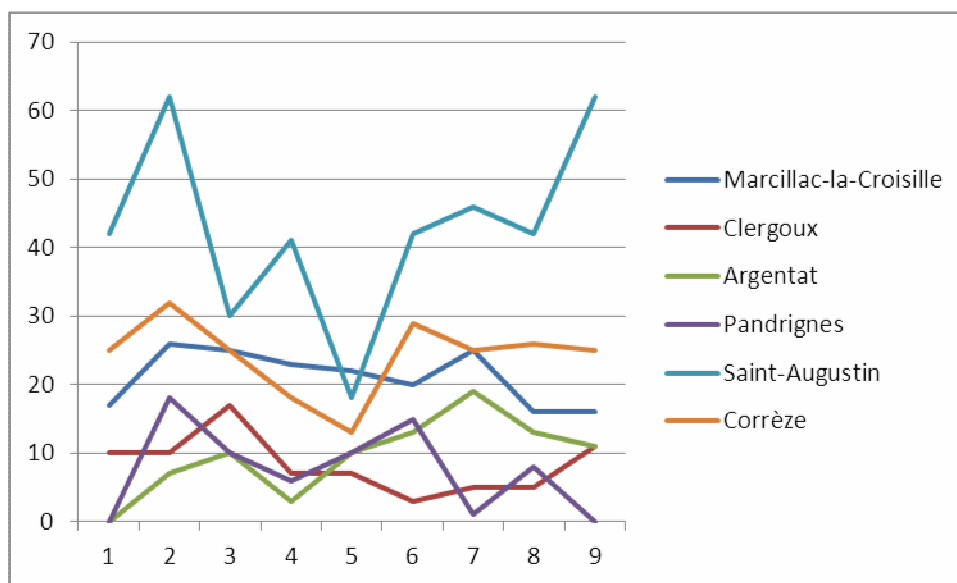
### c/ la forêt corrézienne

La forêt corrézienne occupe un peu plus de 260 000 hectares, pour une surface départementale totale de 586 000 hectares, soit un taux de boisement de 45%. Depuis une quinzaine d'années un gain de plus de 15 000 hectares a été réalisé, essentiellement au détriment des landes. Le reboisement des terres agricoles ne concerne qu'un peu moins de 2 500 hectares. Cette forêt est en grande majorité privée (96%), avec une estimation d'un tiers appartenant à des agriculteurs. L'essentiel de cette forêt est divisée en secteurs de moins de 25 hectares (75%), dont 20% mesurant moins de 5 hectares. {57}

### d/ évolution des cheptels des animaux sauvages sur les dix dernières années

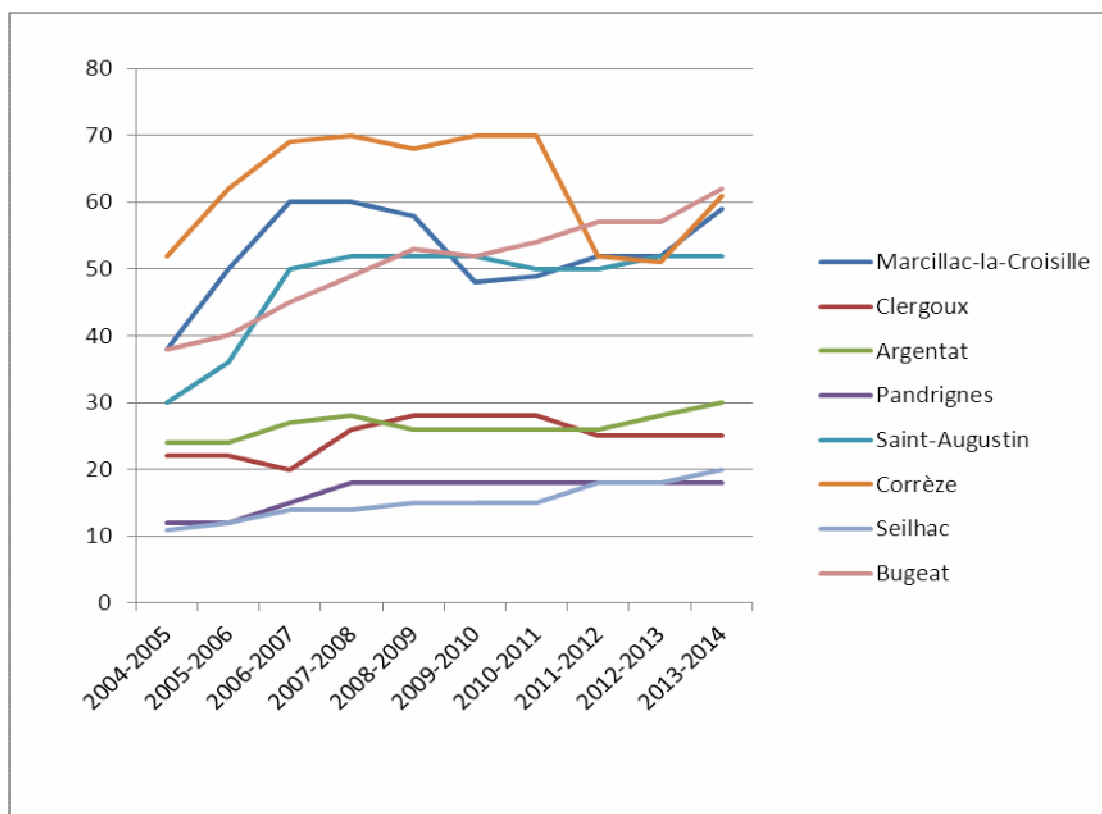
Grâce au recensement des données effectuées par l'office départemental des chasseurs de la Corrèze, nous disposons des chiffres des prélèvements annuels sur les ongulés sauvages, i.e. les sangliers, les chevreuils et les cerfs. Ces chiffres ont été choisis selon les communes qui ressortaient dans notre étude de dossiers et dans notre étude de la séroprévalence de la maladie de Lyme dans le département et particulièrement dans les villes de Marcillac la Croisille, Clergoux, Pandrignes, St Augustin, Corrèze, Seilhac et Bugeat.

Concernant les sangliers, il y a des variations annuelles mais la tendance n'est pas à la croissance de la population.

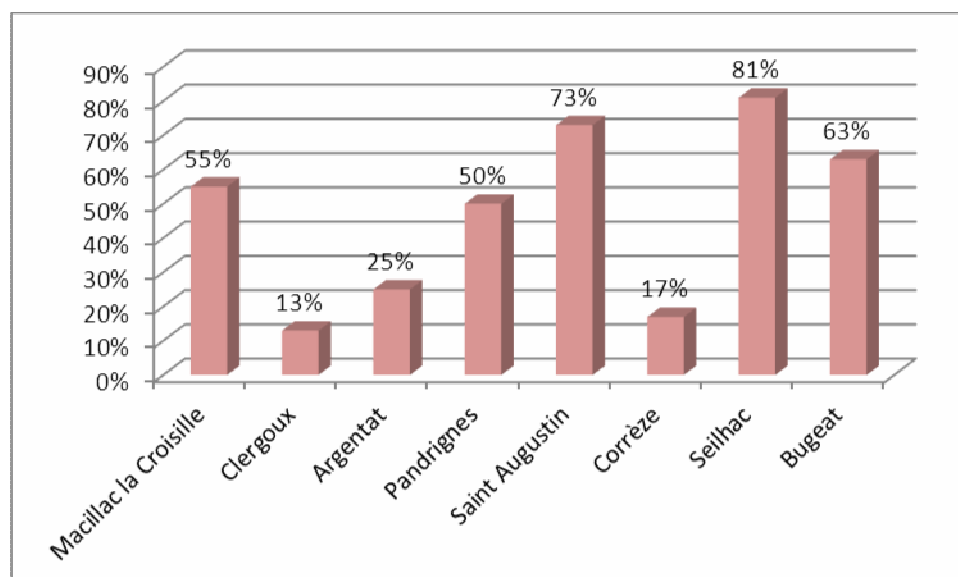


**Evolution du cheptel de sangliers (unités) selon les communes depuis 9 ans**  
(d'après les chiffres fournis par l'office départemental de la chasse de la Corrèze)

Concernant les chevreuils, la tendance est à la croissance nette.

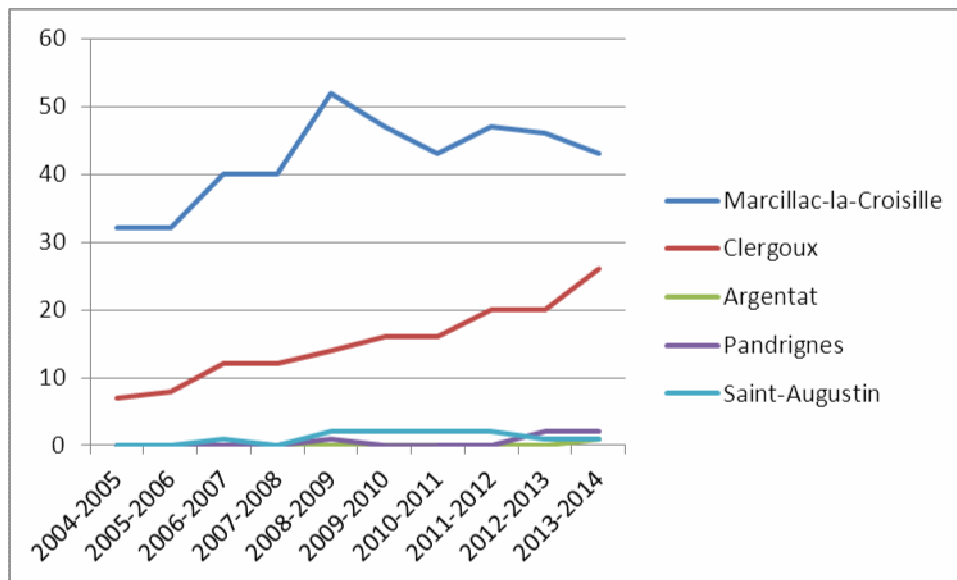


**Evolution du cheptel de chevreuils (unités) sur les 10 ans selon les communes**  
(d'après les chiffres fournis par l'office départemental de la chasse de la Corrèze)

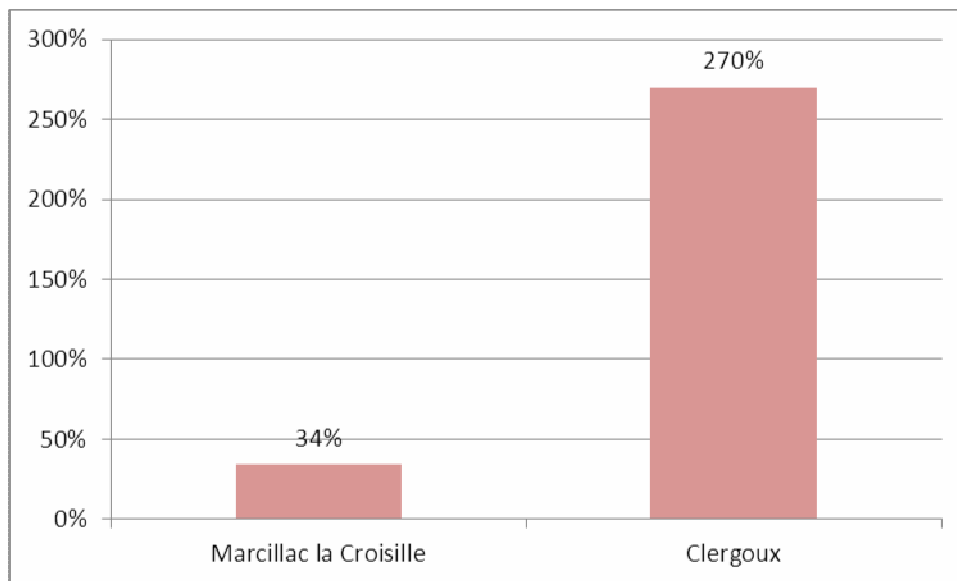


**Croissance (en %) du nombre de chevreuils selon les communes**  
(d'après les chiffres fournis par l'office départemental de la chasse de la Corrèze)

Concernant les cerfs, la tendance est également à la croissance nette, ils sont quasiment tous regroupés sur le domaine forestier de Marcillac la Croisille/Clergoux. Cependant ils font leur apparition sur des communes où jusque là leur prélèvement n'était pas autorisé : Argentat, Pandrignes, Saint Augustin...



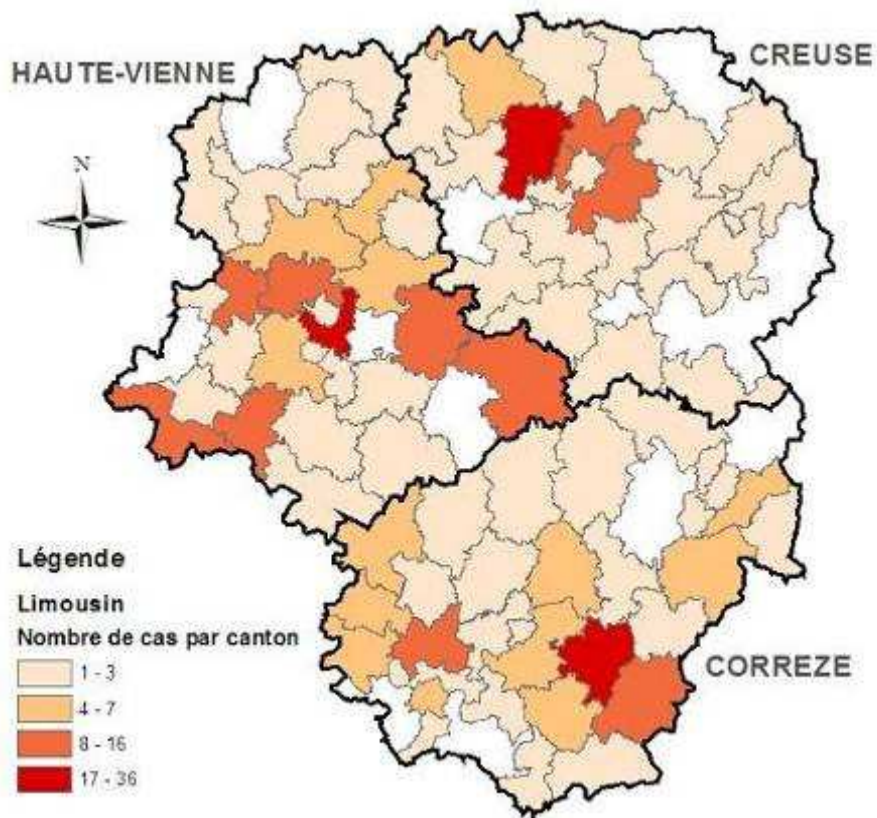
**Evolution du cheptel de cerfs selon les communes sur 10 ans**  
(d'après les chiffres fournis par l'office départemental de la chasse de la Corrèze)



**Croissance (en%) de la population de cerfs**  
(d'après les chiffres fournis par l'office départemental de la chasse de la Corrèze)

## 2. Épidémiologie de la Borréliose de Lyme en Corrèze

L'incidence départementale moyenne recensée par la CIRE entre 2004 et 2006 retrouve une moyenne de 54 cas identifiés pour 100 000 habitants. Cette étude présente une hétérogénéité par cantons.



Hétérogénéité d'incidence de la maladie de Lyme en limousin  
*CIRE centre ouest et CNR, 2004-2006*

Les cantons les plus fréquemment cités en Corrèze sont Laguette, La Roche Canillac et Saint-Privat (poche d'incidence à 112 cas pour 100 000 habitants en Haute Corrèze en 2004). {11}

### B/ Le Centre Hospitalier de Tulle, Service de Médecine Interne

Le Centre Hospitalier de Tulle dessert un bassin de population de 40 000 habitants et un territoire de proximité de 72 000 habitants.

L'hôpital dispose de 620 lits et places.

L'activité de 2012 comporte 13 000 entrées en Médecine-Chirurgie-Obstétrique, 102 000 consultations externes, 5 000 interventions chirurgicales et 18 500 passages aux urgences. {58}

## II. Type et Période de l'Étude et Considérations Éthiques

Il s'agit d'une étude descriptive de la séroprévalence et des facteurs socio-démographiques, cliniques, diagnostiques et thérapeutiques associés à la maladie de Lyme (Borréliose) et particulièrement de la Neuroborréliose dans le département de la Corrèze. L'étude de la séroprévalence de la Borréliose a été effectuée prospectivement du 24 septembre au 11 novembre 2012 chez les patients hospitalisés au service de Médecine Interne du Centre Hospitalier de Tulle et nous avons analysé rétrospectivement dix neuf cas de neuroborréliose hospitalisés dans le même service du 30.09.2000 au 20.12.2011.

## III. Critères d'inclusion des patients

### A/ Étude de la séroprévalence de la Borréliose de Lyme

Les patients hospitalisés dans le service de Médecine Interne du Centre Hospitalier de Tulle du 24.09.2012 au 11.11.2012 ont bénéficié d'une sérologie de la maladie de Lyme et ont été inclus dans l'étude de la séroprévalence.

### B/ Étude de la Neuroborréliose de Lyme

L'étude rétrospective porte sur dix neuf dossiers, de sexe masculin ou féminin, hospitalisés dans un service de Médecine de l'hôpital de Tulle entre le 30.09.2000 et le 20.12.2011.

Le diagnostic de maladie de Lyme au stade secondaire neurologique a été porté sur : 1) la présence d'une sérologie sur sérum positive ou douteuse, 2) associée à une présentation clinique de rachialgie et/ou méningo-radiculite, 3) avec soit une sérologie sur LCR positive (11 cas); soit une sérologie sur LCR négative (ou absence de ponction lombaire) mais ayant présenté une nette amélioration clinique rapide après une antibiothérapie d'épreuve.

#### IV. Étude Expérimentale

##### A/ Dosage sanguin des Immunoglobulines non spécifiques (IgM) et spécifiques (IgG) anti *Borrelia*

Le coffret VIDAS du laboratoire BIOMERIEUX a été utilisé pour la sérologie de Lyme sur les échantillons de sérum prélevés des patients. Ce système permet la détection des Immunoglobulines M (IgM) et des IgG, selon une méthode ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay). L'ELFA est une méthode immuno-enzymatique en deux étapes avec détection finale du complexe anticorps-antigène en fluorescence. Le prélèvement de sang veineux peut se faire sur un tube sec, un tube avec héparinate de sodium ou de lithium ou un tube avec gel séparateur. Le sérum ou plasma doit être utilisé le jour même, ou alors conservé à 2-8°C sur une durée maximale de 6 jours. Toutes les étapes du test sont réalisées automatiquement par l'instrument.

Après une étape préliminaire de lavage puis dilution de l'échantillon, les anticorps anti-*B. burgdoferi* de l'échantillon se lient aux protéines recombinantes spécifiques de *B. burgdoferi s.l.* fixées sur le cône.

Les composants non liés du sérum sont éliminés par lavage. Un conjugué anti IgM ou IgG humaines marqué à la phosphatase alcaline vient alors se fixer sur le complexe immun formé sur le cône. L'excès de conjugué est éliminé par un nouveau cycle de lavages. Lors de l'étape finale de révélation, on dépose un substrat qui va être hydrolysé par l'enzyme du conjugué. Hydrolysé, ce substrat émet une fluorescence émise à 450 nm. La valeur du signal de fluorescence est proportionnelle à la quantité d'anticorps présents dans l'échantillon, IgM ou IgG. Les résultats sont analysés automatiquement par l'instrument qui fournit une valeur en indice et imprime un rapport.

Les réactifs de ce coffret VIDAS contiennent : 1) pour le coffret VIDAS IgM : une association de protéines recombinantes chimériques de *Borrelia burgdoferi sensu lato* (DbpA et OspC), 2) pour le coffret IgG : une association de protéines recombinantes chimériques de *B.b. sensu lato* (VlsE, DbpA et OspC). {59}

##### B/ Dosage des Immunoglobines non spécifiques (IgM) et spécifiques (IgG) anti *Borrelia* (sérologie de Lyme) dans le liquide céphalo rachidien (LCR), et calcul de l'index intra thécal

Le LCR prélevé a été analysé au laboratoire Pasteur Cerba, en région parisienne.

La préparation pré-analytique du LCR doit respecter les recommandations suivantes :

- prélever le liquide par piqûre lombaire le même jour que le prélèvement de sang.
- clarifier les échantillons par centrifugation avant le test si besoin.
- ne pas utiliser les échantillons fortement hémorragiques ou contenant des particules en suspension ou une contamination évidente.

En attendant le dosage, les échantillons ont été stockés à 2-8°C, 48 heures au maximum.

La détermination qualitative et quantitative des immunoglobulines intra-thécales se fait via le coffret ENZYGNOST Lyme link VlsE/IgG et ENZYGNOST Borreliosis/IgM.

Les principes de cette méthode reposent sur la fixation des anticorps IgG spécifiques de l'échantillon à tester sur les antigènes fixés dans les cupules de la plaque test.

Le conjugué anti IgG humaine (Lyme link Conj G) se fixe sur ces anticorps spécifiques. La partie enzymatique du conjugué transforme la solution d'emploi du chromogène en la colorant en bleu.



Cette réaction est stoppée par l'addition de solution d'arrêt, qui colore la solution en jaune. L'intensité de la coloration jaune est proportionnelle à la concentration en anticorps IgG anti-Borrelia spécifiques de l'échantillon. La quantification en unités Enzygnost (U/mL) se fait par calcul selon l'alpha méthode.

La composition du mélange d'antigènes comporte un *antigène Borrelia burgdorferi* inactivé (provenant d'un patient porteur de *B. afzelii*) et de VlsE recombinant obtenu à partir des trois espèces génétiques de Borrelia pathogènes pour l'Homme (*B. afzelii*, *B. garinii* et *B.b. sensu stricto*).

Pour prouver la formation intrathécale d'anticorps spécifiques aux *borrélias*, la seule présence d'anticorps dans le LCR est insuffisante. En effet ceux-ci peuvent provenir du sérum par diffusion. Pour comparer cette diffusion passive avec la formation autochtone dans le LCR, on compare les concentrations du LCR et du sérum, c'est le calcul de l'index intra-théal. {60}

#### D/ Prise en charge thérapeutique des patients et Évolution

L'ensemble des patients a bénéficié d'une antibiothérapie. Les dix neuf patients (19 cas) ont bénéficié d'un traitement par Ceftriaxone, parmi lesquels 17 avaient une prescription à la posologie de 2g en une injection intraveineuse lente par jour, 1 patient a bénéficié de la même molécule prescrite à la posologie de 2g répartis en deux intraveineuses lentes. 1 patient n'a reçu que 7 jours de traitement par Ceftriaxone à la posologie de 2g par jour, par voie intraveineuse, à cause de l'observation de signes d'intolérance biologique (hyperlipasémie), ayant justifié la prescription de Doxycycline à X mg par jour pendant quatorze jours par voie orale. Enfin, un patient a été traité par de la Vibramycine, à la posologie de 400mg par jour, pendant 21 jours, pour intolérance à la ceftriaxone.

17 patients sur les 19 ont été revus par la suite en consultation de suivi.

#### E/ Analyse statistique

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel Stata, version 12 (Stata Corp, College station, Tex). Les données qualitatives ont été présentées sous forme de pourcentage (%). Les données quantitatives ont été présentées sous forme de moyennes et écart-type ou de médiane encadrée par l'intervalle interquartile (25e et 75e percentiles). Ils ont été résumés dans les tableaux et figures. La comparaison des proportions a été faite par le test de chi-deux ou par le test exact de Fisher lorsque nécessaire, les moyennes et médianes par le test-t de Student et le test non paramétrique de Wilcoxon. La différence était significative pour  $p < 0,05$ .

## RESULTATS

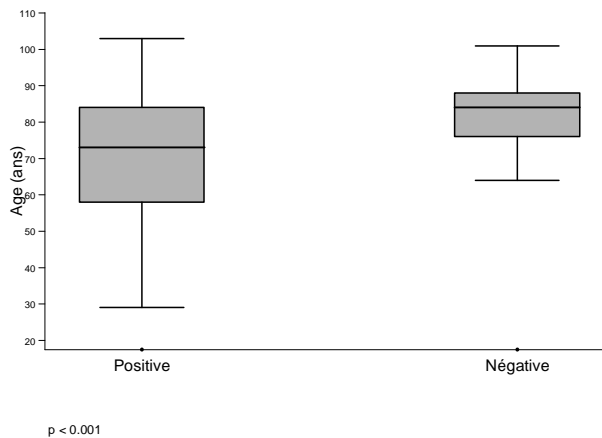
### I. Séroprévalence de la maladie de Lyme

#### 1. Population de l'étude selon la sérologie de Lyme

Au total, 172 patients ont été hospitalisés et inclus dans le service de Médecine Interne du Centre Hospitalier de Tulle entre le 24 septembre 2012 et le 11 novembre 2012. La sérologie de Lyme était positive chez 19/172 (11%) patient, parmi lesquels 8/19 (42 %) était de sexe féminin et 11/19 (58 %) de sexe masculin (Tableau 1). La moyenne d'âge était significativement moins élevée chez patients séro-négatifs par rapport aux patients séropositifs [70.1 (+/-17.6) versus 82.4 (+/-9.7),  $p < 0.001$ ], (figure 1).

Résidence	Négative	Positive	Total
15000	1	0	1
19000	34	2	36
19120	1	0	1
19140	2	1	3
19150	7	1	8
19160	2	1	3
19190	4	0	4
19200	6	1	7
19220	8	0	8
19240	1	0	1
19250	4	1	5
19260	3	1	4
19290	1	0	1
19300	8	2	10
19320	5	1	6
19330	5	0	5
19370	1	1	2
19380	2	0	2
19400	12	5	17
19410	1	0	1
19430	5	0	5
19450	2	0	2
19460	1	0	1
19470	4	0	4
19490	4	0	4
19550	4	1	5
19560	2	0	2
19700	11	1	12
19800	11	0	11
87130	1	0	1
Total	153 (89%)	19 (11%)	172 (100%)

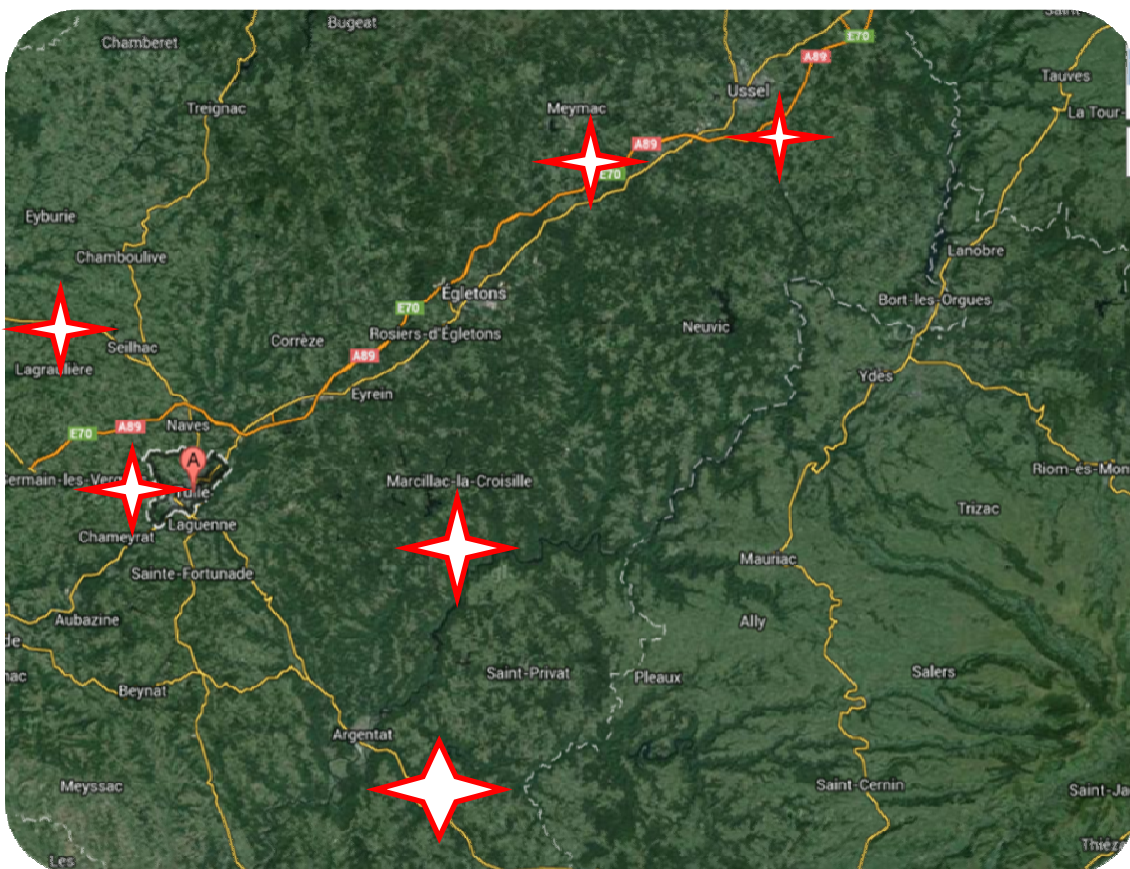
**Tableau 1** : distribution des patients selon le résultat de la sérologie de Lyme.



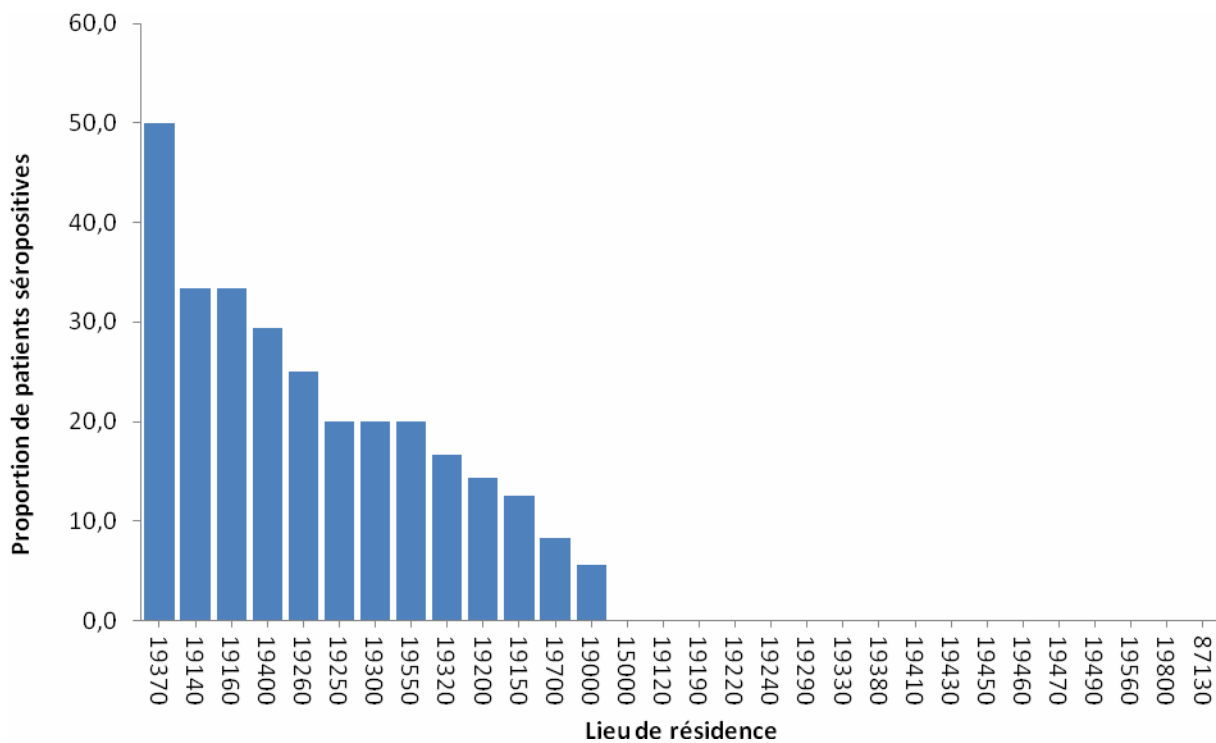
**Figure 1:** Sérologie de Lyme selon l'âge. *Erratum : inversion positive/négative sur la figure*

## 2. Séroprévalence de Lyme selon le lieu de résidence des patients

Les 172 patients inclus dans l'étude provenaient de trente villes (30) corréziennes géographiquement distantes les unes des autres (Figure 2). Cette observation montre la diversité des origines de la population de patients consultants et/ou hospitalisé au centre hospitalier de Tulle. Les résultats de la figure 3 montrent que la sérologie de Lyme était positive chez les patients provenant de 13/30 (43.3%) villes.



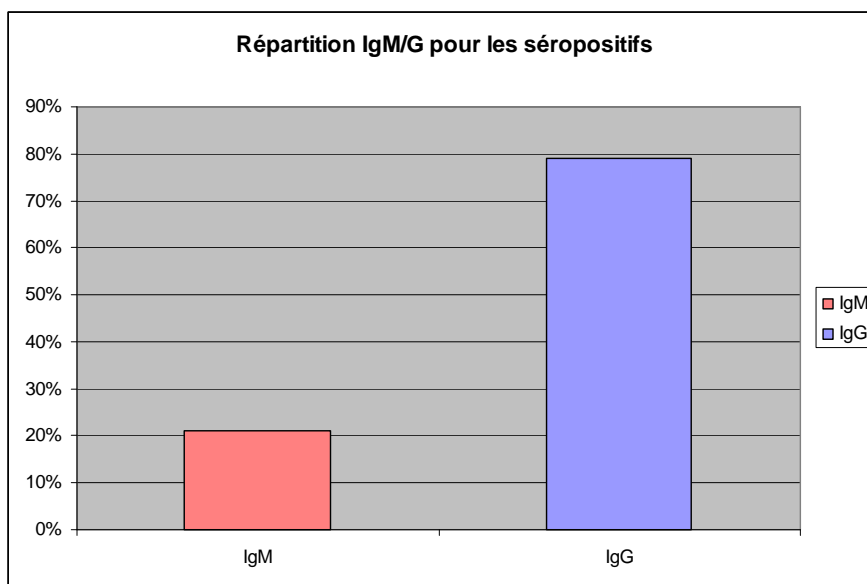
**Figure 2:** localisation géographique des villes en Corrèze et marquage des zones à risque de Lyme



**Figure 3:** Séroprévalence selon le lieu de résidence des patients.

### 3. Séropositivité-Lyme selon le type d'immunoglobuline

Parmi les 19 patients ayant présenté une sérologie de Lyme positive, 4/19 (21%) patients avaient une sérologie de Lyme positive pour les immunoglobulines de type-M (IgM) et 15/19 (79%) étaient positifs pour les immunoglobulines de type-G (IgG). Aucun patient n'est positif pour les deux types d'immunoglobulines (Figure 4).

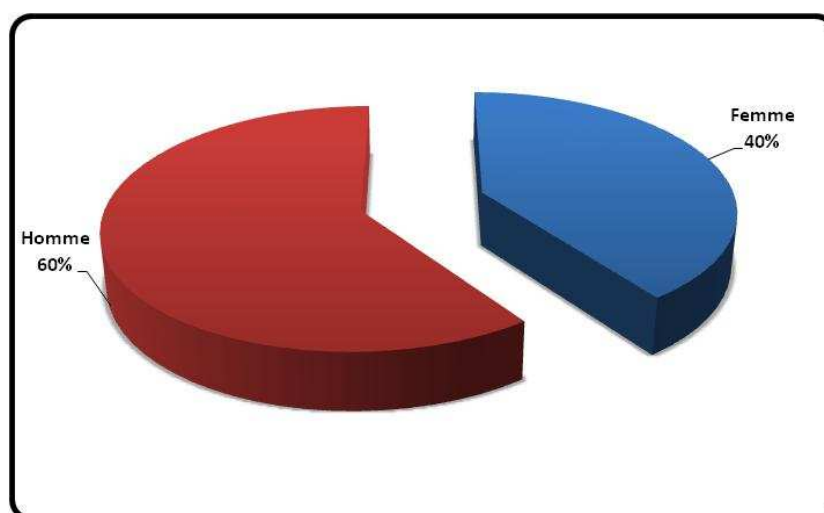


**Figure 4 :** Séropositivité selon le type d'immunoglobuline

## II. Etude rétrospective des dossiers de Neuroborréliose

### 1. Répartition selon le sexe et l'âge

Du 31.01.2002 et le 23.08.2012, soit pendant une période de dix ans, dix neuf (19) patients ont été hospitalisés pour maladie de Lyme au centre hospitalier de Tulle, parmi lesquels, 11/19 (60%) étaient de sexe masculin et 8/19 (40%) de sexe féminin (Tableau 2). L'âge moyen était de 62,4 ans (extrêmes de 39 à 83 ans). Il n'y avait pas de différence significative de la distribution des cas de Neuroborréliose selon le sexe ou l'âge ( $p=0.8$ ).



**Répartition des cas de neuroborrélioses selon le sexe**

sexe	variables	N	Moy.	E.T.	Min.	Max.	Méd.	25 <sup>e</sup> Percentile	75 <sup>e</sup> Percentile
M	âge	12	62,5	16,1	39	83	58,5	52	79
F	âge	8	62,3	10,1	47	74	63	54,5	71
Total	âge	20	62,4	13,7	39	83	60	52	74,5

**Tableau 2:** distribution des patients présentant une maladie de Lyme selon l'âge et le sexe

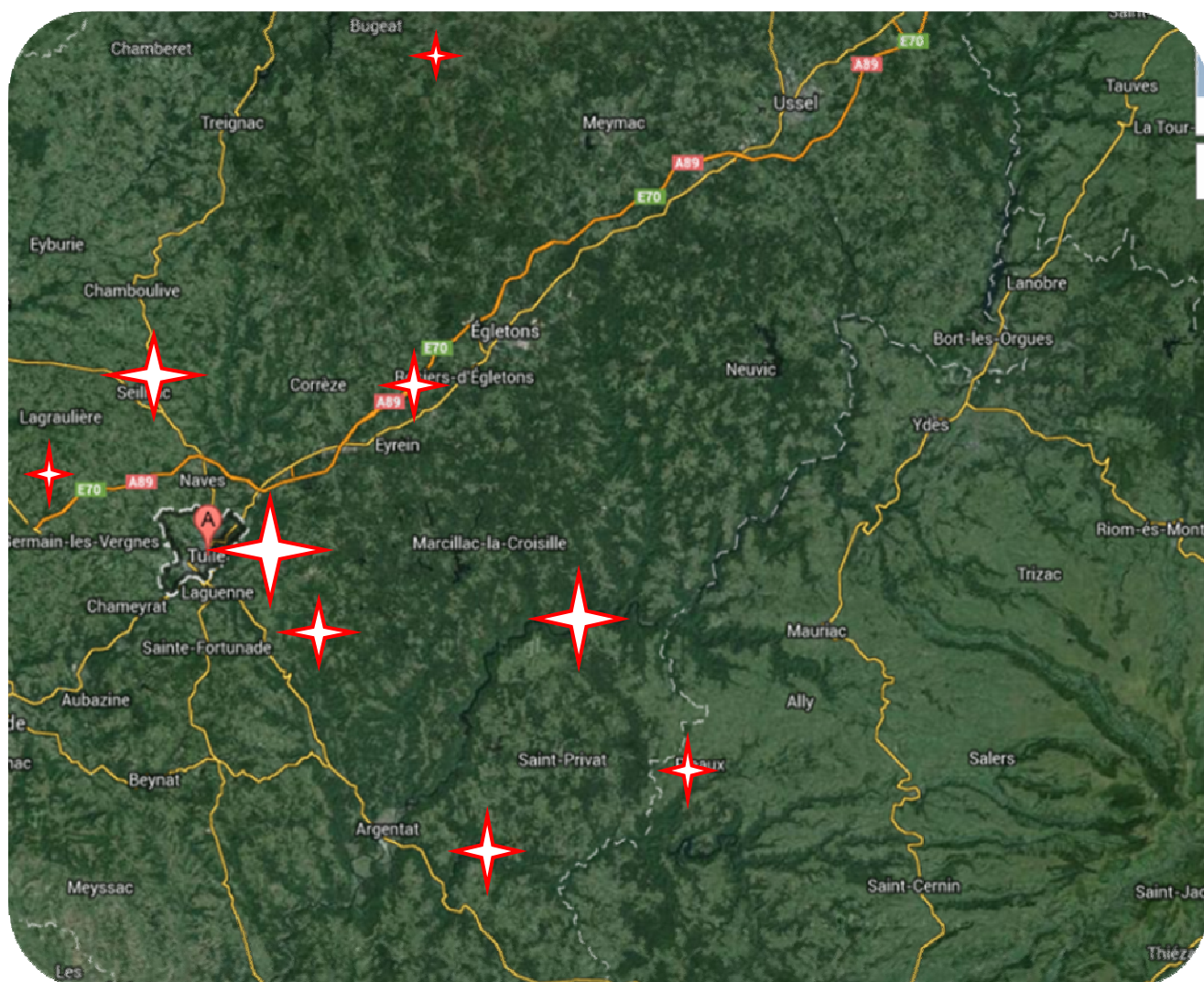
## 2. Profession

Nous ne disposons que de 5/19 (25%) dossiers exploitables pour ce paramètre. Sur les 5 patients pour lesquels une profession était précisée: 1 travaillait dans l'administration hospitalière, 1 était délégué commercial, 1 maréchal ferrant, 1 retraité cadre dans les travaux publics et 1 secrétaire de gendarmerie.

## 3. Répartition zone rurale/zone urbaine

Selon nos observations 13/19 (70%) patients vivent en zone rurale, i.e. dans des villes de moins de 5 000 habitants et 6/19 (30%) patients vivent en zone urbaine, se répartissant entre Tulle et Argentat.

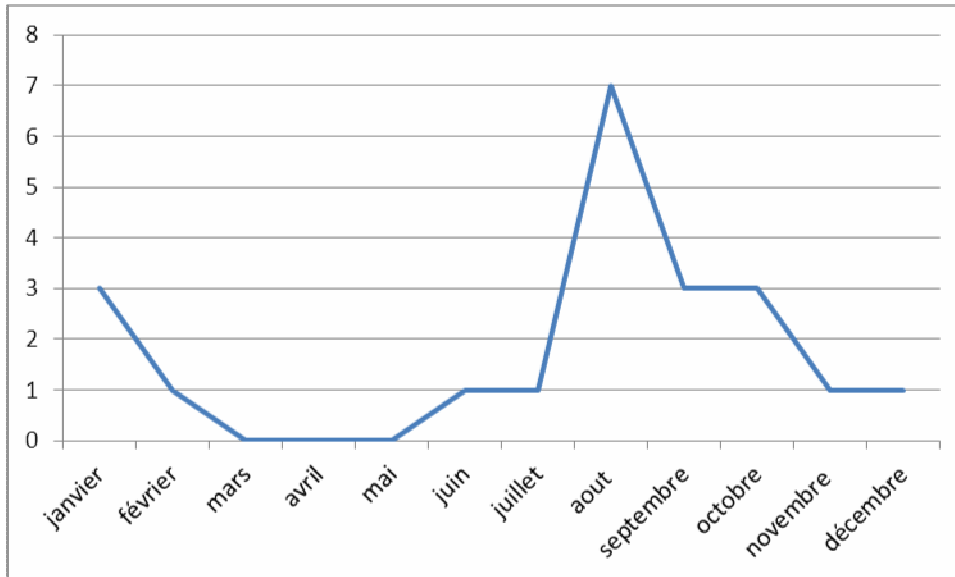
La figure 5 montre la disposition géographique des principales villes en Corrèze. Le nombre de cas de Neuroborréliose était respectivement de 4/19 (21%), 3/19 (16%), 3/19 (16%), 2/19 (10%), 2/19 (10%), 2/19 (10%), 1/19 (5%), 1/19 (5%), 1/19 (5%) dans les villes de: Tulle, Clergoux-Marcillac la Croisille, Seilhac-Madrangé-St Augustin, Argentat, Pandrignes-St Paul, Egletons – Corrèze, Saint Mexant, Bugeat et Saint Privat. Nous avons observé 1/19 (5%) patient hors département (Meisseix).



**Figure 5 : disposition géographique des principales villes en Corrèze et répartition des cas de neuroborrélioses**

#### 4. Distribution annuelle des cas de Neuroborréliose selon la saison

La figure 6 montre la distribution annuelle du nombre de cas de maladie de Lyme. Au total 5/19 (26%) patients ont été hospitalisé au premier semestre, entre les mois de janvier et juin ; alors que 14/19 (74%) patients développaient la pathologie au second semestre (Juillet-décembre), avec un maximum de cas [11/19 (58%)] observé en période estivale (Juillet-septembre) et 3/19 (16%) patients en automne. Au total, sur les 11 patients hospitalisés en été, 7/11 (64%) étaient observés au mois d'août (figure 6).



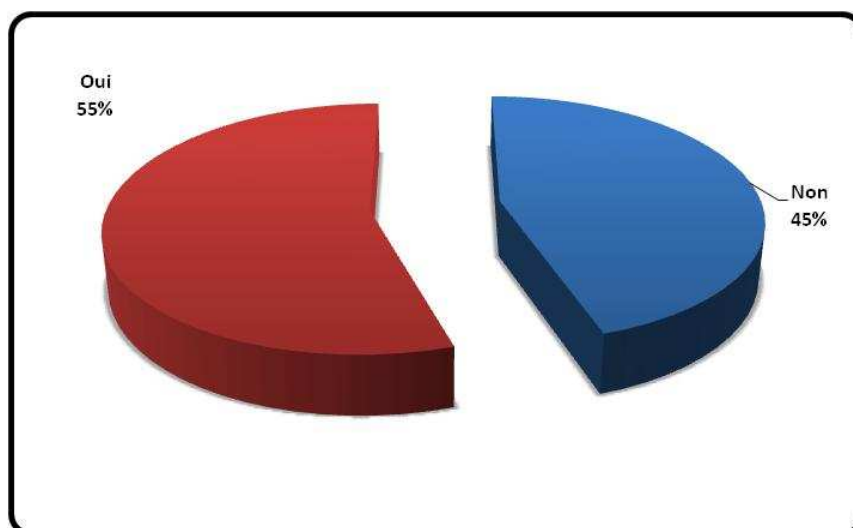
**Figure 6: Répartition saisonnière des diagnostics de neuro borréliose**

## 5. Analyse Clinique

### a/ Observation d'une morsure de tique et d'un érythème migrans

La notion d'une morsure de tique a été rapportée chez 10/19 (53%) patients et n'a pas été retrouvée dans 9/19 (47%) dossiers (Figure 7).

L'érythème chronique migrans a été observé chez 7/19 (37%) patients. Cependant, nous ne disposons pas de données descriptives sur l'aspect, la localisation, le caractère unique ou multiple ou sur l'évolution.



**Figure 7: Observation d'une morsure de tique**

### b/ Signes généraux

#### \* Fièvre

Sur les 19 patients hospitalisés pour maladie de Lyme, une température supérieure ou égale à 37°8C a été retrouvée chez 5/19 (26%) patients. La température variait entre 37°8C et 38°C.

#### \* Malaise, altération de l'état général

La notion de malaise a été observé chez 4/19 (21 %) patients, parmi lesquels 2/4 (50%) avaient à la fois une AEG et un fébricule.

#### \* Arthralgies, rachialgies

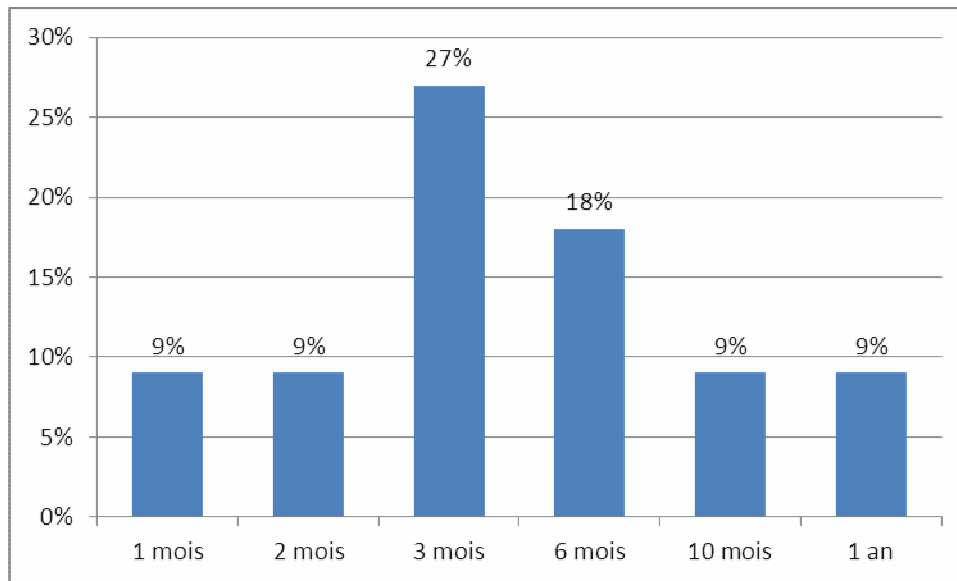
Au total, 10/19 (53%) patients ont présenté, avant les signes neurologiques des arthralgies et/ou rachialgies dorsolombaires d'horaire inflammatoire.



c/ Intervalle libre

La morsure de tique ou l'érythème migrans ont été datés chez 9/19 (47%) patients. La figure 8 montre la proportion de cas selon les délais (en mois) entre la survenue de ces événements et l'apparition des signes neurologiques.

La proportion de patients ayant présenté des signes neurologique entre le premier et le troisième mois (1-3 mois) après pique de tique et/ou survenu d'érythème migrans était de 45%, alors que 18%, 9% et 9% patients présentaient ces symptômes respectivement au 6<sup>ème</sup>, 10<sup>ème</sup> et 12<sup>ème</sup> mois.



**Figure 8 : proportion de patient selon le délais de survenue (intervalle libre) des manifestations neurologiques**

## 6. Signes neurologiques

### a/ Radiculite hyperalgique

C'est le mode d'expression clinique principalement retrouvé dans notre série, avec 18/19 (95%) observations. Elle était uniquement sensitive chez 14/19 (74%) patients, avec soit une hypoesthésie, soit des paresthésies. Les douleurs sont constamment retrouvées [19/19 (100%)].

Une atteinte motrice avec parésie a été observé chez 4/19 (21%) patients. Elle était bilatérale chez 8/19 (42 %) cas.

Le territoire atteint concernaient les membres inférieurs chez 14/19 (74%) patients, 1/19 (5%) patient présentait une atteinte sous scapulaire, 1/19 (5%) patient avait une atteinte d'un bras, 2/19 (10%) patients avaient une atteinte dorsale en hémi ceinture et 1/19 (5%) patient avait une plexopathie brachiale avec un phénomène de Parsonage Turner. Une atteinte proximale a été observé chez 13/19 (68%) patients.

### b/ Atteinte des nerfs crâniens

Les atteintes des paires crâniennes dans notre série sont uniquement représentées par l'atteinte faciale périphérique. Au total, 4/19 (21%) patients présentaient une paralysie faciale périphérique (PFP); parmi lesquels 1 cas était à bascule, c'est-à-dire avec atteinte initialement gauche puis controlatérale un mois après, 3 cas présentaient un tableau de radiculite des membres inférieurs, homolatérale ou controlatérale voire bilatérale.

### c/ Atteinte méningée

Au total, 17/19 (89%) patients ont bénéficié d'une ponction lombaire (PL) avec analyse biologique du liquide céphalo-rachidien (LCR), 2/19 (11%) patients avaient une sérologie nettement positive et une amélioration spectaculaire 48 heures après l'initiation de l'antibiothérapie d'épreuve.

Le syndrome méningé clinique n'a pas été retrouvé chez la totalité des patients, 1/19 (5%) patient a présenté un malaise avec vertiges, alors que les anomalies biologiques du LCR étaient observé chez 19/19 (100%) patients.

L'analyse macroscopique montrait un LCR clair chez 19/19 (100%) patients. L'analyse cytologique mettait en évidence une hyper-leucocytose (variant de 16 à 450 éléments/mm<sup>3</sup>, avec une moyenne à 156/mm<sup>3</sup>), à prédominance lymphocytaire (variant de 60 à 99%, avec une moyenne à 80%).

L'analyse biochimique des LCR montrait une hyper-protéinorachie avec une protéinorachie supérieure à 0.45g/L chez 19/19 (100%) patients [Moyenne 1,07 g/L (0.53 - 2.03 g/L)]; la glycorachie était normale chez 19/19 (100%) patients.

### d/ Arthralgies

2/19 (10%) patients ont présenté des arthralgies sans arthrite, parmi lesquels 1/19 (5%) cas présentait des arthralgies des deux poignets, le second cas présentait des arthralgies du genou gauche.

## 7. Paramètres biologiques inflammatoires

Le recueil des données biologiques de la numération formule sanguine ne retrouvait pas d'hyperleucocytose (globules blancs 7.5 G/mm<sup>3</sup> en moyenne, avec un 75<sup>ème</sup> percentile à 8.3 G/mm<sup>3</sup>), ni d'anémie (hémoglobine à 14 g/dl en moyenne, 25<sup>ème</sup> percentile 13.8g/dL), ou d'atteinte de la lignée plaquettaire (en moyenne à 260G/L avec un minimum à 158 et un maximum à 500G/L). La protéine-C réactive (CrP) moyenne était de 2.6 mg/L (1 – 8 mg/L).

## 8. Appui de l'imagerie

16 patients ont bénéficié d'une imagerie.

Concernant les 3 patients n'ayant pas eu d'imagerie :

- ▲ le cas 1 présentait un syndrome de Parsonage Turner typique, l'imagerie n'était pas nécessaire au diagnostic.
- ▲ le cas 10 présentait une paralysie faciale périphérique et des paresthésies du membre inférieur controlatéral. Il avait été traité quelques mois plus tôt pour un Lyme sur une sérologie positive mais avait reçu un traitement stoppé à dix jours en raison de problème de tolérance.
- ▲ le cas 17 présentait des douleurs brutales et très vives du bras droit avec abolition des réflexes, sérologie sur sérum positive mais négative sur le LCR, pas de souvenir de morsure de tique ni d'érythème migrans.

6 patients ont bénéficié de radiographies du rachis dorsolombaire.

Parmi eux, 3 présentaient des radiographies normales.

Le cas 3 présentait un doute sur des lésions radiographiques de maladie de Paget (infirmé au TDM).

Le cas 8 présentait une arthrose avec un pincement L4L5S1.

Le cas 15 présentait une arthrose articulaire postérieure sur une scoliose.

4 patients ont bénéficié d'un scanner lombaire.

Parmi eux 2 étaient normaux.

Le cas 3 présentait un possible conflit L4L5. Le cas 13 présentait un conflit L4L5 mais controlatéral à la clinique.

Le cas 16 a bénéficié d'un scanner thoracique, normal.

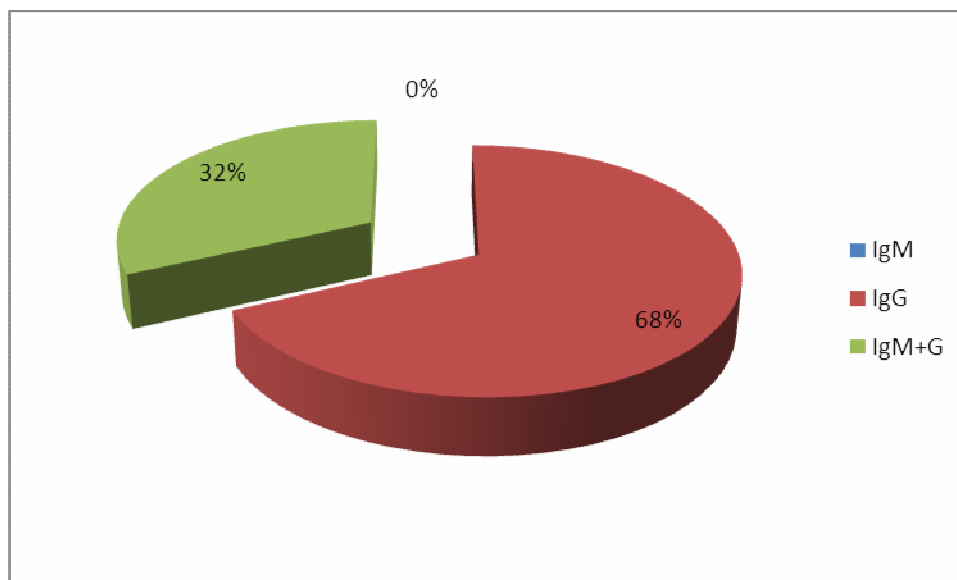
Le TDM cervical du cas 20 a été annulé après réception de la positivité de la ponction lombaire.

6 patients ont bénéficié d'un scanner cérébral, dont un d'un scanner et d'une IRM cérébrale, tous ces examens sont revenus normaux.

1 patient supplémentaire s'est vu son scanner cérébral annulé après réception de la positivité de ponction lombaire.

## 9. Sérologie sanguine de la maladie de Lyme

18/19 (95%) patients avaient une sérologie Lyme positive, soit en immunoglobuline-G (IgG) soit en IgM et IgG. La serologie sanguine de Lyme n'a pas été retrouvée dans 1/19 (5%) dossier, l'inclusion reposait sur la positivité de la sérologie Lyme sur LCR. Aucun patient ne présentait de sérologie uniquement positive en IgM (Figure 9).



**Figure 9: Proportion de patient avec une sérologie sanguine de Lyme positive selon le type d'immunoglobuline (IgM, IgG, IgM+IgG).**

## 10. Sérologie de Lyme sur LCR/ index intra-thécal

14 patients ont bénéficié d'une sérologie de Lyme réalisée sur le prélèvement du LCR.

5 patients n'ont pas eu de sérologie sur LCR.

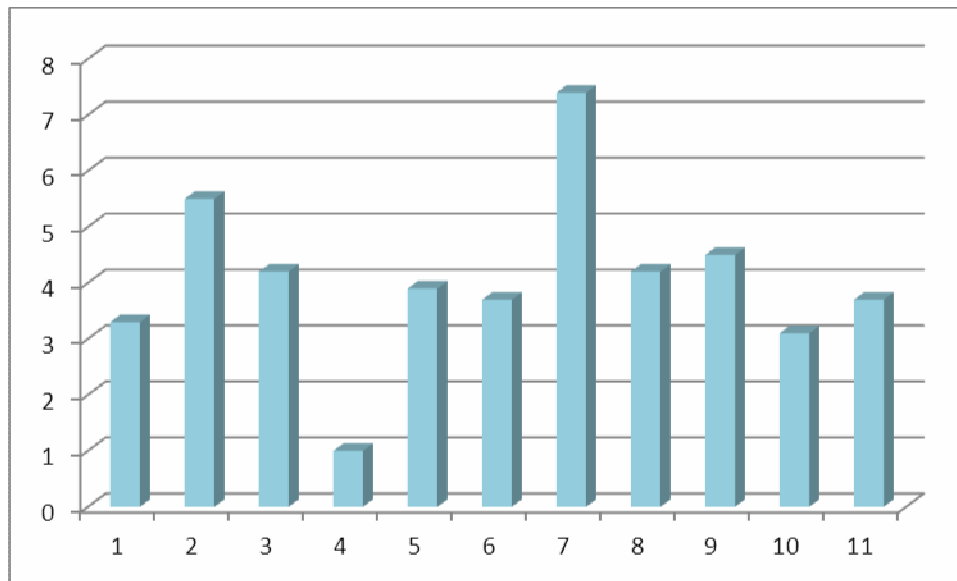
Parmi eux, 2 n'avaient pas bénéficié de ponction lombaire :

- Le cas 3 (radiculite dorsale) a présenté une régression des douleurs en 3 semaines.
- Le cas 8 (tableau abdominal aigu) a présenté une amélioration spectaculaire en 48h d'antibiothérapie.

Les 3 autres ont eu une ponction lombaire, qui était à chaque fois perturbée : hyper lymphocytose, hyperprotéinorachie, liquide clair, normoglycorachie.

- Le cas 2 (radiculite des membres inférieurs, bilatérale et sensitivomotrice) avait une PCR sur LCR négative. Cependant il a présenté une régression totale de ses symptômes au septième jour du traitement.
- Le cas 11 (rachialgies et radiculite sensitive bilatérale des membres inférieurs) s'est notablement amélioré en 21 jours de traitement.
- Le cas 14 (paralysie faciale) était guéri à 1 mois de traitement.

Sur les 14/19 patients ayant bénéficié d'une sérologie de Lyme sur LCR, 11 étaient positives (soit 78,6%). L'indice de sécrétion intrathécal était considéré comme positif s'il était supérieur à 0.8. Cet indice était supérieur à 1 chez 10/11 (91%) cas avec serologie Lyme positive sur LCR, il était compris entre 0,8 et 7.4, avec une moyenne à 4.045 (Figure 10).



**Figure 10: Valeurs de l'indice intrathécal.**

## 11. Traitement

18 patients sur 19 ont reçus 21 jours d'antibiothérapie par Ceftriaxone 2g/jour. Il s'agissait d'une perfusion unique journalière, sauf pour l'un d'entre eux pour qui il s'agissait de deux perfusions de 1g/12h.

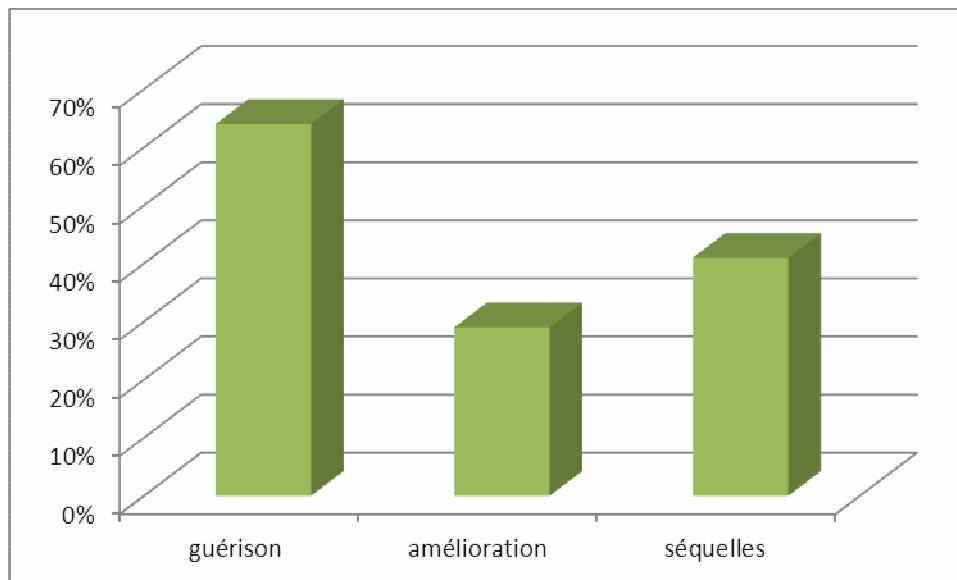
Un patient a été traité par vibramycine, en raison d'une allergie aux pénicillines, à la dose de 400mg en une prise unique journalière, pendant 28 jours.

## 12. Evolution clinique lors du suivi thérapeutique

16 patients ont bénéficié d'un suivi, 3 ont été perdus de vue.

L'évolution clinique favorable avec guérison était observé chez 11/16 (69%) patients: 10/16 (62%) évoluaient favorablement après 7 jours de traitement et 1/16 (6%) après 21 jours. Une amélioration clinique partielle était observée chez 5/16 (31%) patients.

Cinq (5) patients présentaient des symptômes invalidants après un mois de suivi (Figure 11). Les symptômes décrits étaient: la persistance de douleurs dorsales, arthralgies asthénie et troubles du sommeil, séquelles neuropsychologiques avec syndrome dépressif et troubles de la mémoire, douleurs neurogènes des membres inférieurs, douleurs séquellaires en hémi ceinture insomniantes et troubles de la mémoire.



**Figure 11: Proportion de patient selon l'évolution clinique après antibiothérapie**

## DISCUSSION

### I. Série rétrospective de 19 cas de neuroborrélioses

#### 1. Discussion concernant l'âge des patients

Les patients atteints de neuro-Lyme sont plus âgés que la population générale française : la moyenne d'âge de notre série de cas est de 62.4 ans, pour une moyenne d'âge nationale de 40.6 ans.

Ce résultat est supérieur à ceux d'autres études françaises {61}, où la moyenne d'âge de leurs patients (Lyme en général, pas uniquement des neuro-Lyme) est de 56.5 ans. La CIRE, dans son étude de Lyme du Limousin de 2004 à 2006 notait un âge médian à 56 ans. Dans ce suivi plus de 80% des personnes avaient plus de 40 ans {23}.

Il faut tenir compte du fait que la Corrèze est un des départements Français les plus âgés, avec une moyenne d'âge départementale de 43.5 ans contre une moyenne d'âge nationale de 40.6 ans. En Corrèze, plus de 30% des habitants ont ainsi plus de 60 ans. {55}

Au niveau européen {62, 63}, l'âge médian est de 49 à 53 ans, avec un pic durant l'enfance et un second pic à 50-60 ans. Les auteurs précisent que chaque tranche d'âge a sa spécificité d'expression clinique. Ainsi les jeunes hommes développent plutôt des paralysies faciales et des syndromes méningés, tandis que les personnes âgées expriment d'avantage de douleurs radiculaires intenses (de la même façon qu'ils ont plus d'algies post-zosteriennes) et ont peu de signes méningés. Les jeunes adultes pourraient être sous-diagnostiqués devant des douleurs de moindre importance.

#### 2. Discussion sur la géo localisation des patients

La vie en milieu rurale est un facteur prédisposant.

La géo localisation des patients sur une carte fait ressortir des zones communes aux différentes cartes (séroprévalence, neuro-Lyme). Ces zones sont superposables aux communes où l'accroissement du cheptel de cervidés est notable.

On mettra ainsi en évidence les regroupements de cantons de (par ordre de décroissance) :

- Argentat
- Marcillac la Croisille/Clergoux
- Pandrignes/Saint Paul
- Egletons/Corrèze
- Ussel
- Seilhac/Chamboulive/Saint Augustin/Madranges/Uzerche.

### 3. Discussion sur la date du diagnostic

Les cas se répartissent de juin à février, avec zéro cas diagnostiqué entre février et mai. La courbe se superpose à celle de l'activité saisonnière de la tique, mais avec un décalage de 3 mois.

Ceci se confirme par le délai moyen d'apparition des symptômes qui est d'environ 3 mois (avec des extrêmes allant de 1 mois à 1 an).

La périodicité du diagnostic colle à la description de Sindic {64}, « la neuroborréliose sera rencontrée plus fréquemment entre la fin de l'été et le début de l'hiver ». Oschmann et Hansen, dans leurs deux grandes séries de neuroborrélioses, allemande et danoise, décrivent une saisonnalité allant de juin à octobre pour le premier, et de juin à décembre pour le second {62, 63}.

Concernant le délai d'apparition des symptômes de neuroborréliose, la série danoise relevait un délai variant de 4 jours à 6 ans, avec une médiane de 25 jours. La série allemande précisait le délai avant l'apparition de douleurs, allant de 0 à 95 jours (médiane 8 jours) et le délai avant l'apparition de signes neurologiques focaux, plus long, de 0 à 150 jours (médiane 40 jours).

### 4. Discussion sur la prévalence d'une morsure de tique visualisée

Elle est observée dans 55% des cas.

La CIRE a un taux d'observation de morsure de tique supérieur, à 83% {23}. Mais il s'agit d'une étude sentinelle, de première ligne, avec un recrutement de patients différents.

Ainsi, les études européennes de neuroborrélioses donnent des chiffres plus bas que le notre : 26 à 37%.

Outre le biais d'annotation des dossiers et celui de mémorisation des patients, ce chiffre peut en partie s'expliquer par le fait que la maladie est essentiellement transmise par des nymphes, qui sont minuscules (1 à 1.5 mm) et échappent souvent au regard du patient. De plus les tiques piquent sans douleur (voir le chapitre sur la physiopathologie).

### 5. Discussion sur l'observation d'un Erythème migrans

Dans notre étude, l'observation d'un EM n'est retrouvée à l'anamnèse que dans 35% des cas. Aucun cas d'érythème multiple n'est retrouvé.

Les autorités sanitaires européennes estiment, selon des études prospectives, qu'il est présent chez 70 à 90% des patients contaminés. La CIRE relevait un taux proche de 80%. Toutefois des études indépendantes estiment que l'érythème migrans n'est présent que dans moins de 50% des cas.

L'étude française reportant 4 cas de méningo-radiculites associant Lyme et hernie discale {65} ne retrouve de notion d'érythème migrans dans aucun de ses cas.

Au niveau européen, Hansen rapporte une notion d'érythème migrans chez 46% de ses patients, et Oschmann chez 34%. Quand il est présent, cet érythème migrans est le premier signe dans 96% des cas.

Notre résultat se rapproche de la série allemande {62}. Peut-on expliquer un chiffre relativement bas ?

L'étude rétrospective de dossiers est confrontée au biais d'annotation (l'érythème migrans a-t-il été recherché à l'interrogatoire systématiquement ? a-t-on pensé à le noter dans le dossier ?), au biais de mémorisation des patients. Il a pu également passer inaperçu car situé dans une zone peu visible (derrière les jambes, le dos). Il a pu être confondu avec une réaction « banale » à divers insectes. Enfin il est parfois plus pâle que rouge et peu visible.



## 6. Discussion sur les signes généraux

26% de nos patients présentaient de la fièvre, qui est très modérée (37°8 à 38°C). 21% présentent une altération de l'état général avec malaise, asthénie.

L'altération de l'état général et la fièvre sont donc peu fréquents et peu marqués.

Oschmann retrouve de la fièvre chez 5% de ses patients, des myalgies chez 7% et des céphalées chez 10%.

La fièvre est elle une manifestation de la borreliose ou doit elle faire évoquer une possible co-infection associée ?

## 7. Présentation clinique neurologique

53% ont débuté leur tableau de neuroborreliose par des arthralgies et rachialgies d'horaire inflammatoire.

a/ radiculites :

95% des cas sont représentés par une atteinte de type radiculite hyperalgique.

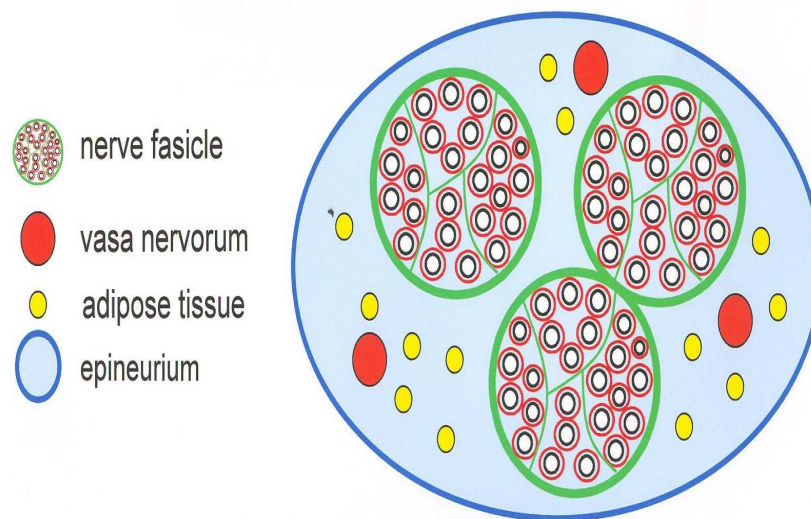
Les radiculites sont toujours hyperalgiques, sensibles dans 74% des cas. Une atteinte motrice est présente dans 21% des cas, objectivées cliniquement mais sans données électromyographiques ou biopsiques.

### □ physiopathologie de la radiculite de la maladie de Lyme :

Une étude électromyographique et avec biopsies de 10 cas de méningo-radiculite post morsure de tique, en 1987, démontrait l'existence de signes de dénervation avec atteinte axonale. L'étude histologique montrait une infiltration lymphoplasmocytaire, non nécrosante, des capillaires périnerveux et endo nerveux {66}.

Cette dégénérescence axonale fait suite à une prolifération du spirochète dans les vasa nervorum parcourant et alimentant l'épinèvre {65} ou peut être en lien avec un mécanisme mettant en jeu des complexes immuns ou des anticorps {48}.

Il est décrit une atteinte le plus souvent du côté de l'érythème migrans (lorsqu'il a pu être identifié), soulevant ainsi l'hypothèse d'une migration centripète périnerveuse de *Borrelia burgdorferi*, en parallèle d'une dissémination hématogène {64}. Malheureusement nous ne disposons pas de suffisamment de données dans notre série concernant le relevé d'un érythème migrans, et jamais de sa localisation.



### *Rappels histologiques du tissu nerveux en coupe transversale*

#### comparatif aux autres séries :

Dans notre série de neuroborrélioses, les radiculites sont nettement majoritaires, représentant 95% de nos cas.

Ceci s'inscrit dans la continuité de deux grandes séries de neuroborrélioses, au niveau européen {62, 63} : 70% des patients de la série allemande d'Oschmann, et 86% des cas de la série danoise d'Hansen.

Les douleurs sont « violentes (non calmées par les antalgiques classiques), plutôt proximales, s'étendant au rachis et d'aggravation souvent nocturne » {64}. Elles concernent les racines lombosacrées dans 67% des cas de la série allemande.

#### errance au diagnostic :

Dans notre étude, un diagnostic de radiculite a d'abord été considéré comme une crise de colique néphrétique. Un second a été pris en charge en urgence au bloc opératoire pour un tableau abdominal aigu.

Hansen {63} rapporte les diagnostics différentiels évoqués avant de poser celui de neuroborréliose : douleurs de zona, névralgie cervico-brachiale, sciatique par compression discale herniaire, infarctus du myocarde, crise de colique néphrétique. Un de ses patients a d'abord été pris en charge par cholécystectomie. 17 myélogrammes ont été réalisés, 3 biopsies d'artères temporales et 7 scintigraphies osseuses. Le polymorphisme clinique d'une neuroLyme peut engendrer des examens invasifs. Dans des régions de forte prévalence, il conviendrait de garder l'hypothèse en tête devant toute radiculite.

#### place du Lyme dans les radiculites ?

Une étude allemande, datant de 1993, portant sur 103 patients souffrant de lombalgies avec sciatologie uni ou bilatérale a pu mettre en évidence une sérologie positive pour la maladie de Lyme sur sérum et LCR dans presque 6% des cas, et uniquement dans le sérum pour 2% des patients. De plus la co-existence de neuro-borréliose et de hernie discale a été prouvée dans 3% des cas (avec index intra thécal dans le LCR positif) {67}

*Dans des régions de haute prévalence de maladie de Lyme, il conviendrait de la rechercher assez facilement devant un tableau de lombalgies/rachialgies/radiculite.*

## b/ méningite

L'atteinte méningée biologique est constante mais ne s'exprime pas cliniquement. Hansen décrit moins de 10% de signes méningés, et Oschmann souligne que ce sont plutôt les hommes jeunes qui présentent des tableaux méningés {62, 63}. Dans notre étude l'âge moyen est élevé, ceci peut expliquer l'absence de signes méningés.

## c/ paralysie faciale (PF)

Nous relevons 21% de PF dans notre série, avec parmi eux 25% de PF à bascule à 1 mois d'intervalle. Oschmann décrit 39% de PF, et Hansen 51%. Pour eux l'atteinte est bilatérale dans 30% à 41% des cas, survenant dans les 3 à 6 jours suivant la première atteinte (extrêmes de 1 à 23 jours) {62, 63}.

### □ place du Lyme dans les PF :

Hansen estime le Lyme comme responsable de 1 à 10% des PF. Les éléments devant le faire suspecter sont l'âge (enfant), l'atteinte bilatérale/ diplégie, la PF avec douleurs et le caractère saisonnier.

## 8. Co-atteintes

2 patients ont présenté des arthralgies, sans arthrite, en parallèle de radiculites, soit 10.5%.

En Europe il est rapporté peu de co-atteintes aux neuroborrélioses. Oschmann décrit 3% d'arthrites et 1% d'atteinte cardiaque. Leurs séries sont bien plus conséquentes que la nôtre. Aux USA en revanche, des arthrites sont présentes dans 24 à 39% des cas de neuroborrélioses, et une atteinte cardiaque dans 4%. Ceci est expliqué par les auteurs par la différence des souches de *Borrelia burgdorferi* entre l'Europe et les USA.

## 9. Echec des traitements antalgiques et/ou anti-inflammatoires

L'utilisation d'un traitement antalgique ou anti inflammatoire par AINS ou corticothérapie est précisée dans 11 cas sur 20.

Il y avait toujours échec de ces premières lignes médicamenteuses, avec utilisation d'un antalgique de palier II voire III.

Ceci est concordant avec les « case-reports » de méningo-radiculites {65}, où les 4 cas n'avaient pas répondu à un traitement médical approprié, alors qu'ils se sont nettement et rapidement améliorés après antibiothérapie.

## 10. Paramètres biologiques sanguins

Le syndrome inflammatoire biologique n'est pas présent dans notre série, ni au niveau de la NFS ni au niveau de la CRP.

Ceci concorde avec les séries européennes. Les paramètres inflammatoires aspécifiques sont très discrètement perturbés dans la série allemande {62} : VS à 35 (4-68), CRP 5.7 (5-38), leucocytose 7.6G/L (3.2-18.6).

En revanche cette série rapporte une perturbation des transaminases hépatiques dans 42% des cas, ce qui n'est pas le cas chez nos patients (uniquement 2 cas d'élévation isolée des ALAT).

## 11. Type d'Ig

Tous les cas de neuroborrélioses comportent des IgG, aucun cas ne présente d'IgM isolées. La neuroborréliose est une manifestation de la phase secondaire de la maladie de Lyme. Cependant les IgM peuvent persister de façon assez durable et une neuroborréliose ne devra pas être exclue devant la présence d'IgM.

## 12. Performance de la sérologie

Le diagnostic biologique indirect est difficile d'interprétation. En effet l'analyse est compliquée par un bruit de fond pouvant être élevé dans la population générale, une variation de la prévalence selon les populations, une existence de réactions croisées, une variabilité des résultats selon la forme clinique.

### Bruit de fond en population générale/spécificité :

Le seuil de témoins négatifs à été fixé par l'EUCALB à 5%. Cela signifie que la prévalence des anticorps en population générale est de 5%.

### Sensibilité :

Elle a été évaluée selon chaque forme clinique, car les anticorps ne réagissent pas de la même façon selon l'expression clinique de la maladie de Lyme.

Ainsi, pour l'EM la réponse anticorps est de faible intensité, et est retrouvée dans 20 à 50% des cas. Pour les formes neurologiques secondaires, la sensibilité est plus élevée, variant de 70 à 90%, mais les taux d'anticorps sériques restent modérés. Dans ces cas l'étude du LCR peut être un outil précieux.

Cette sensibilité atteint son maximum dans les arthrites, elle se rapproche de 100%. Il en est de même pour les ACA {68}.

### faux positifs

Le taux de faux positifs reste cependant élevé. Ils peuvent se rencontrer lors de diverses infections et maladies immunologiques (ils résultent de la stimulation polyclonale non spécifique du système immunitaire)

Il existe une réaction croisée antigénique avec les tréponèmes : la syphilis s'exprime positivement à 11% en IgM de Lyme et 41% d'IgG de Lyme. C'est une réaction croisée unidirectionnelle, i.e. que les vraies borrélioses ne sont pas positives en TPHA. Il conviendrait alors de contrôler en TPHA tous les sérums positifs en sérologie de Lyme.

Les maladies auto immunes sont une autre source de réactions croisées, non pas par parenté antigénique mais par interférence immunologique ou technique. Sur 100 sérums positifs en facteur rhumatoïde, anticorps anti cardiolipine, anticorps anti tissus ou facteurs anti nucléaires, 9% se positivaient en IgM de Lyme et 18% en IgG. Les ratios restaient cependant modérés, à l'inverse de la réaction croisée avec les tréponèmes.

En IgM, on rencontre le problème de réaction croisée avec les herpesviridae et l'EBV. Ceci est gênant car ces virus peuvent entraîner des troubles neurologiques rentrant dans le cadre du diagnostic différentiel de la borréliose de Lyme. Pour faire la différence on s'aidera des IgG, et si besoin des sérologies virales seront demandées {68}.

#### faux négatifs :

La fréquence des faux négatifs doit également être prise en considération.

La séroconversion peut ne pas avoir encore eu lieu (notamment en cas d'érythème migrant), ou une antibiothérapie a été instaurée précocement après l'infection (status après antibiothérapie, ne représentant que 20% des cas d'EM traités précocement par antibiotiques) {49}. Une séroconversion à IgM isolées, sans apparition d'IgG spécifiques, a été également décrite dans ce contexte.

L'absence d'anticorps sériques peut être due à la non détection de ces anticorps par la sérologie, notamment par formation de complexes immuns.

Les faux négatifs peuvent également être observés lorsque les souches de borrelies ne proviennent pas de la région géographique correspondant au lieu d'acquisition par le patient. C'est le cas avec les tests de première génération, qui ont une sensibilité trop faible {68}.

Malheureusement, les autres tests en France sont toujours basés sur la souche B31 de *Borrelia burgdoferi*, alors qu'il existe de nombreuses autres souches en Europe qui n'ont pas toujours de réaction croisée avec cette souche. « *Les Ecosseis ont adapté leur sérologie avec des souches locales et ont ainsi bien amélioré la sensibilité des tests*», selon le Pr Perronne.

Enfin, certains patients, même à un stade tardif, peuvent rester séronégatifs pour des raisons encore indéterminées.

Dans tous ces cas, il est indiqué de répéter la sérologie après un délai de 4-8 semaines, ou de procéder à un autre test, soit dans un autre laboratoire soit à un Western Blot.

#### quel test ?:

Pour le moment, la SPLIF ne sait pas quel test recommander {46}.

De plus, une étude européenne (EUCALB et OMS) a été dans 5 pays européens afin de d'apprécier la fiabilité des sérologies dans la maladie de Lyme.

Les conclusions de cette étude insistent sur la nécessité d'harmoniser les protocoles européens et d'interpréter des résultats biologiques en fonction du contexte clinique.

### 13. Etude du LCR

Si les patients n'expriment que peu de symptomatologie méningée, l'analyse du LCR révèle toujours une pléiocytose lympho-plasmocytaire avec en moyenne 156 éléments/mm<sup>3</sup> (16 à 450). Hansen relevait un chiffre moyen de 160 (4 à 1 000) et Oschmann de 180 (34 à 1 000).

Cette réaction cellulaire s'accompagne toujours d'une hyper-protéinorachie, de 1.07g/L (0.53 à 2.03). Les données européennes se situent dans cet ordre de grandeur, avec une moyenne de comparaison à 1.13g/L {64}.

Hansen rapporte 24% de cas sans anticorps spécifiques anti *B.b.* dans le LCR. Il décrit également 5% de LCR sans pléiocytose, qu'il met sur le compte d'antibiothérapie pré-ponction lombaire, de PL trop précoce ou de rémission spontanée au-delà de 3 mois d'évolutivité. En effet au-delà de 3 mois la cellularité s'améliore spontanément, à l'inverse de la protéinorachie, même si les patients restent symptomatiques {63}.

Enfin, il ne met pas en évidence de corrélation entre la perturbation du LCR et l'intensité des signes cliniques.

### 14. Synthèse intra-thécale d'Immunoglobulines

Sur 17 PL, 14 sérologies de Lyme sur LCR ont été demandées et 12 sont positives (85.7%)

SINDIC rappelle que les anticorps intra-thécaux spécifiques de *B.b.* sont retrouvés dans 60 à 90% des cas de neuroborréliose, selon la durée d'évolution des symptômes neurologiques.

Lorsque cette synthèse intrathécale est associée à une pléiocytose lymphocytaire du LCR avec anomalies de la barrière hémato-encéphalique, la spécificité est de 99% et la sensibilité de 88.5% {64}.

Dans les méningoradiculites secondaires, cette production intra-thécale peut s'avérer très utile : en effet elle peut être positive alors que la recherche dans le sang est négative {68}.

Le LCR ne doit pas être hémorragique pour ne pas avoir été contaminé par le sérum.

Performance du test sérologique sur LCR (selon notice fabricant, SIEMENS) {60}

La Sensibilité du test est de 66.8% au stade primaire, de 87.9% au stade secondaire et monte à 100% au stade tertiaire.

La spécificité est quand à elle de 98 à 100%.

Pour interpréter cette dernière il faut prendre en compte la parfois forte prévalence des anticorps anti-borrelieuse dans la population saine : avec Enzygnost elle était d'environ 5 à 20% dans les régions endémiques d'Europe Centrale, et de moins de 5% dans les régions à plus faible endémie.

Peut-on s'affranchir d'une PL pour porter le diagnostic de NB ? {78}

Un travail de thèse d'exercice de médecine générale, en 2013, a proposé des critères permettant un eprise en charge diagnostique et thérapeutique de la méningoradiculite de Lyme en ambulatoire, par le médecin généraliste, sans avoir recours à la PL. Ces critères associent une atteinte radiculaire périphérique, un EM concomittant ou précédant de deux mois le tableau neurologique et une sérologie ELISA de Lyme positive confirmée par immunoblot. Il propose alors un traitement ambulatoire par doxycycline per os.

## 15. Discussion sur l'imagerie

L'imagerie, lorsqu'elle était demandée, était normale dans 50% des cas (radiographies du rachis et scanner lombaire).

Parmi les clichés radiologiques pathologiques, il y a un cas d'arthrose avec pincement L4-L5-S1 et une arthrose articulaire postérieure. Le troisième cas radiographique suspectait une maladie de Paget mais ce diagnostic a ensuite été infirmé par le scanner complémentaire.

Parmi les scanners pathologiques, un cas de conflit L4-L5 existait mais était controlatéral à la symptomatologie. Le second cas présentait un possible conflit L4-L5.

Nous avons vu ci-dessus l'association déjà décrite de lésions discales concomitante à une radiculite de Lyme.

4 patients n'ont pas eu d'examens radiologiques : il s'agit de

- radiculite avec sérologie sanguine et sur LCR positives.
- radiculite avec sérologie sanguine positive, hyper lymphocytose à la PL mais sérologie sur LCR négative, a très bien répondu en 72H d'antibiothérapie.
- 

## 16. Persistance/Résistance/Régression partielle

6 patients de notre série présentent une symptomatologie neurologique chronique.

Pour la moitié d'entre eux, il s'agit de troubles neuropsychologiques à type de troubles du sommeil, troubles mnésiques et syndrome dépressif. Nous n'avons pas de suivi biologique (seconde PL) ou d'imagerie (IRM cérébrale à la recherche de lésions inflammatoires sous corticales, méningées,...).

Pour la seconde moitié, ce sont des douleurs séquellaires évoquant des neuropathies chroniques.

Ces neuropathies ou radiculopathies chroniques ne font pas partie de la définition des cas européens, mais bien de celle des américains. Ainsi aux USA elle est estimée à 30% des patients atteints d'une maladie de Lyme disséminée {64}. En Europe, Oschmann remarque 2% de ses patients ayant une atteinte neuropathique périphérique, à LCR normal, mais rattachée à une atteinte cutanée d'ACA. Cette polyneuropathie est sensitivomotrice axonale, tandis que les cas américains sont essentiellement sensitifs.

Hansen, dans son étude en intention de traiter, avec un suivi prospectif de 6 ans, décrit parmi ses 185 patients (2 décès) 7.5% de phénomènes sensitifs persistants, 1.6% de radiculites hyperalgiques malgré traitement et 1 cas de réinfection prouvée avec nouvel accès de neuroborréliose 4 ans après le premier épisode {63}.

## 17. Encart sur la place des co-infections

La borréliose de Lyme est la maladie liée aux tiques la plus fréquente en Europe, *mais Ixodes ricinus* est également porteuse d'autres pathogènes, en émergence.

Lorsque l'on demande un diagnostic sérologique de la maladie de Lyme on ne recherche pas, ou très exceptionnellement, d'autres infections ayant pu être transmises par cette tique.

Or l'impact de ces co-infections est admis depuis les années 1990, soit 10 ans après la connaissance du Lyme.

La ceftriaxone n'est pas spécifique de *Borrelia burgdorferi* : l'amélioration clinique sous ce traitement ne nous permet pas d'écarter la présence d'autres micro-organismes.

Ainsi des études ont rapporté la présence de :

- Rickettsioses dans des tiques (8% des tiques) : *Rickettsia helvetica*, *rickettsia monacensis* {69}, avec co-infection *Borrelia afzelii* /*Rickettsia monacensis* prouvée histologiquement sur une biopsie d'érythème migrans (patient non symptomatique de rickettsiose). Sur une seconde étude dans la région de Hanovre, les rickettsies infectaient 33% des 1089 tiques examinées par PCR (avec 98.9% de *R. helvetica*). La co-infection *Rickettsia/Borrelia* concernait 9.1% des tiques, et une triple infection *Rickettsia/Borrelia/Anaplasma phagocytophilum* concernait 1.3% des tiques {70}.
- *Anaplasma phagocytophilum* : ce germe est présent chez 77% des tiques collectées au drapeau dans le Sud de la Pologne {71} (contre 3.3% de tiques infestées de *Borrelia sensu lato*). Aux USA, une étude sur des souris et des tamias (réservoir des tiques américaines, *Ixodes scapularis*) du Minnesota notait une co-infection *Borrelia/Anaplasma phagocytophilum* chez 14% des souris et 73% des tamias {72}.
- *Babesia sp* : il infecte 60% des tiques du sud de la Pologne {71} et est associé à *Anaplasma phagocytophilum* dans 47% des cas (co-infection)
- *Bartonella spp* : une étude sur 450 campagnols d'une forêt de banlieue française a montré l'infection à *Borrelia afzelii* chez 11% d'entre eux, à *Bartonella spp* chez 56% d'entre eux, et 6% étaient co-infectés par les deux germes {73}. Ces animaux étant un réservoir important des tiques, le risque de transmission à l'Homme doit être pris en compte.
- *Virus de l'encéphalite à tiques* : Bröker publie une série de cas de co-infections de ce virus avec *Borrelia* {74}.
- *Propionibacterium acnes* a été identifié au niveau sanguin et dans des cultures de dissection de patients souffrants de sciatique {75}.

Berghoff écrit en 2012 {76} que ces co-infections peuvent soit mimer un tableau similaire à la maladie de Lyme, soit exacerber la symptomatologie. Ces agents peuvent ainsi être transmis dans le même temps que la transmission de *Borrelia burgdorferi*, ou être transmises de façon indépendante lors d'une autre morsure de tique. Il cite : *Bartonella species*, *Yersinia enterocolitica*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Chlamydiae trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*. *Bartonella henselae*, *Yersinia* et *Mycoplasma pneumoniae* peuvent mimer la symptomatologie clinique du Lyme. *Chlamydiae trachomatis* cause plutôt des polyarthralgies, *Chlamydiae pneumoniae* provoque elle des atteintes articulaires, mais peut également atteindre le système nerveux et le cœur.



Aux USA on retrouve également des babésioses et des anaplasmoses, mineures en Europe.

Le diagnostic différentiel n'est donc pas aisé cliniquement, et la non réponse aux C3G peut inciter à changer de classe, avec essentiellement les tétracyclines et les macrolides, mais aussi des quinolones ou de la rifampicine en cas de *Bartonella* ou de *Chlamydia*.

D'autres spirochètes ont été découverts récemment : *Borrelia miyamotoi*, qui donne des symptômes proches de Lyme : fièvre, asthénie, céphalées, myalgies, érythème migrans. L'atteinte systémique touche le foie, les reins et le cœur. Selon cette étude russe de 2012, sa prévalence pourrait être similaire à la maladie de Lyme. Elle n'est pas détectée par les tests biologiques de la maladie de Lyme.

Enfin, diverses *Borrelia* peuvent co-exister au sein d'une même tique : 40% des tiques sont infectées par une espèce, 40% par deux espèces et 5% par trois espèces, avec en plus des espèces non identifiées en Belgique, et en Allemagne 8 patients sur 18 neuroborrélioses présentaient une infection par plus d'une espèce de *Borrelia* {64, 62}.

## II. Discussion sur l'étude de la séroprévalence de la maladie de Lyme en Corrèze

Cette séroprévalence est la première étude issue de la région du Limousin.

### 1. Comparaison de notre résultat aux données existantes françaises, européennes et américaines

Deux séries d'études de séroprévalences françaises ont été menées chez des populations exposées de la région à plus forte endémie, l'Alsace et dans la région du Berry.

En Alsace, les forestiers sont séropositifs à 14% (chiffre de 1995, confirmé et stable en 2008) {21, 22}. Dans le Berry, en 1996 Christiann relève une séropositivité de 15% chez les chasseurs.

Nous ne disposons pas de séroprévalence pour le Limousin, ou de prévalence nationale.

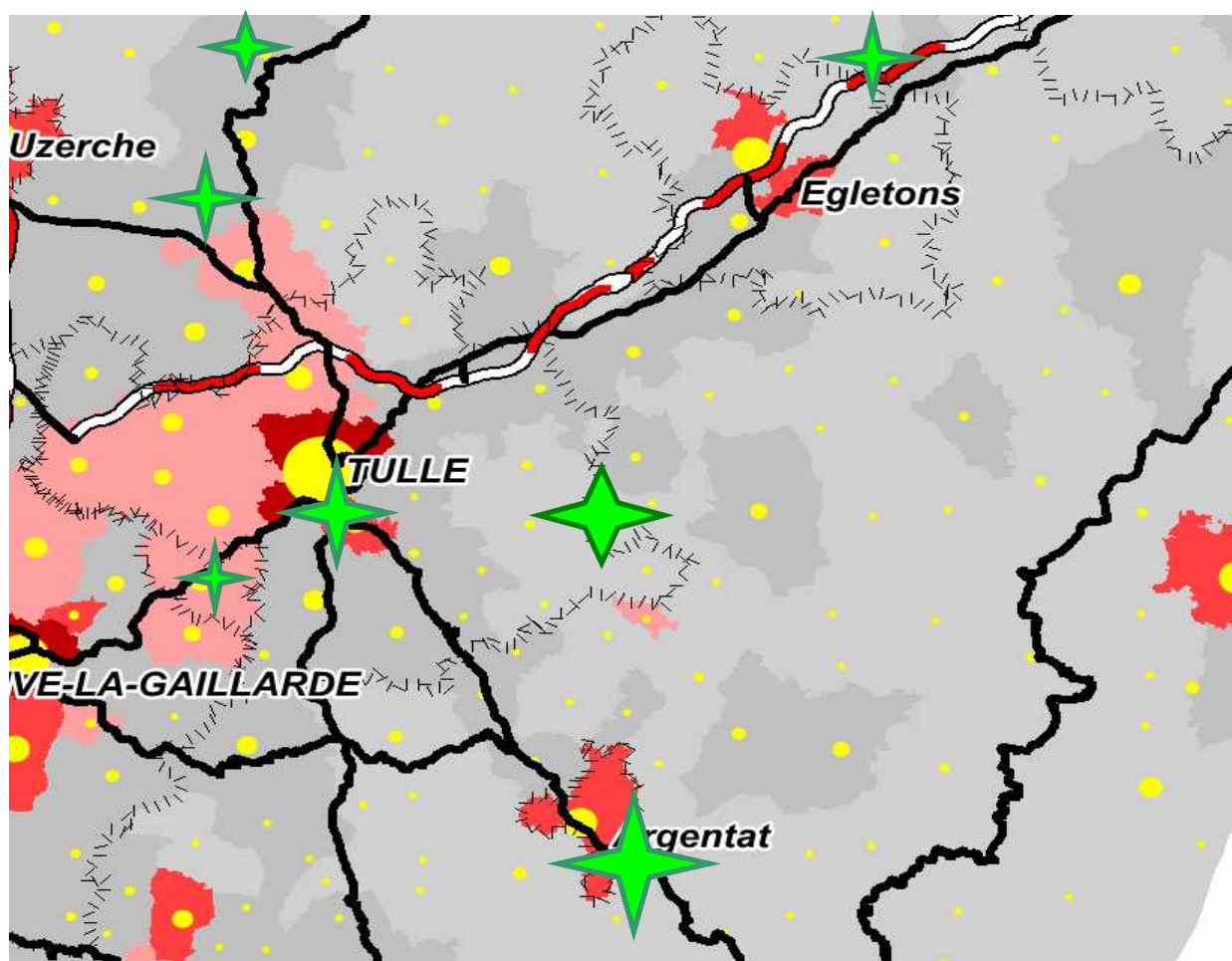
Au niveau européen {77} :

- en Espagne, la séroprévalence est de 15% chez des personnes travaillant en extérieur (forestiers, vétérinaires ruraux, éleveurs ovins, apiculteurs...).
- En Angleterre, elle est de 11% chez une série d'agriculteurs et de forestiers.
- En Pologne, 38.6% des agriculteurs et 28.1% des forestiers sont positifs en 1998, contre 6% des donneurs de sang.
- En Suisse, 26% des gardes forestiers sont positifs, 3.9% des guides de haute montagne et 6% d'un groupe contrôle vivant à Berne.
- En Suède, 9% des guides forestiers sont positifs, contre 2% des donneurs de sang, 9.3% d'une série de patients hospitalisés et 2% d'une série contrôle de patients vivant dans le nord polaire (où il n'y a pas de tique).
- En Allemagne, 44.8% des forestiers sont positifs contre 8% des donneurs de sang.
- Aux Pays Bas, 28% des forestiers sont positifs contre 5% des employés de bureau (appariés sur l'âge et le lieu de résidence).

Au niveau international :

- Aux USA, dans le New Jersey, 6% des employés du département de ressources naturelles et historiques sont positifs.
- Au Japon, 22.5% des forestiers sont positifs

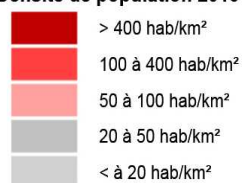
## 2. Recherche de facteurs favorisant géographiques : étude de la densité, du taux de boisement



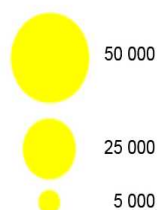
**Répartition des cas séropositifs selon la densité de population INSEE 2010, centrée sur le bassin de Tulle**

35

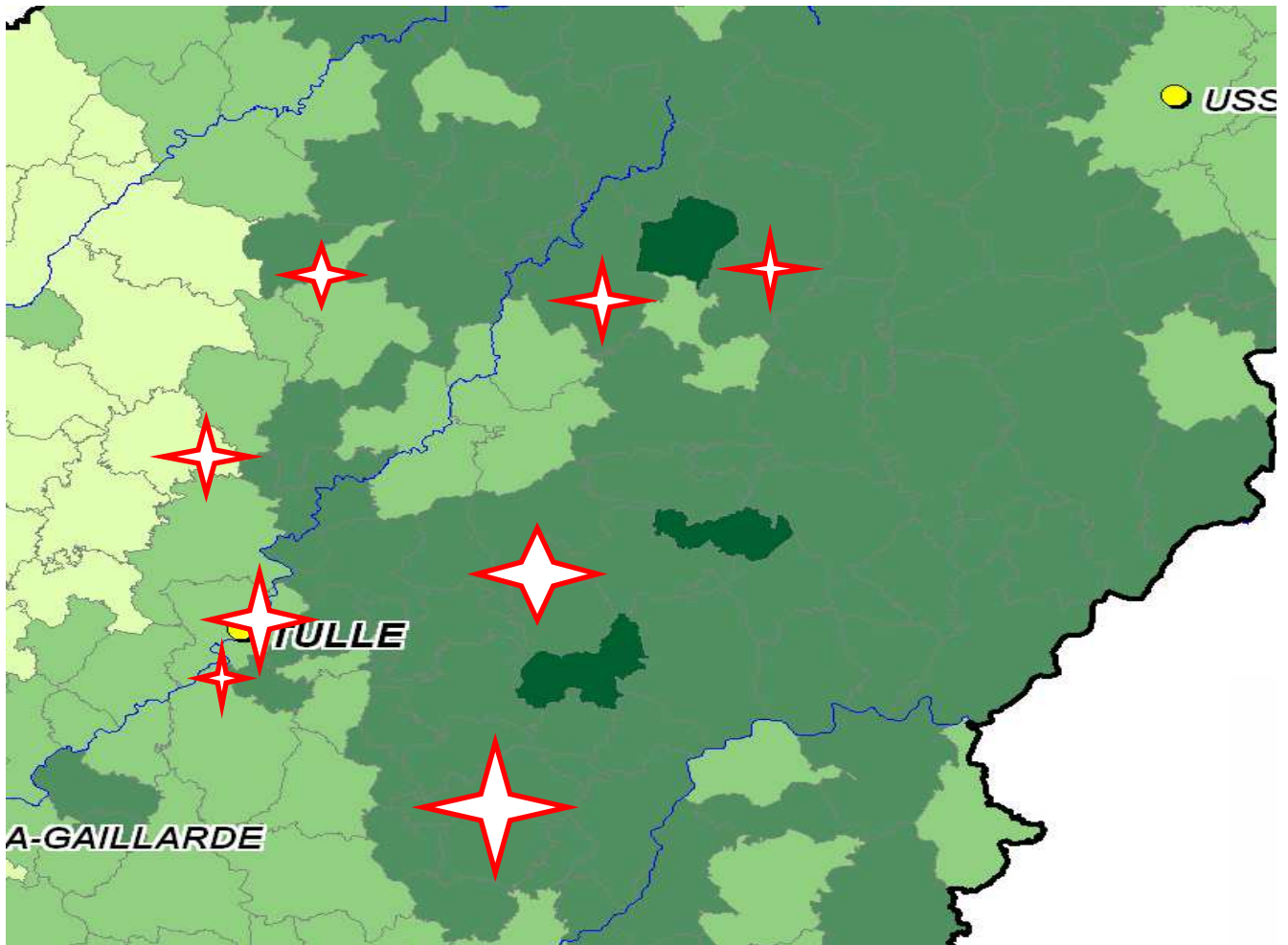
### Densité de population 2010



### Population INSEE 2010

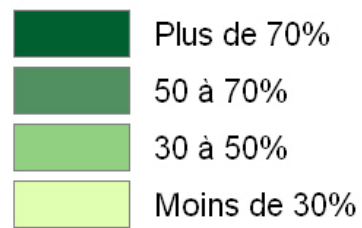


 Aires urbaine 2010



**Répartition des cas séropositifs selon le taux de Boisement des communes de Corrèze, 2003, selon l'Institut Forestier National**

**Taux de boisement IFN 2003**



Moyenne départementale : 45 %

Il n'y a pas de lien entre la densité de population et le nombre de séropositifs.

En revanche, les séropositifs vivent plutôt en région ayant un haut niveau de boisement, entre 50 et 70%.

De plus, si l'on regarde les courbes d'évolution des cheptels des cervidés sauvages sur les 10 dernières années, il s'agit des mêmes cantons croisant personnes séropositives pour le Lyme et accroissement des ongulés sauvages. Ceci correspond bien au fait que les ongulés sauvages représentent le facteur majeur d'accroissement de la population de tiques adultes.

### 3. Place des anticorps retrouvés chez les personnes exposées

Outre les professionnels forestiers, les chasseurs, randonneurs sont classés comme « exposés » à la borréliose de Lyme.

Leur séropositivité peut s'expliquer par une infection antérieure inapparente. Un EM peut en effet passer inaperçu. Certains auteurs {68} mettent en avant d'autres hypothèses, à savoir l'exposition répétée à des morsures de tiques. Ces tiques peuvent être infestées par des quantités faibles de *Borrelia* et/ou par des *Borrelia* non pathogènes pour l'Homme. Elles sont alors reconnues comme étrangères par le système immunitaire de l'hôte ce qui enclenchera une réaction immunitaire. Pour autant il n'y aura pas de maladie, soit parce que le germe n'est pas pathogène, soit parce qu'il est présent en trop faible quantité, ou bien qu'il a été déjoué par le système immunitaire.

Les expositions répétées peuvent entraîner le recrutement de nombreux clones, provoquant dans certains cas des taux d'anticorps très élevés.

Ces mêmes auteurs ont étudiés une cohorte de chasseurs en ELISA et en Western Blot. Leur taux de positif était de 15%. Mais l'étude en immuno-blot montrait certes un grand nombre de bandes mais de faible intensité, alors qu'il s'agit de l'inverse pour les formes neurologiques et rhumatologiques (peu de bandes mais de forte intensité)

Une dernière façon de distinguer ces « porteurs sains » des malades de Lyme peut reposer sur la mesure d'avidité des anticorps : elle est faible dans les borrélioses actives tandis qu'elle est modérée chez les personnes exposées.

## CONCLUSION ET PERSPECTIVES

La maladie de Lyme revêt un caractère endémique dans l'hémisphère Nord au niveau mondial. La prévalence nationale moyenne en France est de 10 cas pour 100 000 habitants, sans qu'il n'existe de séroprévalence pour la région du Limousin.

« Grande simulatrice » au plan clinique, comme le fut la syphilis, sa difficulté diagnostique est rehaussée par l'absence de « gold standard » au plan para clinique.

Notre travail a étudié la séroprévalence chez des patients hospitalisés en service de médecine interne du Centre Hospitalier de Tulle, Corrèze, du 24.09.2012 au 11.11.2012 . La séroprévalence de cette population est de 11%. Ce chiffre s'inscrit dans les taux de séroprévalence des populations étudiées françaises et européennes jugées à risque (chasseurs, forestiers).

La seconde partie de notre travail a étudié, de manière rétrospective et descriptive, 19 cas de neuroborrélioses. Il s'agit de patients âgés de 62,4 ans, vivant en zone rurale à 70%. La distribution annuelle des cas s'étend de mai à février, avec une prédominance durant le second semestre. Une morsure de tique est rapportée dans 53% et un érythème migrans dans 37% des cas, avec un intervalle libre évoluant en général de 1 à 3 mois.

Si le tableau clinique initial est peu bruyant en terme de fièvre, altération de l'état général ou syndrome méningé, la présentation revêt la forme d'une radiculite hyperalgique dans 95% des cas. Cette présentation clinique concorde avec les grandes séries de neuroborrélioses européennes. Nous avons également observé 21% de cas de paralysie faciale, isolée ou bilatérale, à bascule.

La sérologie est positive dans 95% des cas, avec 68% d'IgG seules et 32% de combinaison IgM et IgG. La sérologie sur LCR est positive dans 79% des cas.

Après un traitement par Ceftriaxone à la posologie de 2g/jour pendant 21 jours (sauf un cas traité par de la Vibramycine 400mg pendant 28 jours), l'évolution est favorable avec guérison dans 69% des cas, dont 62% dès 7 jours de traitement. 31% des patients n'ont bénéficié que d'une amélioration partielle après un mois ou plus de suivi.

Cette étude permet de conclure à une séroprévalence de 11% pour les habitants du bassin de Tulle pour la maladie de Lyme, correspondant aux taux des populations exposées.

De plus, pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique des neuroborrélioses, une présentation clinique à type de radiculite ou de paralysie faciale associée à une sérologie sur sérum positive permet, en cas de bonne réponse au traitement, d'affirmer le diagnostic.

Le meilleur des traitements de la maladie de Lyme restant la prévention primaire, en soulignant ici que la population de Tulle est assimilée à un groupe à risque, nous pouvons envisager de proposer des mesures de santé publique à visée préventive, en terme de formation des médecins de première ligne et en terme d'informations du grand public.

Annexe A : **Définition des cas certains selon les recommandations de l'EUCALB**

(*European Concerted Action on Lyme Borreliosis*)

1/ Erythème migrans :

Lésion cutanée érythémateuse supérieure ou égale à 5 cm, avec centre clair et s'étendant de façon concentrique avec une bordure intensément colorée.

Pas de sérologie exigée pour la confirmation.

OU

2/ Manifestation disséminée typique ou compatible ET sérologie *Borrelia* positive :

- Lymphocytome cutané bénin
- Acrodermatite chronique atrophiante
  
- Neuroborréliose : méningo-radculite douloureuse, atteinte des nerfs crâniens en particulier le VII. Pléiocytose dans le LCR , sérologie positive dans le sérum et dans le LCR et production intra-thécale d'anticorps spécifiques (\*).
- Arthrite : monoarthrite le plus souvent, et siégeant préférentiellement au niveau des grosses articulations.
  
- Manifestations cardiaques
- Manifestations oculaires

(\*) Si la synthèse intra-thécale d'anticorps spécifiques n'a pas pu être réalisée, une pléiocytose du LCR associée à une sérologie positive dans le LCR et le sérum est considéré comme suffisant.

## Annexe B : Présentation clinique des cas de neuroborrélioses

1.

Parsonage Turner, plexopathie brachiale D, ayant débutée par douleurs évoquant une névralgie cervico-brachiale du bras droit 15 jours plus tôt.

2.

Méningo radiculite, paraparésie sévère MI. Evolution sur un mois d'hypoesthésie du pied G, avec sensation de sable dans les chaussures, précédée un mois plus tôt par des douleurs des mollets. Ascension de l'hypoesthésie jusqu'à cuisse G. bilatéralisation secondaire. Puis paresthésies de la main D, avec impression de main cartonnée. Abolition ROT des MI, RCP en flexion. Baisse force releveur à G, difficulté à la marche, paraparésie MI sévère.

3.

Diabétique, présentant en novembre 2010 une pleuro-pneumopathie suivie de douleurs dorsales avec irradiation en hémi ceinture G, insomniantes et AEG (anorexie, déséquilibre diabète).

Evocation de maladie de Paget, infirmé sur le TDM.

Après ATB, il persiste des troubles à mettre possiblement en relation avec la neuropathie diabétique : abolition ROT, déficit psoas, troubles de la sensibilité profonde au diapason.

4.

Tique retirée fin mai 2011 en région inguinale G.

Malaise, vertige, sensation d'instabilité et oppression thoracique, cruralgie D fugace, TDMc et ECG normaux

5.

Dorsalgies médianes avec irradiation en ceinture, d'allure neurologique. Cervicalgies. Puis douleurs diffuses, impotence fonctionnelle des MI. PF centrale droite.

6.

Apparition brutale un mois auparavant de douleurs lombaires irradiant aux genoux, avec sensations d'être « enflé » dans le dos, paresthésies, prurit et douleurs au contact. Réveils nocturnes, dérouillage matinal mais douleurs constantes toute la journée. Radios normales.

Echec AINS per os et IM. Amélioration rapide en 48H d'ATB.

7.

Véritable tableau abdominal aigu, bilan aux urgences négatif.

En fait une semaine plus tôt elle avait consulté pour des douleurs lombaires basses et des douleurs de la racine pelvienne. Nette amélioration en 48h sous ATB. Radios : arthrose et pincement L4L5S1, TDM TAP N et FOGD légère gastrite, écho gynéco N.

8.

Cruralgie brutale déficitaire G sans obstacle médullaire radiologique ou scannographique

9.

PFP droite et paresthésies du membre inférieur controlatéral, avec abolition ROT achilléen G, RCP en flexion.

ATCD de maladie de Lyme dépistée 10 mois plus tôt, mais Rocéphine qu'une semaine car problème de tolérance.

10.

Rachialgies lombaires, scapulalgie droite, arthralgies poignets, abolition ROT et paresthésies MI  
A un an après ttt : séquelles neuro psy : dépression, tbles mémoire, atrophie corticale avec îlot de démyélinisation, abolition ROT MI.

11.

Morsure de tique et EM en août 2001, traitement par RULID 15 jours. A son arrêt, fourmillements et brûlures séquellaires du territoire neurologique initial, qui ont cessé sous la reprise de RULID pendant 1 mois. En décembre, céphalées frontales, paresthésies des extrémités, arthralgie genou G, asthénie sans fièvre, pulsatilité du creux épigastrique.

12.

Cruralgie et sciatalgie D, abolition ROT à D, avec morsure de tique en 6 mois plus tôt et probable EM.

13.

PFP gauche, bilan initial négatif, puis récurrence controlatérale un mois après.  
Récupération complète.

14.

Douleurs lombaires depuis 2002, et depuis un mois majoration de la symptomatologie avec douleur de la jonction lombo sacrée à irradiation ascendante, et sensibilité de la jonction dorso lombaire. Quelques paresthésies des MI, à l'effort. ROT normaux. Les radios révèlent une scoliose et une arthrose articulaire postérieure.

Après traitement, il persiste à un mois de douleurs séquellaire en hémicinture droite, et un syndrome dépressif.

15.

Bilan, lors d'une hospitalisation pour colique néphrétique, de douleurs sous scapulaires à irradiation vers le creux sus claviculaire G. Calcul retrouvé mais petit et a priori pas responsable de ces douleurs. TDM thorax, FOGD négative. Disparition douleurs en 5 jours ATB.

16.

Apparition brutale, en une semaine, de douleurs violentes du bras D (face interne) et paroi thoracique. Insomniantes et résistantes aux antalgiques. Puis paresthésies main et bilatéralisation des douleurs brachiales. Etat général conservé, rien aux MI. Inversion du ROT tricipital D, abolition du tricipital G, abolition du cubito pronateur D et G. Amélioration très rapide sous ATB.

17.

Deux mois avant, enlève une tique, puis présente une douleur et un EM qui remonte. Sciatalgie D, insomniant et EVA à 7, douleur remontant jusqu'au flanc D, puis PFP D.

Persistance de douleurs neurogènes des MI invalidantes : rajout de doxycycline après 21 jours de Rocéphine. La PF a régressé en 3 semaines

18.

Morsure de tique au creux poplité G en novembre 2001. en janvier 2002, EM puis cruralgie G 4 jours plus tard

19.

Morsure de tique durant l'été 2003. Fin juin 2004, fébricule vespéral et radiculalgies MI avec irradiation dos et aine. Première sérologie IgG faiblement positifs. Seconde sérologie IgG et IgM +++ A reçu 12 jours d'amoxicilline à 2g/jrs avant hospitalisation pour traitement par Rocephine.



## BIBLIOGRAPHIE

1. <http://www.maladie-a-tiques.com/maladie-de-Lyme.htm>
2. GARIN et BUJADOUX. Paralyse par les Tiques. Le journal de médecine de Lyon 1922, 71, p.765
3. STEERE A. C., MALAWISTA S. E., SNYDMAN D. R. et al. Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. Arthritis Rheum, 1977, 20, p.7-17
4. E. PILLY, Maladies infectieuses et tropicales. 18<sup>ème</sup> édition. 2002
5. M. GENTILINI, Médecine tropicale. 2<sup>ème</sup> tirage actualisé de la 5<sup>ème</sup> édition. 1995
6. GODEAU P., HERSON S., PIETTE J.C., Traité de médecine. 4<sup>ème</sup> édition. 2004
7. BARBOUR A.G, HAYLES S.H., Biology of *Borrelia* species. Microbiological reviews, 1986, 50 (4), p 381-400
8. BRORSON O, BRORSON S.H. Transformation of cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to normal, mobile spirochetes. Infection, 1997, 25 (4), p.240 -246
9. MIKLOSSY J., KASAS S., ZURN A.D. et al. Persisting atypical and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* and local inflammation in Lyme neuroborreliosis. Journal of Neuroinflammation, 2008, 5, p 40
10. NADELMAN et al. Survival of *Borrelia burgdorferi* in human blood stored under blood banking conditions. Transfusion, 1990, 30(4), p. 298-301
11. site web du CNR des Borrelia :  
<http://www.chru-strasbourg.fr/Hus/HTML/centreRef/borrelia>
12. LOGAR M., RUZIC-SABLJIC E., MARASPIN V. et al. Comparison of erythema migrans caused by *Borrelia afzelii* and *Borrelia garinii*. Infection, 2004, 32(1), p 9-15
13. site web du CDC,(Center for Disease Control and prevention):  
<http://www.cdc.gov>
14. site web de l'EUCALB (European Concerted Action on Lyme Borreliosis):  
<http://www.eucalb.com>
15. Recommandations sur la borréliose de Lyme. Revue médicale suisse, 5 avril 2006.
16. Les zoonoses en France. BEH, 4 juillet 2006, p27-28.
17. Mieux connaître la borréliose de Lyme pour mieux la prévenir. Rapport du HCSP, 29 janvier 2010.
18. site web du réseau sentinelles pour la maladie de lyme:  
<http://websenti.u707.jussieu.fr/sentiweb/?rub=22&mal=18>

19. <http://ww.francelyme.fr>
20. FERQUEL E., CHOUMET V. Rapport annuel d'activité. CNR des Borrelia, Paris, Institut Pasteur, 2010, 65p.
21. KURES et al. Quelques données épidémiologiques sur la maladie de Lyme en Meurthe et Moselle. Ann Med de Nancy et de l'est, 1995, 34, p221-225.
22. THORIN C. et al. Séroprévalence de la borréliose de Lyme chez des professionnels exposés dans le Grand Est de la France. Med Mal Infect, 2008, 38, p.533-542
23. Bulletin d'information numéro 2, surveillance de la maladie de Lyme en région Limousin. Période de surveillance du 1<sup>er</sup> avril 2004 au 30 mars 2006. Institut national de veille sanitaire.
24. <http://www.lymeinfo.net>, compilation de la littérature concernant l'épidémiologie de la maladie de Lyme
25. HERRMANN C., GERN L. Do the level of energy reserves, hydration status and Borrelia infection influence walking by Ixodes ricinus ticks ? Parasitology, 2012, 139(3), p.330-337
26. RAUTER C., HARTUNG T. Prevalence of Borrelia burgdorferi sensu lato genospecies in Ixodes ricinus ticks in Europe: a metaanalysis. Appl Environ Microbiol, 2005, 71, p. 7203-7216
27. DOBY J.M., CHASTEL C. Pathologies humaines liées aux tiques(II), Maladie de Lyme, tularémie et piroplasmoses. Rev Prat Med Gen, 1995, 9 (304), p.25-31
28. DOBY J.M. et al. Fréquence de Borrelia burgdorferi chez les stades nymphaux de Ixodes ricinus dans divers massifs forestiers du centre de la France. Bull Soc Fr Parasitol, 1993, 11(1)
29. Tableau de chasse des ongulés sauvages. Office national de la chasse et de la faune sauvage, 2009-2010
30. DOBY et al. Les grands mammifères forestiers, réservoirs de germes pour Borrelia burgdorferi, agent de la maladie de Lyme ? Rec Med Vet, 1991, 167, p.55-61
31. DOBY et al. Les micromammifères forestiers réservoirs de germe pour Borrelia burgdorferi ? Etude sérologique de 296 animaux de l'ouest de la France. Rev Med Vet, 1991, 142, p.737-742
32. DOBY et al. La spirochétose à tiques par Borrelia burgdorferi chez les chiens dans l'ouest de la France. Examens sérologiques systématiques de 806 chiens de meute et 88 chiens militaires de 14 départements. Rec Med Vet, 1998, 164(5), p.367-374
33. DOBY et al. Spirochétose à tiques par Borrelia burgdorferi chez le cheval en Bretagne. Résultats d'une enquête sérologique sur 400 chevaux. Bull Soc Fr Parasitol, 1987, 5(2), p.285-295
34. DOBY et al. Recherche des anticorps anti Borrelia burgdorferi chez les caprins en Bretagne. Bilan sérologique sur 602 chèvres. Rec Med Vet, 1990, 166(8/9), p.799-804
35. Lyme borreliosis in Europe : influences of climate and climate change, epidemiology, ecology and adaptation measures. Rapport OMS, 2006

36. Christelle Méha, Vincent Godard, Bernard Moulin et Hedi Haddad, « La borréliose de Lyme : un risque sanitaire émergent dans les forêts franciliennes ? », *Cybergeo : European Journal of Geography* (En ligne)
37. Les zoonoses émergentes. Communiqué de l'Académie nationale de Médecine, 2003
38. RODHAIN F. Emergence de maladies à transmission vectorielle. *Epidemiol et santé anim*, 2003, 43, p. 33-49
39. site web de l'INRA (Institut National de la Recherche Agronomique) et du groupe REID (Réseau Ecologie des Interactions Durables), groupe de recherche sur les tiques : [http://www5.inra.fr/reid/les\\_groupes/Tiques-et-maladies-a-tiques](http://www5.inra.fr/reid/les_groupes/Tiques-et-maladies-a-tiques)
40. PIECMAN J., MATHER T.N., SINSKY R.J. et al. Duration of tick attachment and *Borrelia burgdorferi* transmission. *J Clin Microbiol*, 1987, 25, p.557-558
41. MARCHAL C. Inflammation cutanée et borréliose de Lyme: rôle de l'immunité innée et de la tique dans la transmission à l'Homme de *Borrelia burgdorferi*. Thèse de doctorat d'université (sciences du vivant). Strasbourg, 2009
42. RUPPRECHT T.A., KOEDEL U., FINGERLE V. et al. The pathogenesis of lyme neuroborreliosis : from infection to inflammation. *Mol Med*, 2008, 14 (3-4), p.205-212
- 43 PACHNER A.R., CADAVID D., SHU G. et al. Central and peripheral nervous system infection, immunity and inflammation in the nHP model of Lyme borreliosis. *Ann Neurol*, 2001, 50(3), p. 330-338
44. CADAVID D., O'NEIL T., SCHAEFER H and al. Localization of *Borrelia burgdorferi* in the nervous system and other organs in a non human primate model of lyme disease. *Lab Invest*, 200, 80(7), p.1043-1054
45. DURAY P. Clinical pathologic correlations of Lyme disease. *Reviews of Infection Diseases*, 1989, 11 suppl 6, p.1487-1493
46. 16ème conférence de consensus en thérapeutique anti infectieuse : Borréliose de Lyme, démarches diagnostiques, thérapeutiques et préventives. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française, décembre 2006
47. LIPSKER D., CRIBIER B., GROSSHANS E. manifestations cutanées des borrélioses. *Encycl Méd Chir, Dermatologie*, 1999
48. PACHNER A.R., STEERE A.C. The triad of neurologic manifestations of Lyme disease : meningitis, cranial neuritis and radiculoneuritis. *Neurology*, 1985, 35, p.47-53
49. BUNIKIS J., BARBOUR A.G. Laboratory testing for suspected Lyme disease. *Med Clin North Am*, 2002, 86(2), p.311-340
50. JAULHAC B., NICOLINI P., PIEMONT Y. et al. Detection of *Borrelia burgdorferi* in cerebrospinal fluid of patients with Lyme borreliosis. *N Engl J Med*, 1991, p.324

51. NADELMAN R.B., WORMSER G.P. reinfection versus relapse in Lyme disease. *N Engl J Med*, 2013, 368(11), p.1063-1064
52. MILLER R.F., O'CONNELL S., MANJI H. Reinfection with Lyme borreliosis presenting as a painful polyradiculopathy : Bannwarth's, Beevor's and Borrelia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77, p.1293-1294
53. NADELMAN R.B., HANINCOVA K., MUKHERJEE P. et al. Differentiation of reinfection from relapse in recurrent Lyme disease. *N Engl J Med*, 2012, 367(20), p.1883-1890
54. <http://www.cartesdefrance.fr>
55. <http://www.insee.fr>
56. <http://www.meteo-mc.fr>
57. <http://www.limousin.synagri.com>
58. <http://www.ch-tulle.fr>
59. Fiche technique de la sérologie de Lyme VIDAS-BIOMERIEUX en IgG et IgM
60. Fiche technique de la sérologie de Lyme en IgG et IgM sur LCR SIEMENS HEALTHCARE
61. LETRILLART L, RAGON B, HANSLIK T, FLAHAUT A. Lyme disease in France : a primary care-based prospective study. *Epidemiol Infect.* 2005 ; 133:935-42
62. OSCHMANN et al. Stages and syndromes of neuroborreliosis. *J Neurol*, 1998 ; 245 : 262-72.
63. HANSEN K, LEBECH AM. A prospective study of 187 patients with *Borrelia burgdorferi* specific intra thecal antibody production. *Brain*, 1992 ; 115 : 399-423.
64. SINDIC C. *Neuro infectiologie*, 2002, éditions DOIN. Pages 199-218.
65. DUPEYRON A et al. Sciatica, disk hernation, and neuroborreliosis. A report of four cases. *Joint Bone Spine*, 2004, 71 : 433-437
66. VALLAT JM et al. Tick-bite meningoradiculitis : clinical, electrophysiologic and histologic findings in 10 cases. *Neurology*, 1987, 37(5) : 749-53.
67. SCHUMTZHARD E, MOHSENIPOUR I, STANEK G. Incidence of nervous system *Borrelia burgdorferi* infection in patients with lumboradicular syndrome. *Eur Neurol*, 1993 ; 33(2) : 149-51.
68. Cahier de formation Bioforma, *Borreliose de Lyme*, 2005.
69. TIJSSE KLASSEN E, SPRONG H, PANDAK N. Co-infection of *Borrelia burgdorferi sensu lato* and *Rickettsia* species in ticks and in an erythema migrans patient. *Parasit vectors*, 2013 ; 6(1) : 347
70. SCHICHT S, SCHNIEDER T, STRUBE C. *Rickettsia* spp. and coinfections with other pathogenic microorganisms in hard ticks from northern Germany. *J Med Entomol*, 2012 ; 49(3) : 766-71.

71. ASMAN M et al. The risk of exposure to *Anaplasma phagocytophilum*, *Borrelia burgorferi* sensu lato, *Babesia* sp and co-infections in *Ixodes ricinus* ticks on the territory of Niepolomice forest (southern Poland). *Ann Parasitol*, 2013 ; 59(1) : 13-9.
72. JOHNSON RC, KODNER C, JARNEFELD J, ECK DK, XU Y. Agents of human anaplasmosis and Lyme disease at Camp Ripley, Minnesota. *Vector Borne Zoonotic Dis*, 2011 ; 11(12) : 1529-34.
73. BUFFET JP et al. Co-infection of *Borrelia afzelii* and *Bartonella* spp. in bank voles from a suburban forest. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*, 2012 ; 35(6) : 583-9.
74. BRÖKER M. Following a tick bite : double infections by tick-borne encephalitis virus and the spirochete *Borrelia* and other potential multiple infections. *Zoonoses Public Health*, 2012 ; 59(3) : 176-80
75. STIRLING A, WORTHINGTON T, RAFIQ M et al. Association between sciatica and *Propionibacterium acnes*. *Lancet* 2001 ; 357 : 2024-5.
76. BERGHOFF W. Chronic Lyme Disease and Co-infections : Differential Diagnosis. *Open Neurol J*, 2012 ; 6 :158-78.
77. ACENTINO J, SCHWARTZ B. Occupational risk of Lyme disease : an epidemiological review. *Occup Environ Med*, 2002 ; 59(2) :75-84.
78. PERROD N. Attitudes diagnostiques, thérapeutiques et préventives des médecins généralistes savoyards face à la borréliose de Lyme : comparaison avec les recommandations de la conférence de consensus de 2006. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine. Grenoble, 2010.

## TABLE DES ANNEXES

Annexe A : Définition des cas certains selon les recommandations de l'EUCALB

Annexe B : Présentation clinique des cas de neuroborrélioses

## SERMENT D'HIPPOCRATE

---

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.



### **Résumé:**

La maladie de Lyme est une affection fréquemment rencontrée dans le département de la Corrèze (France). De nos jours, nous disposons de peu de données épidémiologiques sur cette pathologie. Cette étude descriptive a pour objectifs: 1) d'analyser prospectivement, les facteurs démographiques associés à la séro-prévalence de la maladie de Lyme chez des patients hospitalisés au centre hospitalier de Tulle du 24-09-2012 au 11-11-2012; 2) d'analyser rétrospectivement les facteurs démographique, clinique, biologique et thérapeutique chez des patients hospitalisés pour Neuroborréliose du 30-09-2000 au 20-12-2011 au service de médecine interne du centre hospitalier de Tulle.

Au total, 172 patients ont été inclus dans l'étude de la séro-prévalence de la maladie de Lyme. La sérologie de Lyme était positive chez 19/172 (11%) patient, également répartie dans les deux sexes [8/19 (42 %) était de sexe féminin et 11/19 (58 %) de sexe masculin], provenant de 13/30 (43.3%) villes Corrésiennes. Sur les 19 cas de Neuroborrélioses, 13/19 (70%) patients vivaient en zone rurale et 6/19 (30%) en zone urbaine, 5/19 (26%) patients ont été hospitalisé entre les mois de janvier et juin *versus* 14/19 (74%) patients au second semestre (Juillet-décembre) avec un maximum de cas [11/19 (58%)] observé en période estivale (Juillet-septembre) et particulièrement au mois d'août [7/11 (64%)]. La notion de morsure de tique et l'érythème migrans ont été respectivement rapportée chez 10/19 (53%) et 7/19 (37%) patients. Une radiculite à type de paresthésie ou d'hypoesthésie était le mode d'expression clinique le plus fréquent, retrouvé chez 18/19 (95%) patients associée à des douleurs [19/19 (100%)] ou à une atteinte motrice avec parésie [4/19 (21%) patients], prédominant aux membres inférieurs chez 14/19 (74%) patients; 4/19 (21%) patients présentaient une paralysie faciale périphérique. Sur le plan biologique, L'hémogramme était normal [19/19 (100%)], alors que 18/19 (95%) patients avaient une sérologie sanguine de Lyme positive en IgM et/ou IgG. Les anomalies du liquide céphalo-rachidien (LCR) étaient observé chez 19/19 (100%) patients qui présentaient un LCR clair [19/19 (100%) patients] associé à une hyper-leucocytose à prédominance lymphocytaire, une hyper-protéïnorachie avec une glycorachie normale chez 19/19 (100%) patients. Sur les 14/19 patients ayant bénéficié d'une sérologie de Lyme sur LCR, 11 (78,6%) étaient positives et l'indice de sécrétion intrathécal était positive chez 10/11 (91%) patients présentant une sérologie de Lyme positive sur LCR. L'évolution clinique était favorable avec guérison chez 11/16 (69%) patients (3 ont été perdus de vue), suivi pendant un an après traitement par Ceftriaxone (2g/jour, injection intra-veineuse, pendant 21 jours ; 1/19 patient traité par Vibramycine, 400 mg/jour, pendant 28 jours); une amélioration clinique partielle était observée chez 5/16 (31%) patients. **Conclusion:** La séro-prévalence de la maladie de Lyme en Corrèze est similaire à celle observée chez des populations à risque en France. Il était remarquable de noter que l'association de signe neurologique avec une sérologie sanguine de Lyme positive permettaient de poser un diagnostic chez 18/19 (95%) patients. Ces observations pourraient suggérer l'intérêt d'une antibiothérapie d'épreuve pour l'affirmation du diagnostic d'une Neuroborréliose chez des patients présentant une sérologie sanguine de Lyme positive associée à des signes neurologiques.

**Mots-clés:** Maladie de Lyme, neuroborréliose, séroprévalence, Tulle, Corrèze, France