

La maladie de Lyme

C. Tranchant, J.M. Warter

Service des maladies du Système Nerveux et du Muscle, Hôpitaux Universitaires, Strasbourg

La maladie de Lyme est une spirochètose (18) transmise par les tiques. D'abord décrite en Europe pour ses manifestations dermatologiques chroniques (acrodermatite chronique atrophiante,) et aiguë (érythema chronicum migrans) (1) puis neurologiques (7), cette affection n'acquit son autonomie qu'après la description d'une forme épidémique et récidivante d'oligoarthrite des grosses articulations, en particulier des genoux, chez l'enfant et l'adulte dans trois communes du comté de Lyme (état du Connecticut). Très rapidement, la dénomination d'arthrite de Lyme fut remplacée par celle de maladie de Lyme (19).

En 1981, Burgdorfer, cherchant à identifier l'agent causal de cette nouvelle affection observa, dans l'intestin d'un certain nombre de tiques collectées dans la région de Lyme, des spirochètes.. La même spirochète fut ensuite isolée dans des lésions d'érythème migrans (EM) et dans le sang de ces patients (2). Depuis lors la dénomination de *B. burgdorferi* est utilisée pour désigner ce nouvel agent infectieux.

Cette affection, de distribution mondiale, est transmise par les tiques, qui sont hématophages à tous les stades de leur développement. Les tiques parasitent les animaux sauvages et occasionnellement les animaux domestiques et l'homme et pénètrent dans leur biotope. Les vecteurs de la borréliose de Lyme sont différents selon les pays. En Europe Occidentale il s'agit essentiellement d'*Ixodes Ricinus*. Le pourcentage de tiques infectées varie selon les pays et le stade de développement des tiques. En France, le taux d'infestation varie de 0 à 18 % selon les régions avec un maximum pour le Nord-Est. La transmission commence après 24 h de fixation de

la tique infectée et le nombre de sujets contaminés augmente proportionnellement à la durée de fixation (20 % à 24 h, 80 % à 72 h). De nombreuses espèces animales sont des réservoirs compétents donc capables de transmettre *B. burgdorferi* aux tiques qui les parasitent. En Europe, la majorité des animaux réservoirs sont des rongeurs. Par contre, les chiens et les chats, très souvent infectés par les tiques, ne sont pas des réservoirs, car ces animaux développent rapidement des anticorps neutralisants, réduisant la durée de la spirochètémie.

La diversité génétique des *Borrelia* est grande : *B. burgdorferi*, sensu stricto en Europe Occidentale, Amérique du nord et d'Asie, *B. Garinii*, *B. Afzelii*, *B. Valaisiana*, en Europe et en Asie sont les seules à avoir démontré un rôle pathogène.

B. burgdorferi est une bactérie gram négatif. Elle est constituée d'un chromosome linéaire et de nombreux plasmides : 12 linéaires et 9 circulaires. Le génome complet de la souche B31 a été séquencé (3). Les plasmides codent pour plus de 430 gènes et le chromosome pour 853 gènes. OspA et OspB (outer surface protein) sont des protéines de 30 à 31 kDa et de 33 à 34 kDa sont deux lipoprotéines spécifiques de *B. burgdorferi sensu lato*. Elles sont impliquées tardivement dans la réponse immunitaire, à l'inverse d'OspC 22 kDa qui intervient précocement comme la protéine P39. La flagelline 41 kDa reconnue très précocement dans la réponse immunitaire est à l'origine de réactions croisées. Les protéines du choc thermique de 66 à 73 kDa très immunogènes existent dans de très nombreuses bactéries expliquant la fréquence des réactions croisées, enfin la

protéine P 83-100 kDa est impliquée précocement dans la réponse immune, la présence d'anticorps dirigés contre cette protéine est un marqueur des infections tardives.

La physiopathologie de cette affection reste encore pleine d'inconnus. Le vecteur, l'hôte et *B. burgdorferi* en sont les 3 acteurs. La sécrétion de protéines anti-inflammatoires salivaires par la tique altère les défenses immunitaires de l'hôte. Les protéines de surface, au nombre de 6 participent aux mécanismes de résistance de la bactérie vis à vis des défenses de l'hôte. La réponse immunitaire de l'hôte joue un rôle majeur aux stades tardifs de l'infection (9). Deux mécanismes probablement complémentaires peuvent être envisagés : la réponse immunitaire est incapable d'éliminer totalement l'agent infectieux et/ou participe au développement des symptômes par mimétisme moléculaire, comme c'est le cas au cours des arthrites.

LA CLINIQUE

La maladie de Lyme est de survenue saisonnière entre mai et novembre avec un pic en juin et juillet. Elle est reconnue comme maladie professionnelle depuis 1988, inscrite au tableau n°5 du régime agricole et n°19 du régime général. Elle évolue en trois phases par analogie avec la syphilis, primaire, secondaire et tertiaire mais cette classification est loin de faire l'unanimité. Les manifestations cliniques peuvent aussi être distinguées en précoces et tardives.

L'ATTEINTE DERMATOLOGIQUE

L'érythème migrant (EM) est le témoin direct de l'infection locale au point de piqûre. Sa fréquence varie entre 46% en France et 83% aux USA. Il se caractérise par un érythème annulaire, parfois multiple centré sur la piqûre survenue de 2 à 30 jours plus tôt, son diamètre est de 5 cm au moins, parfois beaucoup plus. Il peut s'accompagner d'une adénopathie satellite et d'un syndrome pseudo-grippal témoin de la bactériémie.

Le lymphocytome cutané bénin est rare, moins de 2% en Europe.

Enfin l'acrodermatite chronique atrophiante de Pick-Herxheimer est une manifestation tardive, décrite uniquement en Europe ; sa fréquence varie entre 2 à 7%. Elle siège aux membres inférieurs, touche des patients de plus de 40 ans et évolue en 2 phases, d'abord inflammatoire avec un érythème violacé puis atrophique.

L'ATTEINTE NEUROLOGIQUE

Sa fréquence varie selon les pays, en fonction de l'espèce de *Borrelia*, 8% aux USA et 40% en moyenne en France. Elle peut toucher le système nerveux central et périphérique à tous les stades évolutifs de l'affection. Elle est classiquement répartie en complications précoces et tardives. Leur tableau clinique est très polymorphe.

Quinze pour cent des EM non traités développent une atteinte nerveuse périphérique précoce en particulier une méningoradiculite qui est la manifestation neurologique la plus évocatrice (16). Elle s'exprime par une douleur radiculaire hyperalgique, insomnante, en général dans le territoire de la piqûre, suivie le plus souvent d'un déficit moteur et parfois sensitif de même topographie pouvant s'étendre secondairement à d'autres territoires radiculaires réalisant alors une radiculopathie multifocale asymétrique; parfois les troubles moteurs et sensitifs sont symétriques, moins douloureux et évoquent une polyradiculonévrite. Seule l'étude du liquide céphalo-rachidien (LCR) permettra de trancher. Dans la moitié des cas de méningo-radiculite une paralysie faciale est retrouvée parfois bilatérale. Chez l'enfant, la maladie de Lyme est probablement la cause la plus fréquente de paralysie faciale. Tous les nerfs crâniens peuvent être touchés, même le nerf optique à l'origine d'une névrite optique rétro-bulbaire (17).

Le syndrome méningé est rarement au premier plan, il se traduit par des céphalées, sans raideur méningée franche. Un tableau de méningite lymphocytaire aiguë reste exceptionnel.

Les atteintes centrales sont plus rares. Le plus souvent, elles s'associent à une atteinte nerveuse périphérique pour réaliser un tableau de méningo-myélo-radiculopathie. Une myélite aiguë transverse isolée est une complication rare (12). Un syndrome méningé peut s'associer à un syndrome confusionnel ou à un syndrome cérébelleux réalisant une méningo-encéphalite ou une méningo-cérébellite.

Des mois ou des années après la piqûre de tique ou la survenue de l'EM, environ 5% des patients développeront une complication neurologique tardive. Ces formes posent souvent des problèmes diagnostiques car la relation entre une sérologie de Lyme positive et le tableau neurologique ne peut pas toujours être affirmée. Une myélite ou une méningoencéphalite chroniques peuvent être responsables d'une paraparésie spastique, d'une atteinte cordonale postérieure, de troubles sphinctériens, d'une atteinte associée des nerfs crâniens en particulier le nerf auditif, d'une ataxie cérébelleuse ou d'une hémiparésie, qui s'accompagnent d'anomalies IRM de type inflammatoire : prise de contraste méningée et hypersignaux sous corticaux (14). Des accidents vasculaires cérébraux de nature ischémique ont également été décrits (6); les rares vérifications anatomiques y ont montré des signes de vasculite.

Une polynévrite axonale sensitive ou plus rarement sensitivo-motrice des membres inférieurs, de mécanisme vasculaire (lésions de vascularite à la biopsie) se rencontre surtout chez des patients atteints d'acrodermatite chronique atrophiante. L'atteinte nerveuse périphérique est souvent plus modérée, se résumant à des paresthésies et à une diminution de la palles-thésie (13).

La présence de troubles cognitifs associés à un état dépressif et à une importante asthénie pose des problèmes diagnostiques difficiles. Il n'y a pas, dans la plupart des cas, d'arguments décisifs pour établir une relation entre la symptomatologie et une maladie de Lyme, et les traitements antibiotiques sont d'ailleurs le plus souvent inefficaces. Dans ces formes, comme dans toutes les formes tardives, le diagnostic doit reposer sur des critères stricts, car

une sérologie sanguine positive seule ne permet pas de retenir le diagnostic de neuroborréliose.

Une myosite focale ou diffuse a été décrite à tous les stades de la maladie (15). Des spirochètes ont été retrouvés dans le tissu musculaire. Ces myosites doivent être distinguées des syndromes myalgiques diffus avec asthénie parfois décrits dans les suites d'une infection à borrelia et dont le mécanisme reste très incertain. L'absence d'efficacité des antibiotiques dans ces syndromes hyperalgiques chroniques (11) ne plaide pas en faveur d'une relation entre le syndrome douloureux et l'infection borrélienne.

L'ATTEINTE CARDIAQUE

Rare en Europe, elle survient des semaines après le début de l'infection. Elle se traduit par des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire de degré variable, ou parfois par une myopéricardite dont le pronostic est réservé.

L'ATTEINTE ARTICULAIRE

Les arthralgies sont fréquentes, chez 20 à 25% des patients; elles sont intermittentes, fugaces et migratrices et touchent souvent plusieurs articulations ; elles évoluent spontanément favorablement ou parfois vers une arthrite. Les arthrites (mono ou oligoarthrites asymétriques récidivantes) évoluent par poussées touchant préférentiellement les grosses articulations : genoux le plus souvent, épaules, coudes, hanches, mais aussi les articulations temporo-mandibulaires. Elles surviennent dans un délai de 2 à 6 mois après la piqûre de tique, leur évolution est habituellement favorable, mais 10 % des patients développent une forme chronique. Les arthralgies sont souvent contemporaines de myalgies dont le mécanisme physiopathologique reste inconnu.

Les autres localisations en dehors de l'œil et de ses enveloppes (conjonctivite, kératite, uvéite) sont exceptionnelles. Toutes les espèces de borrelia peuvent

être responsables de ces différents tableaux cliniques, avec toutefois un rôle prépondérant de *B. Afzelii* comme agent de l'acrodermatite chronique atrophiante, et à un degré moindre de *B. Garinii* pour les atteintes neurologiques en particulier les méningoradiculites.

LE DIAGNOSTIC DE LA MALADIE DE LYME

Il est souvent facile devant la notion d'une piqûre de tique puis d'un EM non traité suivis quelques semaines plus tard d'une symptomatologie neurologique ou articulaire. Toutefois, une piqûre de tiques suivie de troubles neurologiques n'est pas synonyme de maladie de Lyme. D'autres microorganismes peuvent être transmis par les tiques, virus TBE, *Rickettsia conorii*, et ehrlichiose granulocytaire humaine. Toutes ces infections peuvent être à l'origine d'une atteinte méningo-encéphalitique ou du système nerveux périphérique. Parfois, en Australie ou aux Etats Unis, les tiques femelles, au cours de leur repas sanguin, sécrètent une toxine qui peut provoquer surtout chez l'enfant des polyradiculonévrites sévères (8). Le contexte épidémiologique est un élément décisif pour le diagnostic. (4).

Mais parfois le tableau clinique est plus atypique. La notion de piqûre de tique ou d'EM manque et le diagnostic reposera alors sur les examens biologiques qui ne sont pas toujours d'interprétation aisée, car si le risque de méconnaître une maladie de Lyme existe, la principale erreur est de porter le diagnostic de maladie de Lyme évolutive par excès et donc de débuter une antibiothérapie alors qu'il s'agit uniquement d'une cicatrice sérologique.

Les méthodes diagnostiques directes, les plus spécifiques, sont le plus souvent négatives en particulier la culture de *B. burgdorferi* dans le milieu de Barbour, Stoenner et Kelly modifié. Aucune technique standardisée n'est actuellement disponible pour rechercher les antigènes boréliens. L'amplification génique in vitro détecte des segments de DNA spécifiques de *B. burgdorferi*. Dans L'EM, la PCR (polyme-

rase chain reaction) sur des biopsies de peau, donne des résultats supérieurs à ceux de la culture et de la sérologie. Dans les neuroborrélioses, les résultats de la PCR sont discordants, pour certains une sensibilité de l'ordre de 40 à 67 %, pour d'autres négatifs surtout si le patient a été traité par Ceftriaxone. De plus les faux positifs sont fréquents.

Le diagnostic biologique de la maladie de Lyme repose sur des méthodes indirectes, la détection des anticorps anti-borrelia. Ces tests sont loin d'être parfaits tant pour leur sensibilité que pour leur spécificité. L'immunofluorescence indirecte était la méthode la plus utilisée il y a encore quelques années, mais ses limites ont conduit à la remplacer par la méthode ELISA (Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay). Cette technique est adaptée à la réalisation de grandes séries et permet surtout de s'affranchir de la subjectivité de la lecture. De nombreux tests commerciaux sont disponibles, ils sont loin de donner tous satisfaction. Certains donnent une simple réponse qualitative, d'autres une quantification du taux des anticorps, soit les immunoglobulines (Ig) totales soit les IgG et les IgM séparément. En cas de doute, les sérodiagnostics devront être contrôlés à quinze jours d'intervalle. Quoique la sensibilité atteigne 89 %, le nombre de faux positifs est relativement important. La sensibilité est plus faible aux stades des complications précoces 60 % contre 95 % aux stades tardifs, mais la spécificité est plus grande (93% vs 81 %). Si l'ELISA est positif, le Western Blot ou immuno-réplique permet de rechercher la présence d'anticorps vis à vis des différents antigènes de *B. burgdorferi* préalablement séparés par électrophorèse. Le problème de cette technique réside dans la méthode de lecture. Depuis 1994, aux Etats Unis, les critères de positivité comportent pour les IgG la présence d'au moins 5 des 10 bandes suivantes : 18, 21, 28, 30, 39, 41, 45, 58, 66 et 93 kDa et pour les IgM la présence d'au moins deux des trois protéines suivantes : 24, 39 et 41 kDa. En Europe, il n'existe pas à ce jour de consensus sur les critères de positivité du Western Blot.

L'étude du LCR est l'examen capital pour affirmer le diagnostic de neuroborréliose.

Au cours des manifestations précoces, l'examen du LCR montre une réaction cellulaire à prédominance lymphocytaire associée à une hyperprotéinorachie sans hypoglycorachie, et à la production d'anticorps spécifiques. Des cellules d'allure pseudo-lymphomateuse sont parfois mises en évidence (10) posant alors des problèmes diagnostiques.

Au cours des manifestations tardives, le LCR est souvent anormal, légère hyperprotéinorachie. **Une synthèse intrathécale d'immunoglobulines anti-B. burgdorferi est le meilleur argument pour le diagnostic de neuroborréliose.** La spécificité de ce test est bonne, par contre, sa sensibilité est en général inférieure à 70 % surtout au début de l'infection. Parfois la sérologie est positive dans le LCR alors qu'elle est négative dans le sérum. Enfin il n'y a pas de relation entre le taux des anticorps et la sévérité de la maladie : cicatrice sérologique ou maladie évolutive ? la réponse à cette question reste souvent hésitante surtout dans les régions d'endémie. La tentation est grande d'établir une relation entre une sérologie de Lyme positive (ELISA et Western Blot) et la symptomatologie. En cas de synthèse intrathécale, une antibiothérapie d'épreuve est justifiée.

TRAITEMENT

Le traitement de la maladie de Lyme impose une antibiothérapie. La sensibilité des différentes souches de *B. burgdorferi* est difficile à évaluer in vitro mais un certain nombre d'antibiotiques ont fait preuve de leur efficacité dans des études ouvertes (5) rarement randomisées.

Pour les atteintes précoces, en particulier en cas d'EM la Doxycycline 200mg/j et l'Amoxicilline 2 g/j, chez l'enfant de plus de 8 ans, sont les antibiotiques de première intention. Poursuivis pendant 2 à 3 semaines, ils diminuent le risque de développer des manifestations systémiques. La Pénicilline ou la Cefuroxime sont réservées aux patients allergiques à ces 2 drogues, au jeune enfant et à la femme enceinte. Au stade des manifestations systémiques précoces en particulier lors de la neuroborré-

liose, la Ceftriaxone 2g/j pendant 2 à 4 semaines par voie IV ou IM est le traitement de choix. La Penicilline G et la Cefotaxime peuvent également être proposées. La place de l'Amoxicilline dans les manifestations neurologiques reste discutée. Les études démontrent une efficacité moindre que celle de la Ceftriaxone par voie IV., en particulier dans les formes articulaires.

Lors des manifestations tardives neurologiques ou musculo-tendineuses, une antibiothérapie prolongée est souvent proposée, mais des données récentes semblent démontrer l'absence d'efficacité d'une antibiothérapie au long cours (11). Ainsi, un traitement pendant 30 jours de 2g de Ceftriaxone suivi pendant 60 jours de 200 mg de Doxycycline n'a pas une efficacité supérieure au placebo même chez des patients traités à la période initiale de la maladie par une antibiothérapie efficace.

CONCLUSION

La maladie de Lyme est une maladie infectieuse qui, dès que le diagnostic a été porté, impose une antibiothérapie. Les tableaux cliniques sont le plus souvent caractéristiques, et la sérologie ne fera que confirmer le diagnostic. Pourtant le principal écueil est de porter par excès le diagnostic de maladie de Lyme devant un tableau clinique inexplicé : troubles de la mémoire, de l'attention, de la concentration, fatigue, douleurs musculaires et articulaires. La sérologie doit alors être interprétée avec rigueur, pour distinguer une infection active d'une simple cicatrice sérologique. L'étude du liquide céphalo-rachidien dans les neuroborrélioses est une étape capitale dans le diagnostic.

Le diagnostic porté, le choix de l'antibiotique repose sur l'expérience du praticien et des recommandations qui, certes, n'ont pas toujours été validées mais qui ont fait preuve de leur efficacité.

RÉFÉRENCES

1. AFZELIUS A. Erythema chronicum migrans. Acta Derm.Venerol. 1921, 2, 120-125.

2. BURGDORFER W, BARBOUR AG, HAYES SF *et al.* Lyme disease A tick-borne spirochetosis ? Science, 1982, 216 :1317-1319.
3. CASJENS S, PALMER N, VAN VUGT R *et al.* A bacterial genome in flux : the twelve linear and nine circular extrachromosomal DNAs in an infectious isolate of the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi*. Mol Microbiol , 2000, 35 : 490-516.
4. CHRISTMANN D, HANSMANN Y, REMY V *and al.* Manifestations neurologiques au cours des infections liées à des micro-organismes transmis par les tiques. Rev Neurol, 2002, 158, 10 : 993-997.
5. DATTWYLER RJ, LUFT BJ, KUNKEL MJ *et al.* Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated Lyme disease. N Engl J Med, 1997, 337 : 289-294.
6. DELOIZY M, DEVOS Ph, STEKELOROM Th *et al.* Belhadia A. Hémiparésie gauche soudaine rattachée à une forme centrale de maladie de Lyme. Rev Neurol, 2000, 156 : 1154-1156.
7. GARIN *et* BUJADOUX. Paralyse par les tiques. J Med, Lyon, 1922, 77 : 765-767.
8. GRATTAM-SMITH PJ, MORRIS JG, JOHNSTON HM *et al.* Clinical and neurophysiological features of tick paralysis. Brain, 1997, 120, 1975-1987.
9. HEMMER B, GRAN B, ZHAO Y *et al.* Identification of candidate T-cell epitopes and molecular mimics in chronic Lyme disease. Nat Med, 1999, 12 :1375-1381.
10. KAMINSKY P, GRIGNON Y, DEIBENER J *et al.* Neuroborréliose avec cellules pseudo-

lymphomateuses dans le liquide céphalo-rachidien. Rev Neurol, 1998, 154 :170-172.

11. KLEMPNER MS, HU LT, EVANS J *et al.* Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. N Engl J Med, 2001, 345 : 85-92.
12. LESCA G, DESCHAMPS R, LUBETZKI *et al.* Acute myelitis in early *Borrelia burgdorferi* infection. J Neurol, 2002, 249 : 1472-1474.
13. LOGIGIAN EL, STEERE AC. Clinical and electrophysiologic findings in chronic neuropathy of Lyme disease. Neurology, 1992, 42 : 303-311.
14. OCHSMANN P, DORNDORF W, HORNIG C *et al.* Stages and syndromes of neuroborreliosis. J. Neurol, 1998, 245 :262-272
15. REIMERS CD, DE KONING J, NEUBERT U *et al.* *Borrelia burgdorferi* myositis : report of eight patients. J Neurol 1993, 240 :278-283
16. ROHMER F, COLLARD M, JESEL M *et al.* Les méningoradiculites : données cliniques, électromyographiques et étiologiques à propos de 36 observations. Limites nosologiques. Rev Neurol 1974, 130 :415-431
17. ROTHERMEL h, HEDGES TR, STEERE AC. Optic neuropathy in children with Lyme disease. Pediatrics, 2001, 108 :477-481
18. STEERE AC, GRODZICKI RL, KORNBLATT AN *et al.* The spirochetal etiology of Lyme disease. N Engl J Med, 1983, 308 :733-739
19. STEERE AC. Lyme disease. N Engl J Med 2001, 345 :115-125.

Penser aux complications tardives

>>> Les complications nerveuses périphériques aiguës liées à la maladie de Lyme surviennent quelques semaines après l'apparition de l'érythème *migrans*. Celui-ci est présent dans 50 % cas en Europe et survient une à deux semaines après la morsure de tique, retrouvée que dans 1/3 des cas. Les manifestations les plus fréquentes sont l'association d'une radiculopathie douloureuse (brûlures, dysesthésies), irradiant dans les membres ou dans la région thoracique, et d'une méningite lymphocytaire avec dans 30 à 50 % des cas une atteinte des nerfs crâniens (nerf facial uni ou bilatérale est la plus fréquente). Parfois, 5 % des patients développent des complications tardives. Elles surviennent 16 mois à 10 ans après l'érythème *migrans*. Les plus fréquentes sont une neuropathie sensitive symétrique ou asymétrique des membres inférieurs ou une radiculopathie douloureuse des membres ou du tronc. Contrairement à la maladie de Lyme aiguë, il n'y a pas de méningite ni d'atteinte des nerfs crâniens. Une acrodermatite chronique atrophiante (maladie de Pick-Herxheimer), associée à une neuropathie douloureuse est très évocatrice du diagnostic. Le diagnostic est confirmé par la positivité de la sérologie de la maladie de Lyme et/ou de la PCR dans le LCR. La sensibilité de ces tests est moindre dans les formes chroniques. Le traitement recommandé est la ceftriaxone 2 g/j pendant 2 à 4 semaines. La seule indication de la doxycycline (200 mg à 400 mg/j pendant 2 à 6 semaines) est la paralysie faciale isolée sans méningite ni atteinte centrale ● Dr Karine Viala

Cognitive function in post-treatment Lyme disease. Do additional antibiotics help ?

Kaplan RF, Trevino RP, Johnson GM, Levy L, Dornbush R, Hu LT, Evans J, Weinstein A, Schmid CH, Klempner MS.
Neurology 2003;60:1916-22.

Objectif : évaluer les troubles cognitifs des patients ayant présenté une maladie de Lyme et le bénéfice d'une cure d'antibiotiques supplémentaire.

Méthodes : essai randomisé en double aveugle incluant 2 populations présentant un «post-Lyme», l'une séropositive en Ig G (78 sujets) et l'autre séronégative (51 sujets). Le traitement associait 2g /jour de ceftriaxone pendant 3 semaines puis 200mg /jour de doxycycline pendant 60 jours. L'évaluation clinique utilisait des échelles fonctionnelles de douleurs, de troubles cognitifs (MOS), de dépression.

Résultats : Malgré un retentissement fonctionnel, les tests neuropsychologiques étaient normaux, sans différence entre les groupes. Après traitement, on observait une amélioration non significative entre les deux groupes.

Conclusion : chez les sujets se plaignant de symptômes résiduels, une antibiothérapie complémentaire n'est pas justifiée.

Study and treatment of post-Lyme disease (STOP-LD)

Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, Coyle PK, Melville P, Ahnn S, Dattwyler R, Chandler B.
Neurology 2003;60:1923-30.

Objectifs : évaluer le bénéfice d'une antibiothérapie complémentaire

Méthodes : un essai en double aveugle, randomisé contre placebo portant sur 55 sujets ayant présenté une maladie de Lyme et souffrant d'une fatigue chronique persistante depuis plus de 6 mois après traitement antibiotique. Les sujets recevaient de la ceftriaxone IV pendant 28 jours ou un placebo et étaient réexaminés 6 mois plus tard. Les objectifs primaires étaient une amélioration de la fatigue et de la vitesse mentale. L'objectif primaire para clinique était la mesure de l'antigène outer surface protein A (Osp A) dans le LCR.

Résultats : ils montrent un effet bénéfique du traitement sur la fatigue mais pas sur le test cognitif choisi ou sur la mesure expérimentale de l'infection. Il faut noter que 4 patients ont présenté des effets secondaires ayant motivé une hospitalisation (septicémie et réaction anaphylactique).

Conclusion : la seule amélioration de la fatigue est un résultat insuffisant pour préconiser l'administration d'un traitement antibiotique complémentaire chez ces sujets.

Le « post-Lyme » est-il sensible aux antibiotiques ?

Deux études récentes ne confirment pas l'intérêt de débiter une antibiothérapie complémentaire mais soulèvent de nouvelles questions



Réflexion par
le Dr Sarah Bénisty,
hôpital Henri-Mondor,
Créteil

La phase initiale de la maladie de Lyme est caractérisée par des manifestations cutanées (*erythema chronicum migrans*) et peut se compliquer par des manifestations neurologiques centrales et périphériques. Le traitement repose sur les céphalosporines de 3^{ème} génération par voie IV. Malgré un traitement antibiotique adapté, certains patients continuent à se plaindre de douleurs musculoarticulaires diffuses, de troubles de mémoire et de concentration associés à une asthénie sévère alors que l'examen neurologique est dans les limites de la normale. Ce tableau, dont les limites cliniques sont floues, et qui rappelle celui du syndrome de fatigue chronique, a été rapporté sous plusieurs noms comme celui de «*mild encephalopathy*» ou «*post Lyme disease*» et son individualisation est même remise en question.

Evolutivité, dysimmunité ou infection ?

Il n'y a aujourd'hui pas de réponse claire concernant la persistance d'une infection active associée, l'existence d'une pathologie dysimmunitaire post-infectieuse, ou même l'implication d'un autre agent pathogène. L'intérêt d'une antibiothérapie complémentaire est discuté. Ces 2 études cherchent à apporter des réponses à ces questions. Elles se heurtent à plusieurs pro-

blèmes préalables, résolus différemment dans chaque étude : la caractérisation clinique de ce syndrome, le choix de moyens d'évaluation et de suivi, les modalités de l'antibiothérapie complémentaire.

Les résultats des 2 articles plaident contre l'administration d'une antibiothérapie complémentaire mais suggèrent plusieurs remarques :

- l'importance de la plainte fonctionnelle cognitive, alors que les tests sont normaux, ce qui n'élimine pas une organicité ;
- L'étude STOP-LD montre un bénéfice significatif sur la fatigue, qui n'est certes pas spécifique mais qui témoigne d'un processus pathologique sous-jacent et qui reflète un handicap. L'équipe de Kaplan trouve un effet, mais non significatif sur les échelles MOS. L'absence d'effet sur les tests neuropsychologiques ne peut être interprété comme un défaut d'efficacité puisque les auteurs ont montré préalablement le manque de pertinence clinique de ces tests ;
- elles n'apportent pas d'argument en faveur de la supériorité d'un traitement antibiotique sur un autre, en particulier l'absence de bénéfice suite à un traitement oral complémentaire par doxycycline ;
- enfin, elles ne retrouvent pas d'arguments en faveur d'une infection active persistante à *Borrelia burgdorferi* mais cette condition ne peut être éliminée sur ces données.