



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

Par

L'interne des Hôpitaux des Armées

Céline VILLA

Ancienne élève de l'Ecole du Service de Santé des Armées de Bordeaux

Le 2 octobre 2014

**Quantification du retard diagnostique de la neuroborréliose de Lyme
en région Lorraine : facteurs influençant l'errance diagnostique et
conséquences pour le médecin spécialiste en médecine générale.
A propos de 30 patients.**

Monsieur le Professeur Hervé VESPIGNANI
Monsieur le Professeur Thierry MAY
Monsieur le Docteur Mathias POUSSEL
Monsieur le Professeur Bruno GRAFFIN

Président de Jury
Juge
Juge
Directeur de Thèse

**Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Henry COUDANE**

Vice-Doyen « Finances » : Professeur Marc BRAUN
Vice-Doyen « Formation permanente » : Professeur Hervé VESPIGNANI
Vice-Doyen « Vie étudiante » : M. Pierre-Olivier BRICE

Assesseurs :

- 1 ^{er} Cycle et délégué FMN Paces :	Docteur Mathias POUSSEL
- 2 ^{ème} Cycle :	Mme la Professeure Marie-Reine LOSSER
- 3 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
– « <i>DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques</i> »	
– « <i>DES Spécialité Médecine Générale</i> »	Professeur Associé Paolo DI PATRIZIO
– « Gestion DU – DIU »	Mme la Professeure I. CHARY-VALKENAERE
- Plan campus :	Professeur Bruno LEHEUP
- Ecole de chirurgie et nouvelles pédagogies :	Professeur Laurent BRESLER
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Relations Internationales :	Professeur Jacques HUBERT
- Mono appartenants, filières professionnalisantes :	Docteur Christophe NEMOS
- Vie Universitaire et Commission vie Facultaire :	Docteur Stéphane ZUILY
- Affaires juridiques, modernisation et gestions partenaires externes:	Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT
- Réingénierie professions paramédicales :	Mme la Professeure Annick BARBAUD

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
 Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
 Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER
 Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS
 Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH
 Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ
 Oliéro GUERCI - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE
 Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN
 Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE
 Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN Gilbert
 PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL Jean
 PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND
 René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET
 Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT- Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT
 Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL
 Professeur Michel BOULANGE – Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Jean-Pierre CRANCE
 Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ
 Professeure Michèle KESSLER - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD
 Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel SCHMITT - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER
 Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET
 Professeur Michel WAYOFF

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeure Eliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE
Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

3^{ème} sous-section : (*Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales*)

Docteure Sandrine HENARD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)
Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : **CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**
2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)
Docteure Lina BOLOTINE
4^{ème} sous-section : (*Génétique*)
Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : **ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**
3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)
Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^{ème} Section : **PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**
1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)
Docteure Anne-Christine RAT
3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)
Docteure Anne-Claire BURSZTEJN
4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)
Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : **PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**
3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)
Docteur Fabrice VANHUYSE
4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)
Docteur Stéphane ZUILY

53^{ème} Section : **MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**
1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)
Docteure Laure JOLY

54^{ème} Section : **DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**
5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)
Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : **SCIENCES ÉCONOMIQUES**
Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : **SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**
Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : **MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL**
Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : **GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**
Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : **BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**
Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE
Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

A Notre Maître et Président de Jury

Monsieur le Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur de Neurologie
Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques

Vous nous faites l'honneur de présider notre jury de thèse.

Nous vous remercions de la confiance et de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail.

Nous vous prions d'accepter l'expression de notre plus profond respect et de notre gratitude.

A notre Maitre et juge

Monsieur le Professeur Thierry MAY

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales

Nous vous remercions d'avoir accepté de siéger à notre jury de thèse. Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail. Nous vous prions d'accepter nos sincères remerciements.

A notre maître et juge

Monsieur le Docteur Mathias POUSSEL

Maître de Conférence des Universités – Praticien hospitalier Physiologie

Nous vous remercions d'avoir accepté de siéger à notre jury de thèse. Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail. Nous vous prions d'accepter nos sincères remerciements.

A notre maître et juge

Monsieur le Professeur Bruno GRAFFIN

Professeur agrégé de l'Ecole du Val-de-Grâce en Médecine Interne

Vous nous avez fait l'honneur de diriger cette étude. Nous vous remercions pour votre patience, vos conseils et votre disponibilité. Vous nous avez accueillis dans l'univers médical au sein de votre service de Médecine Interne et Maladies infectieuses avec gentillesse et pédagogie. La formation que vous nous avez prodiguée, votre expérience, vos conseils et vos encouragements resteront précieux pour notre future pratique. Soyez assuré de notre plus profonde gratitude et de notre profond respect.

ECOLE DU VAL-DE-GRACE

A Monsieur le Médecin Général Inspecteur François PONS

Directeur de l'Ecole du Val-de-Grâce
Professeur Agrégé du Val-de-Grâce
Officier de la Légion d'Honneur
Commandeur de l'Ordre National du Mérite
Récompenses pour travaux scientifiques et techniques-échelon argent
Médaille d'honneur du Service de Santé des Armées

A Monsieur le Médecin Général Jean-Bertrand NOTTET

Directeur adjoint de l'Ecole du Val-de-Grâce
Professeur agrégé du Val-de-Grâce
Chevalier de la Légion d'Honneur
Officier de l'Ordre National du Mérite
Chevalier des Palmes Académiques

Nos remerciements s'adressent également à :

Monsieur le Médecin en Chef Philippe SOCKEEL, Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

Nous vous remercions de la formation acquise au sein de votre service de Chirurgie Viscérale.

Monsieur le Médecin en Chef Jean-François GONZALES, Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

Merci de nous avoir fait découvrir l'univers de la chirurgie orthopédique.

Monsieur le Médecin en Chef Moni CHAI

Nous vous remercions pour l'enseignement prodigué au sein du service des urgences. Votre expérience et les conseils donnés resteront un souvenir précieux.

Monsieur le Médecin en Chef Gaël CINQUETTI, Docteur en médecine générale, ancien Assistant des Hôpitaux des Armées de Médecine Interne

Je te remercie pour ta patience, tes conseils et ta disponibilité. Tu m'a donné le goût de la médecine et m'a patiemment guidé dans l'exercice de ma future profession.

Monsieur le Médecin Principal Ludovic KARKOWSKI, Docteur en médecine Interne

Je te remercie pour ta patience, tes conseils, ta disponibilité et l'aide prodiguée dans la rédaction de ce travail.

Madame Barbara ANDREANI et l'équipe du CREDORC (Madame Laurence Pelletier-Omiccioli)

Un grand merci pour ton aide, ta patience, tes conseils dans la réalisation de ce travail. Merci pour toutes ces heures passées à m'expliquer les fondements de la rédaction d'un travail de thèse, pour l'aide à la réalisation des calculs statistiques et surtout pour les encouragements.

A mes parents

Merci pour tout, pour votre patience, vos précieux conseils. Grâce à vous j'ai pu réaliser mes rêves, et devenir une personne accomplie. Merci pour tous ces merveilleux moments, l'amour inconditionnel que vous m'avez apporté. Vous êtes des modèles pour moi et je suis très fière d'être votre fille.

A mon frère Stéphane et sa femme Susan

Merci pour ton écoute et ta patience. Tu es un grand frère exemplaire qui a su m'apporter tout l'amour qu'une petite sœur souhaite. Toi et Susan êtes un soutien inestimable et comptez beaucoup à mes yeux.

A ma famille

Vous comptez tous beaucoup pour moi et me le rendez bien. Petite pensée particulière à Angèle ma grand-mère qui me manque beaucoup.

A Marion et Audrey

Vous êtes des amies chères à mes yeux.

Marion, merci pour ton aide et ton amitié inconditionnelle, grâce à toi ces trois années d'internat m'ont parues beaucoup plus simples, je n'oublierai jamais les fous rires, et les longues heures où nous avons tenté de refaire le monde. Merci d'avoir été ma confidente. Titoune, je n'oublierai jamais tous ces bons moments passés ensemble durant nos études à l'école.

A mes amis de la Boîte : Vanessa, Marie-Lo, Romain, Vincent, Capucine, Engue, Dimitri , Pauline et tout particulièrement Riri

Même à des centaines de kilomètres notre amitié reste intacte, merci pour tous ces bons moments passés à l'Ecole. Il en reste encore beaucoup à construire et qu'importe la distance.

Riri, même si la Bretagne t'a adoptée, je pense souvent à toi.

A mes co-internes : Damien, Jérôme, Fabienne, Arnaud, Julien, Caroline, Quentin et Alexandre

Ces trois années d'internat nous auront permis de nous découvrir et de passer de bons moments.

Merci tout particulièrement à Damien pour tous les fous rires et ton soutien.

A Gaëlle

Merci pour ton amitié, ton soutien et d'avoir été là dans les moments parfois difficiles.

A mes co-internes de pédiatrie : Karen, Stéphanie, Sabine, Nicolas, Arnaud et Séverine

Je n'oublierai jamais ce stage de pédiatrie en votre compagnie.

A l'équipe du 3ème RHC (en particulier Charlène, Alex et Vico..)

Merci de m'avoir permis de découvrir le monde militaire et pour tous les bons moments passés ensemble.

Aux médecins ayant participé à ce travail et à ceux qui m'ont aidé tout au long de mon Internat.

A tous mes amis de Santé Navale

A toutes les équipes paramédicales ayant participé à ma formation

Merci pour votre soutien et votre aide.

SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

TABLE DES MATIERES

1 INTRODUCTION	21
2 RAPPELS SUR LA MALADIE DE LYME	22
2.1 Historique.....	22
2.2 Microbiologie.....	22
2.3 Environnement.....	23
2.4 Épidémiologie.....	23
2.5 Pathogénicité.....	25
2.6 Formes cliniques de la neuroborréliose.....	26
2.7 Examens complémentaires permettant le diagnostic de neuroborréliose.....	29
2.7.1 Examens biologiques	29
2.7.2 Examens d'imagerie	33
2.8 Traitement.....	33
2.8.1 Principales molécules efficaces	33
2.8.2 Les indications courantes.....	33
3 PATIENTS ET METHODES.....	35
4 RESULTATS	37
4.1 Caractéristiques de la population étudiée.....	37
4.2 Diagnostics syndromiques dans la population étudiée.....	38
4.3 Neuropathies crâniennes rencontrées au sein de la population étudiée.....	39
4.4 Errance diagnostique dans la population étudiée.....	39
4.5 Les consultations médicales.....	42
4.6 Autres indicateurs favorisant le diagnostic de neuroborréliose	43
4.7 Evocation du diagnostic de neuroborréliose par le médecin généraliste.....	43
4.8 Les différents diagnostics évoqués selon les syndromes neurologiques.....	44
4.9 Description des symptômes et signes cliniques retrouvés à l'interrogatoire des patients.....	46
5 Discussion.....	48
5.1 Généralités.....	48
5.1.1 Errance globale.....	48
5.1.2 Consultations	49
5.2 Les différents syndromes neurologiques rencontrés	50

5.2.1 Les méningoradiculites.....	50
5.2.2 Les méningoradiculites sans atteinte crânienne	51
5.2.3 Les neuropathies crâniennes	54
5.2.4 Association méningoradiculite et neuropathie crânienne	57
5.2.5 Autres syndromes neurologiques	58
5.3 Cas des patients antérieurement traités pour une maladie de Lyme en phase primaire.....	61
Conclusions et perspectives	62
Points clés facilitant le diagnostic de neuroborréliose pour les médecins généralistes :	64
Bibliographie.....	65

1 INTRODUCTION

La maladie de Lyme est une zoonose désormais bien connue en Europe. Le Nord Est de la France constitue un territoire endémique, les enquêtes épidémiologiques de l'Institut de Veille Sanitaire (InVs) recensent plus de 100 cas pour 100 000 habitants par an en région Lorraine.

Les manifestations classiques et initiales sont cutanées et articulaires. Les atteintes neurologiques sont rares et font souvent suite à un érythème migrant (EM). Le caractère polymorphe des manifestations neurologiques de la borréliose de Lyme constitue une difficulté quant au diagnostic de cette pathologie.

Plus le diagnostic est tardif, plus les manifestations neurologiques atypiques s'installent et rendent difficile l'évocation de ce dernier.

Les neuroborrélioses n'apparaissent qu'en l'absence de traitement antibiotique de la phase primaire (EM et arthrite) ou lorsque celle-ci passe inaperçue.

Même si cette pathologie fait partie à ce jour des maladies spécifiques de la région Lorraine, on constate encore des difficultés diagnostiques.

L'objectif de cette étude épidémiologique descriptive est de quantifier le retard diagnostique en fonction des signes initiaux de neuroborréliose ; dans un second temps d'essayer d'expliquer les errances et évoquer les différents diagnostics différentiels pouvant retarder la prise en charge initiale par les médecins généralistes en zone d'endémie lorraine.

2 RAPPELS SUR LA MALADIE DE LYME

2.1 Historique

En 1909 en Suède, le Docteur Afzelius décrit les lésions cutanées d'érythème migrant (EM) après morsure de tique (*Ixodes Ricinus*). (1)

Dans les années 1920-1930, des médecins décrivent des atteintes neurologiques et cutanées comme pouvant être associées aux lésions d'EM (en particulier des lésions d'acrodermatite chronique atrophiante qui étaient auparavant considérées comme une entité à part). (2) En 1992 Garin et Bujadoux ont publié une observation de méningoradiculite faisant suite à une morsure de tique et à un érythème. (1)

Dans les années 1940-1950, en Europe l'EM était connu de longue date pour être d'origine infectieuse, mais l'agent n'avait pu être identifié bien que les spirochètes aient été impliqués dans une étude en 1948 et que l'EM soit traité par la pénicilline dès 1951. (1) En 1968 on traite avec succès des lésions neurologiques consécutives à un EM.

L'affection doit son nom à la ville du Connecticut où elle a été reconnue pour la première fois aux Etats-Unis en 1975, à l'occasion d'arthrites épidémiques de l'enfant. En 1981 le docteur W. Burgdorfer parvient à isoler l'agent causal : le spirochète *Borrelia Burgdorferi*. (1)

D'autres auteurs, Bannwarth, en particulier, ont ultérieurement publié des observations analogues, lui permettant d'être remise sous le feu de l'actualité. (3-5)

2.2 Microbiologie

La borréliose de Lyme est une maladie infectieuse, non contagieuse, due à une bactérie de la famille des *Spirochaetaceae*, *Borrelia Burgdorferi*, transmise lors d'une piqûre de tique du genre *Ixodes* (*Ixodes Ricinus* en France). (1,5,6)

La maladie est due à plusieurs espèces génomiques de *Borrelia Burgdorferi sensu lato*, essentiellement *B. garinii*, *B. afzelli*, *B. burgdorferi sensu stricto*.

2.3 Environnement

Les tiques du genre *Ixodes* apprécient les milieux humides : tapis de feuilles, herbes hautes et forêts de feuillus et de conifères. Même si elles peuvent être retrouvées à n'importe quelle période de l'année, elles sont plus abondantes et actives entre avril et septembre. Le réservoir animal est très varié : rongeurs, cervidés, oiseaux. L'homme est un hôte accidentel au cours du cycle de la tique qui comporte trois repas, un à chaque changement de stade. Il peut y avoir inoculation de *Borrelia* à tous les stades de la vie de la tique (*Borrelia* pouvant rester quiescente chez la tique et les animaux pendant de longues périodes).

La tique s'accroche à l'homme le plus souvent sur les membres inférieurs (chez l'enfant se sont essentiellement le cou et le visage) et peut ensuite se déplacer sur le corps pour s'attacher dans des zones moins visibles comme le cuir chevelu et les endroits où la peau est plus fine comme les plis axillaires et inguinaux, le creux poplité ou le pubis. Les tiques adultes et les nymphes peuvent transmettre la maladie ; les nymphes dont la taille est de l'ordre du millimètre passent parfois inaperçues facilitant la transmission de la maladie. La durée de l'attachement prolongée de la tique à la peau augmente le risque de contamination (le risque de transmission débute après 12 heures et est maximum après 24 heures).

Les populations à risque sont donc les personnes vivant en zone d'endémie (notamment les régions boisées à une altitude inférieure à 1200 mètres), les personnes ayant des activités de loisirs ou professionnelles entraînant une exposition prolongée (forestiers, paysagistes, agriculteurs...). (2,5-7)

2.4 Épidémiologie

Selon les données de l'InVS, l'incidence de la borréliose de Lyme a été estimée lors de deux études réalisées par le Réseau Sentinelle en 1988-1989 et 1999-2000, respectivement à 16,5 pour 100 000 et 9,4 pour 100 000 habitants. L'Alsace avait la plus forte incidence soit 86 pour 100 000 habitants (IC 95% : 51-134), suivie du Limousin avec 42 pour 100 000 habitants (IC 95 % : 12-107) et de la Lorraine avec 34 pour 100 000 habitants (IC 95 % : 17-60). (8)

La surveillance du Centre National de Référence (CNR), entre 2002 et 2010 a montré une diversité géographique des incidences départementales estimées, qui variaient de 20 à 200 pour 100 000 habitants. Ces incidences étaient notamment élevées et

stables dans le département de la Meuse (100-200 cas pour 100 000 habitants) (figure 1). (5,9-12)

Dans l'étude de Thorin et al., parmi 2975 sujets inclus dans les régions du Nord-Est de la France (Alsace, Franche-Comté, Champagne-Ardenne et Bourgogne), 14,1 % d'entre eux avaient une sérologie sanguine de Lyme positive. La plupart des sujets séropositifs résidaient en Alsace (26,9 % de séropositivité) et en Lorraine (16,5 % de séropositivité) avec une nette concentration des sujets pour ces deux régions sur le massif des Vosges. (11)

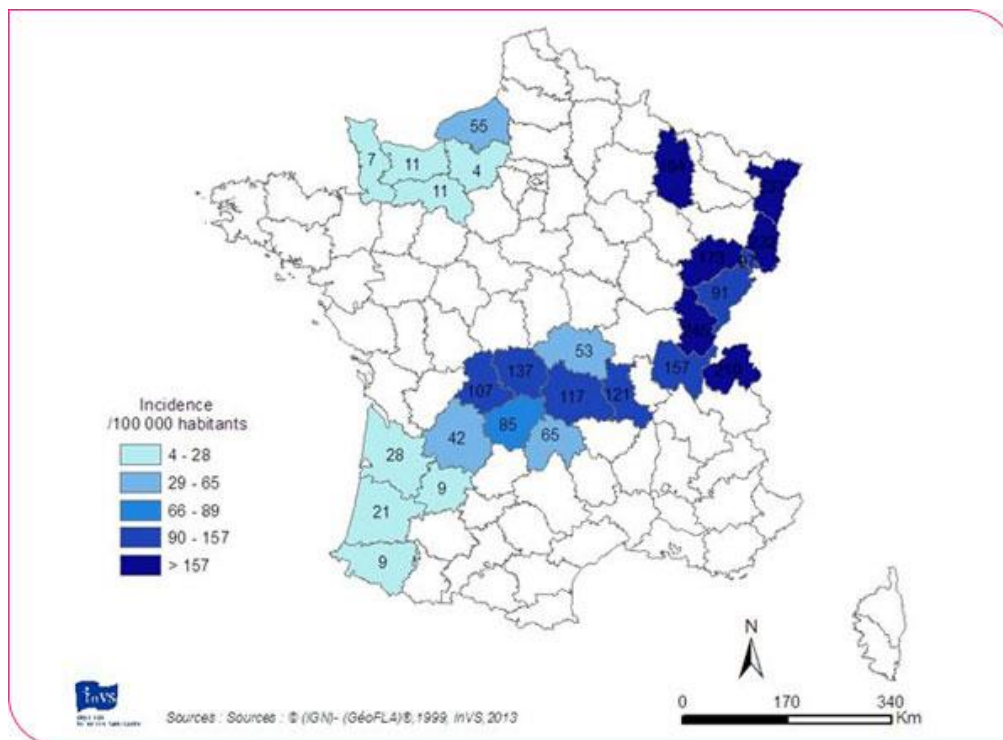


figure 1 : Estimation des incidences départementales ou régionales, France, 2000-2012
(Réseau Sentinelles et Etudes InVS/Cire)

2.5 Pathogénicité

- **Phase primaire**

La dissémination locale immédiate post-inoculation entraîne une réaction immunitaire aspécifique au site d'inoculation avec une réaction inflammatoire de phagocytose et formation d'un érythème circulaire au point d'inoculation, celui-ci pouvant être inconstant, avec dissémination de proche en proche.

Ce stade peut être accompagné de signes généraux pseudo-grippaux correspondant à une réaction inflammatoire systémique. (6)

- **Phase secondaire**

La deuxième phase est une phase d'invasion systémique.

L'infection se fait en quelques semaines à quelques mois : diffusion par voie hématogène vers d'autres sites préférentiels, neurologique, cutané, articulaire.

Il est probable que *Borrelia* puisse suivre les voies nerveuses, ce qui expliquerait la proportion plus importante de radiculite dans le territoire d'innervation correspondant à l'endroit de la piqûre de tique.

Au stade initial de l'infection, la protéine de surface OspA joue un rôle important dans le déclenchement des premières lignes de la défense immunitaire faisant intervenir des polynucléaires, des monocytes et des macrophages, puis des anticorps.

Borrelia a développé différents mécanismes de défense qui peuvent lui permettre de résister à cette réponse immunitaire et de persister dans les tissus.

L'atteinte du système nerveux est secondaire soit au cheminement de la bactérie le long des gaines nerveuses, soit à la traversée de la barrière hémato-méningée dont les mécanismes précis restent discutés (voie endothéliale ou voie transcellulaire). Plusieurs manifestations immunitaires sont donc constatées témoignant probablement de la présence de la bactérie dans le système nerveux (production de certaines cytokines dans le LCR, présence de lymphocytes CD 8 activés et de lymphocytes B dans le LCR qui du fait de la présence de certaines chémokines sont à l'origine de la synthèse intrathécale d'anticorps spécifiques dirigés contre *Borrelia*). (5)

- ***Phase tertiaire***

La troisième phase correspond à une persistance bactérienne chronique après des mois ou des années, avec des phases de réactivation se manifestant par des poussées dans les territoires électifs.

Une fois dans le système nerveux, *Borrelia* est capable d'induire par des mécanismes divers, une altération du fonctionnement des cellules neuronales : cytotoxicité bactérienne directe par l'intermédiaire des protéines de surfaces OspA, cytotoxicité indirecte déclenchée par la production de substances par les cellules gliales ou les leucocytes en réponse à la présence de *Borrelia*). (5,7,13,14)

2.6 Formes cliniques de la neuroborréliose

- ***Phase primaire (infection localisée précoce)***

La phase primaire ne présente pas de manifestations neurologiques franches hormis des cas de céphalées décrits, elle est essentiellement cutanée avec présence d'un érythème cutané migrant débutant au point d'inoculation. (5) Elle constitue la manifestation clinique la plus fréquente (40 à 77%), la plus évocatrice et apparaît dans un délai variant de quelques jours à plusieurs semaines (moyenne : 7-14 jours ; extrêmes 1-180 jours). La topographie de la réaction varie en fonction du site de la piqûre. (1,5-7)

- ***Phase secondaire (infection disséminée précoce)***

Les manifestations cliniques apparaissent quelques jours à une semaine après l'infection par *Borrelia Burgdorferi*, la bactérie diffuse par voie hématogène à plusieurs organes de prédilection : peau, cœur, muscle, articulation, système réticuloendothélial, œil et système nerveux.

Elle n'apparaît qu'en l'absence de traitement antibiotique de la phase primaire ou lorsque celle-ci est passée inaperçue.

Les neuroborrélioses précoces sont rapportées chez environ 15 % des patients atteints de borréliose de Lyme. (6)

- les méningoradiculites : elles représentent 67 à 85 % des formes cliniques des

neuroborrélioses en Europe. (4) Elles apparaissent entre cinq jours et trois mois après la piqûre. Elles se manifestent par des douleurs de topographie radiculaire, sévères, volontiers résistantes aux antalgiques. La douleur survient dans la majorité des cas dans le territoire du dermatome piqué, mais peut survenir à distance. La douleur, décrite à type de serrement, broiement, striction, brûlure, est d'intensité variable et souvent à prédominance nocturne. Un déficit moteur peut apparaître progressivement dans le territoire de la radiculalgie, mais plus rarement, le déficit touche plusieurs territoires d'innervation radiculaire, des deux côtés, de manière asymétrique, évoquant une radiculoplexite.

Souvent, il est constaté une transition progressive entre une symptomatologie de radiculite vers une atteinte d'un plexus, d'une mononévrite voire d'une polynévrite. Lors de l'existence prolongée d'une multinévrite polysegmentaire, des atrophies musculaires peuvent se développer dans les régions correspondantes. (5,15-17)

- Les localisations crâniennes de la méningoradiculite ou neuropathies crâniennes sont fréquentes. Les paralysies faciales uni ou bilatérales étant les manifestations les plus communes. Les symptômes initiaux de la paralysie faciale sont subaigus, en 1 ou 4 jours, avec ou sans douleur mastoïdienne (figure 2). Il existe également des paralysies oculomotrices entraînant des diplopies, des névrites optiques rétrobulbaires, des surdités brusques, des syndromes vestibulaires, voire des atteintes du nerf trijumeau. (1,6,18-24)

I	Trouble de l'odorat
II	Trouble de la vue, déficit du champ de vision
III, IV, VI	Trouble de la mobilité oculaire, diplopie
V	Douleur faciale ainsi que dentaire/mâchoire - et de la langue
VII	Paralysie faciale, douleur articulaire, sensibilité au bruit, trouble du goût
VIII	Baisse de l'audition, vertiges, acouphènes, nystagmus horizontal rotatoire
IX	Paralysie du voile du palais, trouble de la déglutition, maux de gorge
X	Paralysie du voile du palais, trouble de la déglutition, enrouement Symptômes parasymphatiques (entre autre : modification fréquence cardiaque)
XI	Faiblesse dans l'épaule
XII	Trouble de la mobilité de la langue, trouble de la phonation

Figure 2 : Symptomatologie des lésions crâniennes lors de neuroborréliose.
D'après W. Berghoff (Diagnostic et thérapie de la neuroborréliose de Lyme, 2014).

- La méningite isolée est plus rare (4 à 5 % des formes cliniques des neuroborrélioses), se manifestant par des céphalées persistantes, mais peu sévères (30 à 90 % des cas). (1,6) Il existe une fièvre peu élevée, la photophobie, les nausées et les vomissements sont plus rares. Une raideur de nuque et un œdème papillaire sont exceptionnellement décrits. (25)
- De rares cas de syndrome de Guillain-Barré ont été décrits, comme complications dysimmunitaires de l'infection à *Borrelia Burgdorferi*.
- Les myélites aiguës (voire myélo-méningo-radiculite) rapportées dans 5 % des neuroborrélioses se manifestent par une paraparésie, des troubles sensitifs le plus souvent proprioceptifs ou des troubles urinaires. (1,6,26,27)
- Les tableaux d'encéphalite (voire méningo-encéphalo-radiculite) sont à ce stade plus rares, mais peuvent se révéler par des céphalées, des troubles confusionnels ou cognitifs, voire des signes neurologiques focaux ou des crises épileptiques. Elles réalisent un tableau d'installation progressive, associant de manière variable des signes pyramidaux, ataxiques, cognitifs, des mouvements anormaux, voire des troubles psychiatriques. Les formes cognitives pures peuvent être trompeuses : elles réalisent des tableaux de démence rapidement progressive. (1,6,28,29)
- La borréliose de Lyme peut provoquer un large spectre de manifestations psychiatriques : paranoïa, anorexie, autisme et désordres obsessionnels compulsifs. Des états dépressifs sont fréquents et se manifestent, d'après différentes études, dans 26 à 66 % des cas. (6)
- Des pathologies hautement neuro-dégénératives sont également décrites comme étant en corrélation avec la borréliose de Lyme. Cela concerne particulièrement des états ressemblant à la maladie de Parkinson et à la démence. Ces corrélations ont été prouvées par des examens *post-mortem*. (5)
- Des cas de vascularites cérébrales ont été décrits, ces atteintes sont très rares, représentant environ 1 % des formes cliniques de neuroborrélioses. Elles se manifestent par des épisodes d'accident vasculaire ischémique, parfois récurrents, souvent précédés de céphalées chez des patients ne présentant pas de facteur de risque vasculaire. Dans les accidents vasculaires constitués, les lésions touchent fréquemment les noyaux gris centraux, le système vertébrobasilaire ou bien les régions sous-corticales. (5)

- ***Phase tertiaire (infection persistante ou tardive)***

Les complications neurologiques de la phase tertiaire représentent moins de 10 % de l'ensemble des formes cliniques des neuroborrélioses. Elles se manifestent dans un délai de plus de 6 mois après la piqûre de tique :

- Les encéphalomyélites chroniques soit 4 à 6% des manifestations cliniques des neuroborrélioses européennes selon la 16^{ème} conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse de la Spilf (Société de pathologie infectieuse de langue française) sur la borréliose de Lyme sont très polymorphes. Elles sont parfois associées à une atteinte médullaire (paraparésie, ataxie proprioceptive, troubles urinaires), et comportent des signes encéphalitiques (déficit pyramidal, syndrome cérébelleux, troubles cognitifs dominés par une atteinte mnésique), voire une atteinte des nerfs crâniens. Il a été également constaté des troubles du sommeil, une labilité émotionnelle importante voire un véritable état dépressif. (1,28,29)
- Les polyneuropathies sensitives axonales (2 % des formes cliniques des neuroborrélioses européennes) se manifestent par des douleurs ou dysesthésies à prédominance distale, une diminution de la pallesthésie, une hypoesthésie thermoalgique et une abolition inconstante des réflexes ostéotendineux. Ces polyneuropathies sont souvent accompagnées de manifestations dermatologiques (acrodermatite chronique atrophique). (6,14,30)

Mais ces atteintes tardives en particulier neurologiques sont encore mal connues et mal définies. Il existerait des atteintes encore plus tardives ; de multiples observations ont été réalisées chez des patients présentant des symptômes neurologiques et cognitifs tardifs même après un traitement adapté. (6)

2.7 Examens complémentaires permettant le diagnostic de neuroborréliose

2.7.1 Examens biologiques

Le diagnostic de borréliose de Lyme est fondé avant tout sur l'observation de signes cliniques objectifs et sur des éléments d'anamnèse (contact avec le vecteur) associés

ou non à des éléments biologiques objectifs.

- *Recherche directe*

- Culture :

Le principe repose sur la mise en culture d'un liquide biologique, notamment du liquide céphalo-rachidien (LCR) dans le cadre des neuroborrélioses, dans un milieu liquide spécifique BSK II ou modifié (Barbour-Stoenner-Kelly). Le recueil doit se faire dans des conditions strictes d'asepsie, et la mise en culture doit être immédiate. Le délai de positivité des cultures à partir du prélèvement humain est long, de l'ordre de 10 à 20 jours. Le prélèvement doit être conservé jusqu'à huit semaines avant de conclure à la négativité de la culture.

- Recherche génomique :

Ces techniques sont toutes fondées sur l'amplification génique in vitro par PCR. Elles se pratiquent sur les mêmes prélèvements que les cultures. Comme pour les cultures, elle reste médiocre sur les prélèvements de LCR et de plasma. (31,32)

- *Recherche indirecte*

Le diagnostic de neuroborréliose repose (essentiellement) sur la recherche des anticorps spécifiques dirigés contre *Borrelia Burgdorferi*.

- Techniques immunoenzymatiques de dépistage : EIA

Les techniques immunoenzymatiques permettent de révéler la présence d'anticorps dans le liquide biologique analysé réagissant avec l'antigène de *Borrelia Burgdorferi* (réactif sérologique). Après le contage, on observe une positivité des IgM après quatre à six semaines suivie d'une séroconversion IgG, deux à trois semaines après. (1,6,33) Le risque est celui de faux positifs IgM (désordres auto-immuns, infection à EBV et Babésiose) et IgG (syphilis, *Helicobacter pylori*, lupus). Le risque de faux positifs est également lié à la persistance pendant des mois voire des années d'anticorps spécifiques IgG et/ou IgM même après traitement efficace, reflet d'une cicatrice sérologique. (2)

- Technique par immunoempreinte (Western Blot ou Immunoblot) :

L'immunoempreinte est la technique la plus utilisée pour la confirmation sérologique de la borréliose de Lyme. Le principe de cette technique repose sur la séparation des antigènes de *Borrelia* en fonction de leur poids moléculaire, ce qui permet d'objectiver la spécificité des anticorps développés par le patient. L'interprétation des résultats est fonction de la nature des protéines reconnues et des bandes, ainsi que du nombre et de l'intensité de ces dernières. Elle est liée à la variabilité antigénique fonction de l'espèce et de la souche utilisée. (6,34)

- Détection de l'avidité des anticorps

Ce test repose sur l'augmentation de l'avidité des IgG spécifiques vis-à-vis d'antigènes bactériens au fur et à mesure de l'évolution de l'infection.

- Autres techniques :

La recherche d'anticorps spécifiques comme l'agglutination de particules ou l'immunochromographie, est une technique peu utilisée car moins performante. (6)

En pratique, on utilise une stratégie diagnostique par « paliers » avec un test ELISA plus sensible puis un Western Blot sur le même sérum en cas de positivité ou de résultats douteux du test ELISA. Pour une bonne interprétation sérologique, il est nécessaire d'analyser deux prélèvements à trois ou quatre semaines d'intervalle.

Cette stratégie permet d'atteindre une spécificité de l'ordre de 98 %. La sensibilité des tests sérologiques dépend du stade de la maladie. Au stade précoce, la sensibilité est de 50 à 60% dans la phase de maladie disséminée et 95-99 % dans les formes chroniques. (1,34)

- *Stratégie biologique pour le diagnostic de la phase secondaire et tertiaire*

Il est recommandé de rechercher une réaction cellulaire lymphocytaire dans le LCR et/ou une hyperprotéinorachie à laquelle on associe la réalisation d'une sérologie (recherche d'anticorps anti-*Borrelia*) dans le LCR, la positivité de la sérologie étant parfois retardée dans le sang. Cette recherche d'anticorps spécifiques dans le LCR permet le calcul de l'index de synthèse intrathécale des IgG spécifiques (cet index est

calculé à partir du rapport d'IgG spécifiques dans le sérum et dans le LCR rapporté à l'index d'IgG totales et /ou albumine (sang et LCR)). (6,34,35)

Chez les patients atteints de paralysie faciale périphérique unilatérale, la probabilité pré-test de maladie de Lyme détermine la démarche diagnostique biologique. Même un test positif doit être considéré avec prudence compte tenu de la séroprévalence élevée (environ 10%) chez les individus asymptomatiques. Chez l'enfant, la probabilité pré-test est nettement plus élevée (> 50%, voire plus) en présence d'anamnèse de morsure de tique et d'érythème migrant (figure 3).

D'autres examens optionnels comme la culture et la réalisation d'une PCR sur LCR peuvent être réalisés, mais ne sont pas recommandés pour le diagnostic en raison de leur trop faible sensibilité. (6)

Pour certains patients, les examens biologiques demeurent cependant négatifs, la clinique typique et la réponse au traitement antibiotique permettent néanmoins de confirmer le diagnostic de neuroborréliose a posteriori. Il est alors indiqué d'effectuer des contrôles biologiques dans un délai de 2 à 3 semaines. (1,36,37)

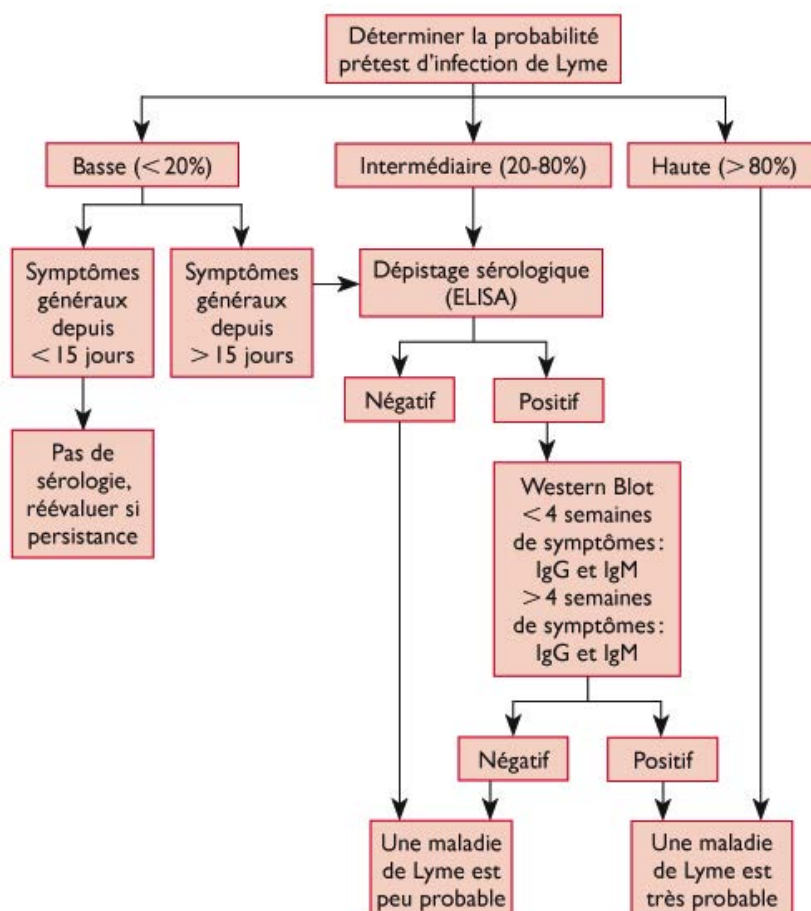


Figure 3 : Algorithmme d'utilisation des tests de laboratoire dans le diagnostic de maladie de Lyme. D'après Depietropaolo et al (American Family Physician 2005;72:297).

2.7.2 Examens d'imagerie

L'IRM cérébrale et médullaire permet de mettre en évidence des hypersignaux en séquence T2, notamment au cours des manifestations de la neuroborréliose secondaire à type de myélite aiguë et d'encéphalite. Les anomalies d'imagerie restent cependant inconstantes et ne constituent pas une confirmation du diagnostic de neuroborréliose.

On peut également retrouver des hypersignaux en séquence T2 à l'IRM dans les encéphalomyélites chroniques de la phase tertiaire de la neuroborréliose.

Au scanner les lésions cérébrales se révèlent hypodenses. Les causes en sont des atteintes tissulaires et leurs cicatrices consécutives, ces lésions font suite à des troubles circulatoires ou à des processus inflammatoires dans le parenchyme cérébral. Ces lésions ne sont pas spécifiques d'une borréliose de Lyme, elles surviennent également lors d'autres pathologies (ischémie, lupus érythémateux disséminé, maladie de Behcet et autres vascularites, leucémie à virus HTLV-1, sarcoïdose). (6,38)

2.8 Traitement

2.8.1 Principales molécules efficaces

Les principales molécules efficaces selon les recommandations actuelles de l'HAS sont :

- Les Bêta lactamines : la pénicilline G (nécessite une perfusion continue), l'amoxicilline et la ceftriaxone
- Parmi les cyclines : la doxycycline
- Parmi les macrolides : l'érythromycine et l'azythromycine (6)

2.8.2 Les indications courantes

- Pour le traitement de la phase primaire :

- L'amoxicilline à une posologie de 3 à 4 g par jour (soit 50mg/kg/jour) en trois prises pendant 14 jours ou la doxycycline à une posologie de 200 mg/jour en deux prises pendant 14 jours (14 à 21 jours)
- L'alternative est le céfuroxime-axétil à une posologie à 500 mg deux fois par jour pendant 14 à 21 jours

- L'administration des macrolides n'est pas recommandée en première intention. Son utilisation doit être réservée aux patients intolérants aux cyclines, aux pénicillines et aux céphalosporines
- Chez la femme enceinte ou allaitante les recommandations sont identiques à celles de l'adulte en dehors de la contre-indication des cyclines (6,7,39)

- Pour le traitement de la phase secondaire dans les cas de neuroborrélioses :

- La doxycycline per os, à la posologie de 200mg/jour, pendant 14 à 21 jours
- Ou l'amoxicilline per os, à la posologie de 1 g trois fois par jour pendant 14 à 21 jours
- Ou la ceftriaxone IV, à la posologie de 2 g par jour pendant 14 à 21 jours

Pour les cas particuliers de paralysie faciale associée à une méningite il est préconisé d'instaurer un traitement par (5,6) :

- En première ligne, ceftriaxone IV à la posologie de 2 g par jour pendant 21 à 28 jours
- En deuxième ligne, pénicilline G IV à la posologie de 18-24 MUI par jour pendant 21 à 28 jours ou doxycycline per os, à la posologie de 200 mg par jour pendant 21 à 28 jours

- Pour le traitement de la phase tertiaire :

Il n'existe pas de consensus univoque pour le traitement de cette phase. Selon les accords professionnels le traitement instauré correspond à celui de la phase secondaire, avec préférence d'utilisation des traitements IV. L'utilisation d'un traitement per os étant autorisée pour les formes avec atteinte d'un nerf crânien isolée sans mise en évidence d'une pléiocytose méningée. (2,6)

3 PATIENTS ET METHODES

Il s'agissait d'une étude descriptive rétrospective par analyse de dossiers de patients hospitalisés entre le 1^{er} janvier 2009 et le 31 décembre 2011 dans un service de médecine interne (HIA Legouest), deux services de neurologie (CHU : Hôpital Nancy Central ; CHR Metz-Thionville : Hôpital Mercy) et un service de maladies infectieuses (CHU : Hôpital Nancy Brabois).

La sélection initiale des dossiers dans chaque service était faite à partir du diagnostic de maladie de Lyme noté comme diagnostic principal ou secondaire selon la classification CIM 10.

Les atteintes neurologiques ont été attribuées à *Borrelia Burgdorferi* sur un faisceau d'arguments :

- Clinique (tableau compatible avec celui de la maladie de Lyme, en s'intéressant uniquement aux manifestations neurologiques de cette dernière)
- Biologique notamment sérologique (ascension significative du titre d'anticorps sériques anti-*Borrelia Burgdorferi* de plusieurs dilutions par réaction d'immunofluorescence indirecte ou par ELISA ; et /ou présence d'une méningite lymphocytaire associée à la présence d'anticorps spécifiques dans le liquide céphalo-rachidien)
- Et éventuellement thérapeutique (évolution régressive sous traitement par bêtalactamines).

Certains patients ne présentaient pas l'ensemble des critères de sélection. En conséquence ont également été inclus dans l'étude les patients ayant une clinique très évocatrice de la neuroborréliose et ayant reçu le traitement adéquat avec une amélioration clinique qui confirmait a posteriori le diagnostic (accords professionnels).

La grille de recueil des données comprenait outre les données socio-démographiques des patients, le détail des différents syndromes (date d'apparition des premiers signes cliniques et leur typologie). Ont été également relevés, le nombre et le type de consultations, les différents de spécialistes sollicités et le recours aux urgences. Enfin, les diagnostics différentiels évoqués par le médecin généraliste ont été recensés, ainsi que la prescription d'une sérologie sanguine de Lyme par ces derniers.

Il a été également recherché l'existence d'un traitement de la phase primaire de la maladie de Lyme par le médecin généraliste, même si les manifestations neurologiques sont apparues à distance.

Le critère de jugement principal était l'errance calculée avant le diagnostic final de neuroborréliose en milieu hospitalier. L'évaluation du nombre de consultations réalisées avec le médecin généraliste, ainsi que le nombre et le type de consultations spécialisées effectuées étaient les critères de jugements secondaires.

La saisie et l'analyse des données ont été effectuées, après anonymisation complète des données à l'aide du logiciel Microsoft®Office Excel®. Les différentes variables ont été traitées selon leur nature, les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type et les variables qualitatives ont été décrites par l'effectif et le pourcentage.

4 RESULTATS

Sur 61 dossiers, 31 ont été exclus de l'étude en raison :

- Soit d'un simple antécédent de maladie de Lyme sans lien avec le motif d'hospitalisation ;
- Soit d'une hospitalisation pour une forme non neurologique de la maladie de Lyme, borréliose secondaire avec manifestations articulaires notamment ;
- Soit d'une suspicion clinique de neuroborréliose sans réelle conviction clinique, ni amélioration à court ou moyen terme après instauration d'une antibiothérapie.

Ainsi, nous avons pu exploiter:

- dans le service de neurologie du CHU de Nancy, Hôpital Central : 13 dossiers sur 22 initialement retenus
- dans le service de maladies infectieuses du CHU de Nancy, Hôpital Brabois : 6 dossiers sur 18 dossiers initialement retenus
- dans le service de neurologie du CHR Metz-Thionville, Hôpital Mercy : 3 dossiers sur 13 dossiers initialement retenus
- dans le service de médecine interne de HIA (Hôpital d'Instruction des Armées) Legouest : 8 dossiers directement exploitables, une recherche antérieure ayant été initialement effectuée.

Ce recueil avait permis de rassembler 30 dossiers de patients atteints de neuroborréliose, provenant des différents départements de la Lorraine.

4.1 Caractéristiques de la population étudiée (tableau I)

La moyenne d'âge de la population étudiée (soit 30 patients), était de $48,7 \pm 17,8$ ans, avec une médiane de 51,50 ans. 80% des patients étaient de sexe masculin.

L'essentiel du recrutement de la population a été réalisé sur le CHU de Nancy, soit 63,33 % des patients (dont 43, 33 % des patients venant du service de neurologie du CHU de Nancy, Hôpital Central).

Les départements d'origine des patients recrutés étaient essentiellement le département de Meurthe et Moselle (50 % des patients) et de Moselle (40 % des patients).

Tableau I : Caractéristiques de la population étudiée

	n (%)	moy ± ET	[Étendue]	Médiane
Age	(n = 30)	48,7 ± 17,8	[17 - 82]	51,50
Sexe				
Hommes	24 (80,00)			
Femmes	6 (20,00)			
Hôpital de prise en charge				
Central	13 (43,33)			
Brabois	6 (20,00)			
Legouest	8 (26,67)			
Mercy	3 (10,00)			
Département d'origine				
Meuse (55)	2 (6,67)			
Moselle (57)	12 (40,00)			
Meurthe et Moselle (54)	15 (50,00)			
Vosges (88)	1 (3,33)			

4.2 Diagnostics syndromiques dans la population étudiée (tableau II)

Le principal syndrome retrouvé parmi les différentes manifestations neurologiques de la maladie de Lyme (au sein des 30 patients) était la méningoradiculite chez 22 patients (73,33%).

Les neuropathies crâniennes isolées correspondaient au principal type de méningoradiculite, noté chez 9 patients (30,0%).

L'association des manifestations neurologiques à type de méningoradiculite et de neuropathies crâniennes était retrouvée chez 6 patients (20,0%).

Tableau II : Diagnostics syndromiques dans la population étudiée

	n (%)
(n=30)	
Méningoradiculites	22 (73,33)
Méningoradiculites hors neuropathies crâniennes	7 (23,33)
Neuropathies crâniennes isolées	9 (30,00)
Méningoradiculites et neuropathies crâniennes associées	6 (20,00)
Méningites isolées	2 (6,67)
Myélo-méningo-radiculites	3 (10,00)
Méningo-encéphalo-radiculites	3 (10,00)

4.3 Neuropathies crâniennes rencontrées au sein de la population étudiée (tableau III)

La majorité des neuropathies crâniennes correspondait à la paralysie faciale périphérique unilatérale, notée chez 9 patients (60 %). On retrouvait également une diplégie faciale chez 3 patients (20%), une diplopie chez 3 patients (20%) et une névralgie trigéminalle chez 2 patients (13,33%). Certains patients présentaient des manifestations neurologiques mixtes : association de paralysie faciale périphérique et de diplopie, de paralysie faciale périphérique et névralgie faciale (association d'une paralysie faciale périphérique unilatérale et d'une névralgie faciale dans le territoire du V₂ pour un patient et association d'une paralysie faciale périphérique unilatérale et d'une diplopie binoculaire pour un autre).

Tableau III: Neuropathies crâniennes rencontrées dans la population

	Nerfs	n	(%)
(n=12)			
Paralysie faciale périphérique unilatérale	VII	9	(60,00)
Diplégie faciale	VII	3	(20,00)
Diplopie binoculaire horizontale	III et VI	3	(20,00)
Névralgie faciale	V (1, 2, 3)	2	(13,33)

4.4 Errance diagnostique dans la population étudiée (tableau IV)

L'errance moyenne totale avant le diagnostic final de neuroborréliose était de $31,7 \pm 44,9$ jours, avec une étendue importante allant de 3 à 251 jours.

La durée moyenne avant la première consultation chez le médecin généraliste était de $7,6 \pm 7,2$ jours, avec une étendue de 0 à 29 jours.

La durée moyenne entre la première consultation et le diagnostic final était de $21,25 \pm 44,45$ jours, avec une étendue de 0 à 236 jours.

Les deux syndromes neurologiques associés présentant l'errance la plus importante étaient les méningoradiculites accompagnées de neuropathies crâniennes. La moyenne de l'errance totale était de $61,83 \pm 93,68$ jours avec une étendue allant de 6 à 251 jours, la durée moyenne avant la première consultation chez le médecin généraliste était de $6,17 \pm 5,11$ avec une étendue allant de 1 à 15 jours et la durée moyenne entre la première consultation chez le médecin généraliste et le diagnostic final était de $55,67 \pm 89,09$ jours avec une étendue allant de 4 à 234 jours.

Les méningo-encéphalo-radiculites avaient une errance totale également importante, on notait en moyenne 39 ± 35 jours avec une étendue allant de 14 à 79 jours avant le diagnostic final de neuroborréliose (et l'apparition des premiers symptômes neurologiques). La durée moyenne avant la première consultation étant de $14,0 \pm 8,48$ jours avec une étendue de 0 à 20 jours, et la durée moyenne entre la première consultation et le diagnostic final étant de $37,50 \pm 30,40$ jours avec une étendue de 16 à 59 jours.

Les syndromes entraînant rapidement une consultation chez le médecin généraliste étaient les méningites isolées avec une moyenne en jours de $2,0 \pm 2,82$ et une étendue de 0 à 4 jours, ainsi que les myélo-méningo-radiculites avec une moyenne en jours de $2,33 \pm 4,04$ et une étendue de 0 à 7 jours.

Les méningites isolées présentaient également l'errance moyenne la plus faible entre la première consultation chez le médecin généraliste et le diagnostic final soit $3,0 \pm 4,24$ jours avec une étendue de 0 à 6 jours.

Tableau IV : Errance diagnostique dans la population étudiée

Tableau IVa : Errance totale dans la population étudiée

		Durée totale		
		moy \pm ET	[Étendue]	Médiane
Errance (jours)	(n=30)	31,7 \pm 44,9	[3 - 251]	21,00
Errance selon les syndromes neurologiques (jours)				
Méningoradiculites	(n=22)			
Méningoradiculites hors neuropathies crâniennes	(n=7)	22,57 \pm 8,81	[7 - 32]	23,00
Neuropathies crâniennes isolées	(n=9)	20,90 \pm 19,94	[3 - 67]	13,00
Méningoradiculites et neuropathies crâniennes associées	(n=6)	61,83 \pm 93,58	[6 - 251]	24,00
Méningites isolées	(n=2)	21,00 \pm 15,54	[10 - 32]	21,00
Myélo-méningo-radiculite	(n=3)	32,00 \pm 14,17	[16 - 43]	37,00
Méningo-encéphalo-radiculite	(n=3)	39,00 \pm 35,00	[14 - 79]	24,00

Tableau IVb : Errance avant la première consultation

		Durée avant la première consultation		
		moy \pm ET	[Étendue]	Médiane
Errance (jours)	(n=30)	7,6 \pm 7,2	[0 - 29]	6,00
Errance selon les syndromes neurologiques (jours)				
Méningoradiculites	(n=22)			
Méningoradiculites hors neuropathies crâniennes	(n=7)	9,33 \pm 5,71	[2 - 18]	10,50
Neuropathies crâniennes isolées	(n=9)	8,00 \pm 9,43	[0 - 29]	3,50
Méningoradiculites et neuropathies crâniennes associées	(n=6)	6,17 \pm 5,11	[1 - 15]	5,50
Méningites isolées	(n=2)	2,00 \pm 2,82	[0 - 4]	2,00
Myélo-méningo-radiculite	(n=3)	2,33 \pm 4,04	[0 - 7]	0,00
Méningo-encéphalo-radiculite	(n=3)	14,0 \pm 8,48	[0 - 20]	14,00

Tableau IVc : Errance entre la première consultation et le diagnostic final

		Durée entre la première consultation et le diagnostic final		
		moy \pm ET	[Étendue]	Médiane
Errance (jours)	(n=30)	21,25 \pm 44,45	[0 - 236]	8,50
Errance selon les syndromes neurologiques (jours)				
Méningoradiculites	(n=22)			
Méningoradiculites hors neuropathies crâniennes	(n=7)	13,17 \pm 7,52	[3 - 22]	12,50
Neuropathies crâniennes isolées	(n=9)	9,20 \pm 16,31	[0 - 55]	5,00
Méningoradiculites et neuropathies crâniennes associées	(n=6)	55,67 \pm 89,09	[4 - 234]	21,00
Méningites isolées	(n=2)	3,00 \pm 4,24	[0 - 6]	3,00
Myélo-méningo-radiculite	(n=3)	3,00 \pm 5,19	[0 - 9]	0,00
Méningo-encéphalo-radiculite	(n=3)	37,5 \pm 30,40	[16 - 59]	37,50

4.5 Les consultations médicales (tableau V)

Le nombre moyen de consultations médicales chez le médecin généraliste était de $1,5 \pm 0,8$ avec une étendue allant de 0 à 3 consultations.

Les patients avaient en moyenne eu $2,6 \pm 1,2$ consultations chez un spécialiste, avec une étendue allant de 1 à 6 consultations.

Les spécialistes les plus consultés étaient les neurologues, ceci concernant 21 patients avec une étendue de 0 à 3 consultations. Les urgentistes étaient les seconds spécialistes les plus consultés soit pour 19 patients (63,33%).

La moyenne des consultations aux urgences était de $0,9 \pm 0,8$ avec une étendue de 0 à 3 fois.

Les patients atteints de méningo-encéphalo-radiculites étaient les patients ayant en moyenne le plus consulté aux urgences, soient $2,5 \pm 0,70$ consultations.

Tableau V : Consultations médicales

	n (%)	Durée totale		
		moy \pm ET	[Étendue]	Médiane
Consultations	(n = 30)			
Nombre moyen chez le médecin généraliste		$1,5 \pm 0,8$	[0 - 3]	2,00
Nombre moyen chez le spécialiste		$2,6 \pm 1,2$	[1 - 6]	2,00
Spécialistes consultés :				
Neurologue	21 (70,00)			
Urgentiste	19 (63,33)			
Interniste	12 (40,00)			
Ophtalmologue	4 (13,33)			
ORL	3 (10,00)			
MPR	2 (6,67)			
Passages aux urgences	(n = 30)			
File active	20 (66,67)			
Nombre moyen		$0,9 \pm 0,8$	[0 - 3]	1,00
Selon les syndromes neurologiques				
Méningoradiculites				
Méningoradiculites hors neuropathies crâniennes		$0,57 \pm 0,53$	[0 - 1]	1
Neuropathies crâniennes isolées		$1,2 \pm 0,92$	[0 - 3]	1
Méningoradiculites et neuropathies crâniennes associées		$0,50 \pm 0,55$	[0 - 1]	0,5
Méningites isolées		$2,0 \pm 0,0$	[0 - 2]	2
Myélo-méningo-radiculite		$1,33 \pm 0,58$	[1 - 2]	1
Méningo-encéphalo-radiculite		$2,5 \pm 0,70$	[2 - 3]	2,5

4.6 Autres indicateurs favorisant le diagnostic de neuroborréliose

Les informations recueillies par les médecins généralistes et les spécialistes avaient permis de constater que 10 patients (33%) avaient été piqués par une tique. Cette piqûre ayant eu lieu dans l'année précédant l'apparition des manifestations neurologiques.

Par ailleurs 5 médecins généralistes avaient prescrit une sérologie de Lyme sanguine. La sérologie était positive dans tous les cas avec 3 patients atteints de méningoradiculite sans atteinte crânienne et les 2 autres présentaient une méningo-encéphalo-radiculite.

Parmi les 30 patients, 3 patients (10%) avaient été traités pour une phase primaire de la maladie de Lyme (présence d'érythème migrant et notamment pour un patient d'une arthralgie du genou).

4.7 Evocation du diagnostic de neuroborréliose par le médecin généraliste (tableau VI)

Le diagnostic de neuroborréliose avait été évoqué par le médecin généraliste pour 8 patients (26,67%).

Ce diagnostic avait surtout été évoqué en cas de méningoradiculite isolée, 4 patients sur 7 présentant ce syndrome (57,14 %) et en cas de méningo-encéphalo-radiculite, 2 patients sur 3 (66,67%).

Tableau VI : Evocation du diagnostic de neuroborréliose par le médecin généraliste

		N (%)
Diagnostic évoqué dans la population totale	(n=30)	8 (26,67)
Diagnostic évoqué fonction des différents syndromes		
Méningoradiculites	(n=22)	6 (27,27)
Méningoradiculites hors neuropathies crâniennes	(n=7)	4 (57,14)
Neuropathies crâniennes	(n=9)	0 (0,00)
Méningoradiculites et neuropathies crâniennes associées	(n=6)	2 (33,33)
Méningites isolées	(n=2)	0 (0,00)
Myélo-méningo-méningoradiculites	(n=3)	0 (0,00)
Méningo-encéphalo-radiculites	(n=3)	2 (66,67)

4.8 Les différents diagnostics évoqués selon les syndromes neurologiques (tableau VII)

Divers diagnostics ont été évoqués fonction du type de manifestation neurologique.

Pour les méningoradiculites sans atteinte crânienne (7 patients), les diagnostics différentiels les plus mentionnés étaient les hernies discales et les conflits disco-radiculaires (5 patients, soit 71,57%), les maladies inflammatoires au sens général (3 patients, soit 42,86%) et les neuropathies (3 patients, soit 42,86%).

Concernant les neuropathies crâniennes (9 patients), les deux diagnostics différentiels les plus évoqués étaient la paralysie faciale *a frigore* (5 patients, soit 55,56%) et les migraines (4 patients, soit 44,44%).

Les principaux diagnostics évoqués pour les méningites isolées (2 patients) étaient la méningite au sens large (1 patient, soit 50%) et la migraine (1 patient, soit 50%).

Pour le syndrome de myélo-méningo-radiculite (3 patients), les diagnostics différentiels de sciatalgie, discopathie, méniscopathie, canal lombaire étroit, et neuropathie, avaient été évoqués à pourcentage équivalent.

Tableau VII : Diagnostics évoqués selon les syndromes

		Syndromes					
		Méningo- radiculites hors neuropathies crâniennes	neuropathies crâniennes isolées	Méningo- radiculites + neuropathies crâniennes	méningites isolées	Myélo- méningo radiculites	Méningo- encéphalo radiculites
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
		(n=7)	(n=9)	(n=6)	(n=2)	(n=3)	(n=3)
Pathologies infectieuses							
Neuroborréliose	(n=8)	4 (57,14)		2 (33,33)			2 (66,67)
Méningite	(n=2)	1 (14,29)			1 (50,00)		
Infections virales	(n=2)			2 (33,33)			
Zona	(n=1)	1 (14,29)					
Sinusite	(n=1)			1 (16,67)			
Conjonctivite	(n=1)		1 (11,11)				
Brucellose	(n=1)			1 (16,67)			
Pathologies mécaniques							
Sciatalgie	(n=5)	1 (14,29)		2 (33,33)		1 (33,33)	1 (33,33)
Discopathies	(n=5)	3 (42,86)		1 (16,67)		1 (33,33)	
Cruralgie	(n=3)	1 (14,29)		2 (33,33)			
NCB	(n=2)						
CM	(n=2)	1 (14,29)		1 (16,67)			
Méniscopathies	(n=2)	1 (14,29)				1 (33,33)	
CLE	(n=1)					1 (33,33)	
Pathologies neurologiques							
Migraine	(n=7)	2 (28,57)	4 (44,44)		1 (50,00)		
Neuropathies	(n=5)	3 (42,86)		1 (16,67)		1 (33,33)	
Névralgie d'Arnold	(n=1)		1 (11,11)				
SEP	(n=1)		1 (11,11)				
Démence	(n=1)						1 (33,33)
AVC	(n=1)		1 (11,11)				
Pathologies inflammatoires							
M. Infl.	(n=4)	3 (42,86)		1 (16,67)			
Anémie	(n=3)			1 (16,67)			2 (66,67)
Myosite	(n=1)	1 (14,29)					
Pathologies tumorales							
Tumeur cérébrale	(n=5)		2 (22,22)	2 (33,33)			1 (33,33)
Tumeur médullaire	(n=2)	1 (14,29)	1 (11,11)				
Pathologies ORL							
PFP a frigore	(n=8)		5 (55,55)	2 (33,33)			1 (33,33)
Neuronite	(n=1)		1 (11,11)				
Vertiges	(n=1)		1 (11,11)				
Pathologies endocriniennes							
Hypothyroïdie	(n=2)			1 (16,67)			1 (33,33)

CM = contractures musculaires ; CLE = canal lombaire étroit ; M. Infl. = Maladies Inflammatoires

4.9 Description des symptômes et signes cliniques retrouvés à l'interrogatoire des patients (tableau VIII)

Certains signes cliniques étaient très fréquemment décrits : la douleur qui était retrouvée chez 24 patients (80%), les céphalées chez 12 patients (40%) et l'asthénie chez 8 patients (26,67%).

L'érythème migrant, élément d'orientation diagnostic clé, était retrouvé chez 6 patients (20%).

Parmi les manifestations neurologiques décrites par les patients, on notait les déficits sensitifs (19 patients, soit 63,33%), les paresthésies (16 patients, soit 53,33%) et les déficits moteurs atteignant les paires crâniennes (15 patients, soit 50%).

Tableau VIII : Description des signes cliniques rencontrés

	n	(%)
(n = 30)		
Signes généraux		
Douleur	24	(80,00)
Asthénie	8	(26,67)
Fièvre	5	(16,67)
Arthralgie	2	(6,67)
Arthrite	1	(3,33)
Vertiges	2	(6,67)
Nausée	1	(3,33)
Vomissements	1	(3,33)
Myalgie	4	(13,33)
Céphalées	12	(40,00)
Photophobie	2	(6,67)
Insomnies	3	(10,00)
Impatiences Membres	1	(3,33)
ECM	6	(20,00)
Tremblement	1	(3,33)
Déficit moteur		
Paires crâniennes	15	(50,00)
Parésie/paralysie membre	3	(10,00)
Déficit sensitif		
	19	(63,33)
Paresthésies		
	16	(53,33)
Signes méningés		
Céphalées	5	(16,67)
Raideur nuque modérée	6	(20,00)
Diplopie		
	2	(6,67)
Syndrome médullaire		
	3	(10,00)
Signes encéphalitiques		
Troubles de la vigilance	1	(3,33)
Troubles cognitifs	2	(6,67)
Convulsions	1	(3,33)
Syndrôme cérébelleux	1	(3,33)
Syndrôme pyramidal	1	(3,33)
Syndrôme extra-pyramidal	1	(3,33)
Troubles de la concentration	2	(6,67)
Bégaiement	1	(3,33)

5 Discussion

5.1 Généralités

5.1.1 Errance globale

Nous constatons une grande disparité quant à l'errance diagnostique, la durée constatée allant de 3 à 251 jours. La moyenne d'errance globale, soit $31,7 \pm 44,9$ jours, montre cependant que les neuroborrélioses sont principalement diagnostiquées dans le mois qui suit les premières manifestations neurologiques.

Par ailleurs, l'errance avant la première consultation chez le médecin généraliste est elle-même assez courte, en moyenne $7,6 \pm 7,2$ jours. Cette valeur nous indique que les patients consultent assez rapidement leur médecin généraliste. Les médecins généralistes constituent donc un pilier majeur quant à la facilitation diagnostique de cette maladie mais le retard diagnostique reste important ce qui justifie pleinement ce travail réalisé pour tenter de trouver des explications.

La durée moyenne existant entre la première consultation et le diagnostic final de la maladie, soit $21,25 \pm 44,5$ jours, montre une plus grande variabilité. Cette valeur témoigne des difficultés diagnostiques certainement rencontrées par le médecin généraliste et les différents spécialistes.

Malheureusement les publications concernant l'errance diagnostique demeurent assez pauvres, aucune étude n'a dès lors évalué les difficultés diagnostiques (errance, consultations multiples et traitements instaurés) des manifestations neurologiques de la borréliose de Lyme. Les seuls éléments descriptifs recueillis concernent la durée d'apparition des symptômes neurologiques à partir du moment où un EM ou autre signe clinique appartenant à la phase primaire de la maladie ont pu être constatés.

Les patients pour lesquels l'errance diagnostique a été la plus importante entre la première consultation et le diagnostic final sont essentiellement des patients âgés. Les atteintes neurovasculaires, les pathologies avec dégénérescence neurologique constituent les premières hypothèses diagnostiques les plus fréquemment évoquées par le médecin généraliste en première intention.

Il est important d'évoquer le thème de l'automédication, actuellement fréquemment pratiquée par les patients devant des symptômes assez généraux comme une fièvre,

une asthénie, des céphalées, ou encore des lombalgies aiguës communes. La facilité d'accès aux médicaments actuelle, constituent un frein au parcours de soins et participe à l'accentuation de l'errance diagnostique.

5.1.2 Consultations

- Consultations chez le médecin généraliste

Nous constatons que le nombre moyen de consultations chez le médecin généraliste est assez faible (moyenne $1,5 \pm 0,8$). Cette moyenne peut laisser envisager plusieurs suppositions, soit le médecin généraliste a pu orienter son patient vers un confrère spécialisé après une voire deux consultations de médecine générale, soit les patients ont préféré consulter d'eux même aux urgences.

La lecture de l'étendue objective que certains patients n'ont pas consulté leur médecin généraliste et que le maximum de consultations en médecine générale s'élève à 3 consultations, ce qui peut être considéré comme assez faible quand on évalue la complexité diagnostique de la maladie.

Par ailleurs pour plusieurs patients, certaines données cliniques et thérapeutiques ont été méconnues par les médecins généralistes remplaçants, ce qui a pu constituer un biais d'orientation pour les médecins généralistes les suivant habituellement.

- Les consultations spécialisées

La moyenne des consultations spécialisées s'avère plus importante que celle en médecine générale, (moyenne $2,6 \pm 1,2$). Cette donnée statistique est à prendre avec du recul car il s'agit principalement d'une consultation spécialisée en milieu hospitalier ayant permis le diagnostic final. Cependant il est possible de constater que le recours aux spécialistes est indispensable quant à la complexité de la pathologie. Les médecins généralistes, comme les urgentistes, consultent facilement leurs confrères spécialistes pour confirmer leurs suspicions diagnostiques ou pour éclairer leur incompréhension face à ces tableaux neurologiques atypiques.

Se pose la question de savoir si le médecin généraliste n'a pas trop vite recours aux avis spécialisés, tous les syndromes neurologiques engendrés par la maladie de Lyme ne nécessitant pas toujours forcément une orientation hospitalière. La majorité des

avis spécialisés donnés a été réalisée via les urgences à la demande du médecin généraliste, ce dernier n'ayant pas systématiquement recours aux examens complémentaires ou l'information n'est pas disponible dans le dossier du patient.

- Les consultations aux urgences

Le service des urgences permet aujourd'hui d'accéder rapidement aux soins, sa "gratuité" et la facilité d'accès aux avis spécialisés lui conférant un attrait non négligeable.

Force est de constater que les urgences constituent à l'heure actuelle pour de nombreuses pathologies une alternative court-circuitant totalement ou partiellement le suivi par le médecin généraliste.

Il existe deux types de consultations aux urgences :

- les consultations des patients adressés par leur médecin généraliste pour obtenir un avis spécialisé rapide
- les consultations des patients substituant l'avis de leur médecin généraliste, certains patients n'ayant d'ailleurs pas de médecin généraliste référent.

Ces consultations aux urgences peuvent paradoxalement constituer un frein au diagnostic de la maladie. Même si l'accès aux avis spécialisés est facilité, l'errance diagnostique peut s'expliquer par le fait que cette consultation spécialisée n'a pas toujours lieu, qu'un traitement symptomatique est le plus souvent prescrit en première ligne et qu'aucun suivi n'est assuré.

5.2 Les différents syndromes neurologiques rencontrés

5.2.1 Les méningoradiculites

Les neuroborrélioses les plus fréquemment rencontrées dans notre étude sont les formes aiguës et en particulier les méningoradiculites (méningoradiculites aiguës sans neuropathies crâniennes soit 23,33 % des patients, neuropathies crâniennes isolées soit 30% des patients et l'association des deux syndromes soit 20 % des patients, soit au total 73,30 % des syndromes retrouvés). Les deux plus grandes études européennes de cohortes de neuroborrélioses confirment nos résultats, la première étude prospective au Danemark de Hansen et Lebech (1992), la seconde à la fois

rétrospective et prospective en Allemagne de Oschmann et al., (1998), ayant inclus respectivement 187 et 330 patients. Elles retrouvent toutes les deux une majorité de méningoradiculites : entre 67 % pour Oschmann et al., et 85 % pour Hansen et Lebech de l'ensemble des manifestations de neuroborréliose. (11)

5.2.2 Les méningoradiculites sans atteinte crânienne

Les méningoradiculites isolées (sans neuropathie crânienne), présentent une errance globale relativement courte, $22,57 \pm 8,81$ jours. Les patients consultent assez rapidement leur médecin généraliste, le délai entre la première consultation et le diagnostic final, $13,17 \pm 7,52$ jours, correspondant au temps nécessaire au médecin généraliste pour réaliser certains examens complémentaires (imagerie) et mettre en place un traitement antalgique symptomatique.

Ces données statistiques montrent que les médecins généralistes, devant un tableau de méningoradiculite mal systématisée, orientent rapidement les patients vers une consultation spécialisée, même si la notion de maladie de Lyme est rarement évoquée dans les courriers médicaux (biais de recueil de données).

Pour l'ensemble des patients ayant présenté une méningoradiculite aiguë sans neuropathie crânienne (soit 23,33% des patients), la clinique était assez spécifique, il s'agissait de radiculalgie, avec ou sans atteinte motrice, siégeant dans un territoire cervical, thoracique ou lombosacré ; mais était surtout thoracique et lombaire. La douleur était décrite à type de serrement-broisement-striction-brûlure et d'intensité variable, à prédominance nocturne, en effet les patients se plaignaient très fréquemment d'insomnie liée à une majoration des douleurs radiculaires et parfois associée à des impatiences. Nous pouvons constater que 24 patients de notre étude (soit 80,0%) ont présenté des douleurs, 16 patients (soit 63.3 %) ont manifesté des paresthésies, et 19 patients (soit 63.33%) se plaignaient d'un déficit sensitif. Ces données rejoignent les données de la littérature, d'après Blanc. F la douleur radiculaire est le principal signe de neuroborréliose quel que soit le tableau clinique puisqu'elle est retrouvée chez 38 à 86 % des patients. (11)

Cependant ces douleurs n'ont pas une topographie radiculaire stricte, elles pouvaient être difficilement descriptibles par le patient car pouvait s'y ajouter une hyperesthésie plus diffuse dont la localisation radiculaire était encore plus floue. Ces tableaux cliniques neurologiques associés à des topographies radiculaires mal systématisées

peuvent être considérés comme typiques des formes cliniques des méningoradiculites dans la neuroborréliose. Ces derniers doivent donc faire suspecter au médecin généraliste la maladie de Lyme. Le diagnostic a été suspecté pour 4 des 7 patients ayant présenté ce tableau clinique (soit 57,14% des patients), ce pourcentage montre bel et bien qu'une majorité des médecins généralistes suspecte le diagnostic devant ces types de tableaux neurologiques.

Par ailleurs, il faut mentionner que ces douleurs radiculaires lorsqu'elles sont sévères, répondent mal aux antalgiques usuels, y compris les morphiniques. Les antalgiques à visée neuropathique n'ont pas été étudiés sur les douleurs de méningoradiculite mais sont souvent peu efficaces. Ce point important constitue un élément d'orientation diagnostique majeur quant à la suspicion de la maladie, en effet devant l'inefficacité des traitements antalgiques habituels, le médecin généraliste doit pouvoir suspecter la maladie et orienter le patient chez un confrère spécialisé.

Nous constatons une grande disparité des diagnostics différentiels suspectés par les médecins généralistes. Il a été difficile de résumer ces derniers ; en effet il faut tenir compte de l'aspect évolutif de la maladie, le syndrome clinique présenté par le patient lors du diagnostic final ne permettant pas de mettre en évidence l'évolution progressive des symptômes. Les patients ne présentent jamais d'emblée l'ensemble des symptômes neurologiques. Ainsi le médecin généraliste évoque différentes hypothèses diagnostiques à chaque nouveau symptôme naissant, les diagnostics suspectés au stade de céphalées ne seront pas les mêmes que devant une méningoradiculite. Il est également important de mentionner le caractère topographique des symptômes et, suivant la localisation de la méningoradiculite, les diagnostics mentionnés diffèrent sensiblement. Une méningoradiculite localisée au niveau brachial a pu faire suspecter une névralgie cervico-brachiale, une méningoradiculite siégeant au niveau des membres inférieurs a pu faire évoquer une discopathie avec présence de sciatalgie ou de cruralgie, enfin la localisation thoracique a pu faire suspecter un début de zona.

La caractéristique et l'intensité de ces douleurs ne sont en principe pas différenciables d'une radiculonévrite induite par un traumatisme telle une hernie discale. La méningoradiculite ou autrement dit le syndrome de Bannwarth est donc le plus souvent diagnostiqué à tort en tant que hernie discale. Une cartographie minutieuse de la localisation des troubles et les résultats de la technique d'imagerie (IRM) dans le

cadre de cette localisation sont d'une importance majeure ; toutefois les autres données cliniques sont aussi à prendre en compte (anamnèse, examen clinique). (38) Il est important de mentionner qu'il existe un biais de recueil de données, en effet l'étude des dossiers n'a laissé que peu de visibilité quant aux différents examens complémentaires réalisés par les médecins généralistes avant l'hospitalisation des patients en service spécialisé.

Les examens biologiques permettent aujourd'hui de confirmer le diagnostic, le seul réalisable par le médecin généraliste est la sérologie sanguine de Lyme associée ou non à la réalisation d'un Western Blot. Pour la majorité des patients concernés par cette prescription présentant des signes neurologiques type méningoradiculite sans atteinte crânienne (soit 3 patients sur 5), les sérologies étaient positives.

Ainsi dans la région strasbourgeoise, 6 % de la population générale est séropositive pour la borréliose de Lyme (étude non publiée issue de l'analyse sérologique des donneurs de sang au centre de transfusion sanguine de Strasbourg). (30) La sérologie de Lyme est donc un élément qui oriente le diagnostic mais ne permet pas d'imputer directement un symptôme neurologique à la maladie de Lyme. De plus, les différentes techniques de sérologie, mais aussi les seuils utilisés, leur caractère reproductif (intra-patient, inter-kit et inter-laboratoire) sont très variables d'un laboratoire à l'autre. L'étude rétrospective sur 25 cas de neuroborréliose de Ragnaud et al. confirme cette théorie et considère également l'usage de la sérologie et son interprétation avec circonspection. (40)

D'après Cuvelier et al., lors d'une suspicion de borréliose, il est préférable de réaliser un premier dosage sérique des IgM et IgG ; puis si nécessaire un contrôle des anticorps à 3 semaines (surtout si les IgM sont initialement positives et les IgG négatives) pour constater une séroconversion avec apparition d'IgG positives confirmant le diagnostic de neuroborréliose, l'ensemble de ces sérologies confirmé par un Western Blot si nécessaire. (41)

Tous s'entendent cependant à dire, que le diagnostic de neuroborréliose se confirme par la réalisation d'une ponction lombaire afin de déterminer à la fois la sérologie de Lyme dans le LCR et l'index de synthèse intrathécale anti-*borrelia*. De même les critères de diagnostic utilisés actuellement en Europe sont soit ceux de l'European Federation of Neurological Societies (EFNS) (42), soit ceux de l'European Concerted Action on Lyme Borreliosis (EUCALB) (43), ces derniers ne mettent pas en exergue la réalisation d'une sérologie de Lyme sanguine, celle-ci n'étant mentionnée que par

l'EUCALB en tant que critère secondaire au même titre que la présence ou non d'un EM. (30)

La sérologie de Lyme sanguine même si elle est très peu prescrite par les médecins généralistes dans notre étude, devrait à notre avis être réalisée par ces derniers. Cet examen complémentaire peut permettre de déceler une séroconversion (si bien sûr elle est réitérée à 3 semaines), et sa réalisation devrait s'intégrer dans une démarche diagnostique tenant compte du tableau clinique existant et de l'anamnèse si elle existe (1).

L'ensemble de ces éléments permet de comprendre les difficultés rencontrées par le médecin généraliste avant de poser ou de suspecter le diagnostic.

Les tableaux cliniques neurologiques mal systématisés, la nécessité d'éliminer les diagnostics de première intention avec réalisation si besoin d'examens complémentaires, les traitements antalgiques d'épreuve et les difficultés d'obtention rapide de consultations spécialisées peuvent expliquer cette errance globale qui reste cependant relativement courte. Le caractère douloureux des méningoradiculites incite le médecin généraliste à essayer de poser rapidement un diagnostic et l'évocation de manifestations neurologiques de la borréliose de Lyme semble assez facilement mentionnée par ce dernier.

5.2.3 Les neuropathies crâniennes

Pour les neuropathies crâniennes isolées, nous constatons que l'errance est de $20,90 \pm 19,94$ jours, ses valeurs sont assez disparates (écart type allant de 3 à 67 jours). Ces durées peuvent s'expliquer par l'installation progressive des symptômes car, dans les cas de paralysie faciale périphérique liée à une neuroborréliose (forme clinique la plus retrouvée), les manifestations neurologiques apparaissent graduellement contrairement à la paralysie faciale *a frigore* (2 à 4 jours dans les neuroborrélioses et 24 heures dans les paralysies faciales *a frigore* selon l'étude de Attou). (39)

Il en résulte que l'errance entre la première consultation chez le médecin généraliste et le diagnostic final est relativement courte, $9,20 \pm 16,31$ jours. Cette donnée statistique témoigne de la rapidité d'orientation des patients en milieu hospitalier pour avis spécialisé. Il est difficile de déterminer la suspicion ou non de la pathologie par les médecins généralistes, aucun courrier médical n'ayant clairement évoqué

l'hypothèse diagnostique de borréliose de Lyme. Il est possible que les médecins généralistes considèrent que ces symptômes neurologiques bruyants et invalidants nécessitent une prise en charge rapide en milieu hospitalier sans attendre la réalisation d'examens complémentaires pouvant retarder le diagnostic et l'initiation d'un traitement adapté.

L'atteinte des nerfs crâniens est mise en évidence dans respectivement 36, 40, 48 et 50 % des séries de Dournon (44), Pfister (45), Ragnaud (40) et Pachner (46).

Notre étude retrouve 50 % de cas de neuropathie crânienne isolée ou non, avec une majorité de paralysie faciale périphérique unilatérale (60% des patients atteints de neuropathie crânienne). Selon les études précédemment citées, tous les nerfs crâniens peuvent être concernés, mais l'atteinte du nerf facial, uni ou bilatérale, est largement prédominante. Les diplopies binoculaires et les diplégies faciales doivent plus facilement faire suspecter en zone d'endémie des manifestations neurologiques de la borréliose de Lyme. D'après Coyle, un tiers des neuropathies crâniennes se présenterait sous la forme de diplégie faciale (évolution clinique de la paralysie faciale périphérique unilatérale sans nul doute), les deux autres hypothèses diagnostiques à évoquer seraient le syndrome de Guillain-Barré et la neurosarcoïdose. (46,47)

Dans notre étude nous retrouvons 3 patients atteints de diplégie faciale soit 20 % des neuropathies crâniennes, au vu de la taille de l'échantillon cette donnée statistique se rapproche sensiblement des données de la littérature.

Concernant la réalisation des examens biologiques (sérologie de Lyme sanguine et ponction lombaire à la recherche d'une synthèse intrathécale), il existe certaines discordances surtout quand il s'agit des paralysies faciales périphériques unilatérales. Tous s'entendent à dire, qu'il est indispensable de rechercher des éléments d'anamnèse et cliniques évocateurs de la maladie de Lyme (piqûre de tique, érythème migrant, autres manifestations neurologiques associées et patient habitant dans une zone endémique). La plupart des études a été réalisée à l'échelle de la France et non dans des régions endémiques spécifiques (comme la Lorraine ou l'Alsace). D'après l'étude multicentrique française de Ruel sur 346 cas, il apparaîtrait inutile de prélever systématiquement une sérologie de Lyme sanguine ; l'interrogatoire et l'examen clinique négatifs suffiraient à écarter une infection à *Borrelia Burgdorferi*. En revanche, la recherche d'éléments cliniques évocateurs d'une maladie de Lyme devrait toujours

être faite activement, et, si elle est fructueuse, devrait déboucher sur une conduite à tenir standardisée, diagnostique (sérologies de Lyme répétées dans le sang et dans le LCR) et thérapeutique. (48) Ces arguments sont également avancés dans l'étude suédoise de Kindstrand sur 37 cas dans laquelle, même si *Borrelia Burgdorferi* est à l'origine de 20 % des paralysies faciales périphérique en zone d'endémie, la clinique et surtout la présence de symptômes évocateurs, comme les céphalées et la douleur apparaissant avant la paralysie faciale, suffiraient à faire suspecter le diagnostic. (18) Dans les cas des neuropathies crâniennes autres que les paralysies faciales unilatérales (diplopie, diplégie faciale..), le Collège Français d'ORL recommande la réalisation d'une sérologie de Lyme et d'une ponction lombaire pour éliminer une neuroborréliose. Cependant dans les cas de paralysie faciale périphérique unilatérale rien n'est clairement défini, la réalisation de ces examens complémentaires ne se faisant qu'en présence d'une anamnèse évocatrice d'une maladie de Lyme. D'après l'étude de Ragnaud sur 25 cas, la paralysie faciale isolée n'est pas à rattacher systématiquement à une maladie de Lyme et ne nécessite donc pas de sérologie. (40) Cependant la 16^{ème} conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse de la Spilf sur la borréliose de Lyme considère que chez l'adulte comme chez l'enfant, la présence d'une sérologie sanguine de Lyme positive devant une paralysie faciale périphérique unilatérale isolée, peut être considérée comme un argument suffisant au diagnostic et à la mise en route du traitement (accords professionnels). (6) Il serait donc plus judicieux de réaliser une sérologie de Lyme sanguine dans les cas de paralysie faciale unilatérale en zone d'endémie, plutôt que d'introduire des corticoïdes en pensant traiter une paralysie faciale *a frigore*. Est évitée ainsi l'aggravation des symptômes avec apparition d'une diplégie faciale invalidante, ce qui a été le cas pour 2 des patients atteints initialement de paralysie faciale unilatérale.

Pour les patients de notre étude ayant présenté une neuropathie crânienne isolée, le diagnostic de manifestation neurologique de la borréliose de Lyme n'a jamais été évoqué, les EM et piqûres de tiques étaient également absents. Les seuls éléments pouvant faire suspecter la maladie étaient : l'apparition progressive des symptômes et le contexte de zone d'endémie. Sous prétexte d'une anamnèse pauvre, il semble donc difficile d'écarter le diagnostic.

D'autant plus, que selon les accords professionnels, il serait possible de traiter les patients atteints de paralysie faciale avec une sérologie sanguine positive sans réalisation d'examens complémentaires plus approfondis telle que la ponction

lombaire. Cette manifestation de la neuroborréliose en zone d'endémie, si elle est suspectée, pourrait entièrement être prise en charge par le médecin généraliste. De même les diplégies faciales et diplopies binoculaires devraient en zone d'endémie faire rapidement suspecter au médecin généraliste une maladie de Lyme.

5.2.4 Association méningoradiculite et neuropathie crânienne

L'association des syndromes, méningoradiculite et neuropathie crânienne, présente pour l'errance globale des résultats surprenants. En effet la durée moyenne globale, $61,83 \pm 93,58$ jours, est beaucoup plus longue que celle constatée pour une méningoradiculite ou une neuropathie crânienne, prises isolément. L'association des syndromes aurait pu faire penser que la suspicion diagnostique de neuroborréliose aurait été plus rapide. Ces valeurs peuvent s'expliquer par le fait que les différents symptômes neurologiques n'apparaissent quasiment jamais de façon concomitante. C'est souvent l'apparition à distance d'une neuropathie crânienne qui pourrait faire suspecter et poser le diagnostic.

Devant l'association des syndromes méningoradiculite et neuropathie crânienne, le diagnostic n'a pu être suspecté que pour 2 des 6 patients présentant ce tableau clinique. La multiplicité des symptômes neurologiques atypiques aurait pu faire penser que le diagnostic serait plus facilement évoqué. De même, la chronicité d'apparition des symptômes neurologiques dans le temps aurait pu faciliter ce diagnostic.

Il est important de mentionner que pour 1 des 6 patients présentant ce tableau, la paralysie faciale est apparue durant l'hospitalisation du patient, faussant ainsi les données statistiques. Pour 2 cas, l'apparition d'une paralysie faciale a précipité l'orientation diagnostique, permettant ainsi la réalisation par le médecin généraliste d'une sérologie de Lyme sanguine, revenue dans les deux cas positive. Pour les 3 autres patients restants, les manifestations neurologiques ont été traitées indépendamment avec des traitements antalgiques usuels sans association hypothétique des deux syndromes neurologiques.

D'après Blanc, dans plus de 50% des cas les méningoradiculites s'accompagnent d'une atteinte des nerfs crâniens, on parle alors de méningoradiculite crânio-spinale. Dans 70 à 90 % des cas, il s'agit d'une paralysie faciale périphérique qui est unilatérale dans plus de deux tiers des cas. (30) Dans une étude rétrospective

allemande de 330 patients de Oschmann et al., 67 % des patients ont manifesté une méningoradiculite et 51 % de ces derniers ont présenté l'association méningoradiculite et paralysie faciale périphérique. (49) Les valeurs statistiques retrouvées lors de notre étude sont bien inférieures à celles de la littérature puisque seuls 20 % de nos patients ont développé cette association syndromique.

5.2.5 Autres syndromes neurologiques

- ***Les méningites***

Les cas de méningite isolée présentent une errance globale moyenne de $21 \pm 15,54$ jours. Le temps écoulé avant de consulter le médecin généraliste est donc relativement court ($2,00 \pm 2,82$ jours). Ce dernier peut se justifier par le fait que les symptômes de méningite décrits sont peu francs : l'asthénie, les céphalées, une fièvre peu élevée et une légère raideur de nuque n'incitent pas forcément les patients à consulter en urgence. Quand le diagnostic de méningite est enfin suspecté, les médecins généralistes orientent rapidement leur patient aux urgences où la ponction lombaire réalisée systématiquement permet de poser le diagnostic. Au vu de la faible taille de l'échantillon, ces valeurs sont à considérer avec précaution.

Les méningites isolées représentent 6,67 % des neuroborrélioses étudiées, donnée proche de celles de la littérature. En effet, selon les études de Hansen et Lebech, et de Oschmann et al., elles constituent 4 à 5 % des neuroborrélioses et correspondent à des tableaux cliniques paucisymptomatiques. Les céphalées et le syndrome méningé sont dans la majorité des cas peu sévères. (11)

Ces tableaux de méningite peu francs et atypiques ne facilitent pas le diagnostic aisé des manifestations neurologiques de la borréliose de Lyme et c'est devant une aggravation progressive des symptômes neurologiques et l'inefficacité des traitements antalgiques qu'une orientation hospitalière peut être réalisée.

- ***Les myélo-méningo-radiculites***

Dans les trois cas des myélo-méningo-radiculite, l'errance globale est en moyenne de $32,0 \pm 14,17$ jours. Les symptômes neurologiques se sont manifestés

progressivement, l'apparition de manifestations neurologiques déficitaires a précipité l'hospitalisation des patients, outrepassant les consultations de médecine générale pour certains.

10 % des patients de notre étude ont présenté une myélite aiguë de Lyme. Ce pourcentage s'avère plus élevé que ceux mis en évidence par les études de Hansen et Lebech et de Oschmann et al. ; soit 4 à 5 % des cas. Elles associent dans 35 % des cas une radiculite crânienne et dans 59 % des cas une radiculite spinale, 100 % des cas de notre étude présentaient une radiculite spinale. Dans l'étude de Oschmann et al., le syndrome médullaire comprend une paraparésie dans près de 75 % des cas, une ataxie proprioceptive dans 35 % des cas et des troubles urinaires dans près de 20 % des cas. La localisation de la myélite est plus volontiers cervicale, thoracique haute ou cervico-thoracique. (30)

La sévérité des symptômes neurologiques, fréquemment associés à la présence de déficits moteurs, entraîne donc rapidement une orientation en consultation spécialisée. Dès lors, l'errance diagnostique est avant tout hospitalière, en effet l'ensemble des examens complémentaires étant réalisé en milieu hospitalier.

- ***Les méningo-encéphalo-radiculites***

Les trois cas de méningo-encéphalo-radiculite présentent des tableaux trop atypiques pour pouvoir en tirer une conclusion globale sur l'errance diagnostique. L'âge des patients est trop disparate et les manifestations cliniques neurologiques peu comparables. Ainsi les hypothèses diagnostiques évoquées en première intention chez un sujet jeune (tumeur cérébrale, méningite..) ne sont pas les mêmes que celles évoquées chez un sujet âgé (démence, pathologie ischémique..).

Cependant, même si les méningo-encéphalo-radiculites présentent un tableau neurologique complexe, ce dernier facilite la démarche diagnostique du médecin généraliste puisque le diagnostic de neuroborréliose a été suspecté pour 2 patients sur 3 (soit 66.67 %). Ainsi pour ces deux derniers, les médecins généralistes ont effectué la prescription d'une sérologie de Lyme avant l'hospitalisation, permettant le diagnostic final.

Les encéphalites ou méningo-encéphalites aiguës représentent 0,5 à 8 % des neuroborrélioses selon les études de Hansen et Lebech et de Oschmann et al. ; nous retrouvons un pourcentage assez proche, soit 10 % des cas étudiés. La majorité de

nos patients présentait des troubles cognitifs, avec présence de tremblement pour certains et de bégaiement pour d'autres. Dans la littérature, les encéphalites aiguës s'accompagnent dans près de deux tiers des cas de céphalées. (11) Dans 40 à 50% des cas, une douleur radiculaire, une atteinte de nerfs crâniens (surtout les VI et VII), et une fièvre enrichissent le tableau clinique. L'encéphalite se présente dans 57 % des cas sous la forme de troubles neuropsychiatriques, ce qui n'est pas le cas pour les patients de notre étude. (14)

Pour un des trois cas de méningo-encéphalo-radiculite, l'hypothèse diagnostique d'un début de démence a été évoquée par le médecin généraliste qui a pour cela adressé le patient en consultation spécialisée de neurologie.

Chez les patients âgés, les manifestations neurodégénératives sont fréquentes, il a été prouvé que *Borrelia Burgdorferi* pouvait en être la cause. Selon l'étude prospective sur 20 patients réalisée par Blanc et al. et les études biologiques de Miklossy et al., une amélioration clinique nette des manifestations démentielles a été constatée après traitement antibiotique. Il est selon eux conseillé de faire une sérologie de Lyme chez les patients déments et, si cette sérologie est positive, de réaliser une analyse du LCR consécutive. *Borrelia Burgdorferi* pourrait également participer à la révélation de certaines démences type Alzheimer. (50,51)

Même si les manifestations neurologiques de la borréliose de Lyme ne constituent pas un diagnostic de première intention dans les cas de démence chez les personnes âgées, il n'est pas incohérent de l'évoquer surtout en zone d'endémie lorraine.

Il est constaté que les praticiens hospitaliers avant de poser le diagnostic de neuroborréliose réalisent de nombreux examens complémentaires. Un bilan infectieux très complet comprenant de multiples sérologies est souvent effectué : VIH, VHB et VHC, bartonella, rickettsie, coxiella, brucella, legionella, EBV, CMV, toxoplasma, chlamydiae et mycoplasma. Des bilans biologiques de maladie inflammatoire (anticorps antinucléaires, anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles, électrophorèse des protéines sériques, dosage des fractions C3 et C4 du complément,...), des examens d'imagerie médicale (IRM médullaire, IRM encéphalique, échodoppler des vaisseaux du cou, EEG), une ponction lombaire avec recherche d'anticorps spécifiques et réalisation d'une électrophorèse des protéines du

LCR, sont souvent réalisés parallèlement aux prélèvements biologiques spécifiques diagnostiquant une neuroborréliose. Cette multitude d'examens réalisés permet de comprendre qu'il n'est pas aisé de poser facilement ce diagnostic. (38)

5.3 Cas des patients antérieurement traités pour une maladie de Lyme en phase primaire

Dans notre étude, 3 patients avaient initialement été traités pour une borréliose primaire localisée avec présence d'un érythème migrant. L'apparition des symptômes neurologiques allait de quelques mois à plusieurs années après la période du traitement initial antibiotique.

Malheureusement, il existe un manque d'informations majeur quant à la description du tableau clinique initial (nombre et localisation d'érythème migrant, présence d'autres atteintes, arthralgies par exemple), la durée de l'antibiothérapie introduite, les antibiotiques prescrits par le médecin généraliste.

Les raisons de l'émergence de symptômes neurologiques à distance du traitement de la phase primaire peuvent être expliquées soit par l'utilisation d'antibiotiques inadaptés, soit par une durée de traitement insuffisante, soit par une transformation en « maladie de Lyme chronique ».

Selon l'étude d'une cohorte de 30 patients réalisée par Roche Lanquetot (2), malgré un traitement antibiotique bien conduit, il n'est pas rare de constater la survenue de symptômes notamment neurologiques à distance. Plusieurs hypothèses pourraient expliquer cette transformation en maladie chronique :

1. une persistance de *Borrelia Burgdorferi* sous forme chronique quiescente (kystes) avec des réactivations qui provoquent des poussées cycliques de la maladie
2. des manifestations dysimmunitaires évoluant pour leur propre compte, entrant alors dans le cadre des manifestations post-infectieuses comme elles sont désormais décrites après des infections virales sévères à tropisme neurologique
3. des co-inoculations lors de la morsure de tique avec transmission d'autres agents pathogènes, sources de co-infections évolutives.

La question de la réinfestation par *Borrelia Burgdorferi* à l'occasion d'une nouvelle piqûre de tique n'est que très peu développée, cette supposition pourrait être envisageable. (31,52)

Conclusions et perspectives

Il s'agissait de la première étude rétrospective évaluant l'errance diagnostique chez des sujets ayant présenté des manifestations neurologiques de la borréliose de Lyme. Nombreuses étaient les publications permettant d'évaluer et de décrire les différents types de manifestations neurologiques, cependant il n'existait aucune étude concernant l'errance nous permettant de confronter les résultats retrouvés dans ce travail.

La faible taille de l'échantillon rendait difficilement exploitable les données se rapportant à certains syndromes plus rarement présents notamment les méningites isolées, les méningo-encéphalo-radiculites et les myélo-méningo-radiculites (pourcentages restant malgré tout proches de ceux de la littérature).

Le but de cette étude était d'essayer de comprendre, en analysant l'errance dans le parcours de soins, pourquoi les médecins généralistes exerçant en Lorraine présentaient des difficultés dans la suspicion diagnostique de la borréliose de Lyme. Parfois décrite dans la littérature comme « grande simulatrice », le caractère polymorphe de cette maladie ne facilitait en rien la tâche de ces derniers. De plus les patients ne présentaient jamais d'emblée un tableau neurologique franc ; auquel s'ajoutait l'aspect progressif de l'apparition des symptômes neurologiques pour chaque type de syndrome, ces derniers étant associés ou non.

Finalement, malgré les difficultés décrites nous avons pu constater que l'errance globale avant le diagnostic final de neuroborréliose était relativement courte : la majorité des patients ayant présenté une errance globale de l'ordre d'un ou deux mois en moyenne. Devant des tableaux neurologiques atypiques, résistants aux antalgiques usuels, les médecins généralistes adressaient assez facilement les patients en consultations spécialisées. Paradoxalement, seul un tiers des médecins généralistes avait suspecté le diagnostic, même si ces derniers y avaient pensé, l'information était inexistante. La méningoradiculite sans atteinte des paires crâniennes était le syndrome ayant le plus fait envisager le diagnostic alors que curieusement les neuropathies crâniennes (essentiellement les paralysies faciales périphériques) n'avaient jamais fait évoquer ce dernier aux médecins généralistes.

En dehors des patients adressés par le médecin généraliste pour avis spécialisé, il était également observé un nombre non négligeable de consultations aux urgences pour chaque syndrome, les consultations spontanées et itératives des patients

pouvaient allonger l'errance diagnostique et contribuer à une accentuation des difficultés du parcours de soins.

La littérature laissait souvent penser qu'une anamnèse bien menée (piqûres de tique, antécédents d'érythème migrant) et une clinique typique pourraient faire évoquer la maladie. Or ce constat n'avait pu être réalisé que pour trop peu de patients. Les médecins généralistes devraient donc, même en l'absence d'éléments d'anamnèse évidents, suspecter cette pathologie.

Cette étude avait permis de mettre en évidence certains points clés permettant aux médecins généralistes selon les syndromes neurologiques de faciliter le diagnostic de la maladie. En effet même si les tableaux cliniques des patients différaient, certains éléments cliniques se répétaient. Dans le cadre des méningoradiculites sans atteinte des paires crâniennes, la douleur insomnante et résistante aux multiples antalgiques habituels à laquelle s'ajoutaient des tableaux neurologiques en général mal systématisés laisserait présager une neuroborréliose. Les neuropathies crâniennes notamment les paralysies faciales périphériques et d'autant plus les diplégies faciales imposeraient dans tous les cas la suspicion de la maladie, leur fréquence étant relativement élevée en zone d'endémie.

Le débat concernant l'utilité de la sérologie de Lyme sanguine restait d'actualité. Même si une partie de la population lorraine semblait avoir déjà été en contact avec la bactérie, sa positivité et la possibilité de confirmer ce résultat par des techniques biologiques type Western Blot permettraient dans un contexte anamnétique et clinique, de suspecter la pathologie. Pour les paralysies faciales, l'obtention d'une sérologie de Lyme sanguine positive permettrait même aux médecins généralistes de traiter ces dernières sans nécessiter la réalisation d'une ponction lombaire avec recherche d'une méningite lymphocytaire et synthèse intrathécale d'anticorps spécifiques.

Les manifestations neurologiques de la borréliose de Lyme sont certainement déjà bien connues par les médecins généralistes de Lorraine, l'aspect polymorphe des tableaux neurologiques peut rendre le diagnostic parfois difficile, cependant certains signes cliniques demeurent communs à l'ensemble des patients. Tout tableau associant de multiples signes neurologiques mal systématisés doit faire suspecter à un moment donné la maladie par le médecin généraliste.

Points clés facilitant le diagnostic de neuroborréliose pour les médecins généralistes :

- Une anamnèse (piqûre de tiques et érythème migrant) absente n'empêche pas la suspicion diagnostique
- Une radiculite associée à des dysesthésies dans des territoires neurologiques (dermatomes) différents, tableau souvent qualifié comme mal systématisé doit faire évoquer une neuroborréliose en zone d'endémie
- Les radiculites se manifestent souvent par des douleurs radiculaires insomniantes
- La douleur importante et répondant mal aux antalgiques usuels est un signe d'appel des neuroborrélioses
- La clinique pour les paralysies faciales périphériques unilatérales apparaît plus progressivement que pour les paralysies faciales *a frigore*
- Les diplégies faciales doivent faire suspecter le diagnostic de neuroborréliose, la maladie de Lyme étant l'une des pathologies le plus fréquemment responsables de ce type de manifestations neurologiques
- Ne pas perdre de vue que le diagnostic de neuroborréliose est un diagnostic d'élimination, celui-ci peut être évoqué quand les pathologies neurologiques, mécaniques et vasculaires, les plus fréquentes ont été écartées
- La sérologie de Lyme sanguine constitue, dans le cadre des méningoradiculites, un bon moyen biologique d'orientation diagnostique
- Les paralysies faciales périphériques unilatérales pourraient être entièrement prises en charge par le médecin généraliste et traitées par antibiothérapie adaptée, une fois la sérologie de Lyme sanguine revenue positive
- *Borrelia Burgdorferi* pouvant être à l'origine de démence, sa recherche devrait être réalisée dans le cadre d'un bilan étiologique de démence, d'autant plus en région d'endémie.

Bibliographie

1. Weber K. Aspects of Lyme Borreliosis in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2001;20:6–13.
2. Steere AC. Lyme disease. *N Eng J Med*. 1989 Aug;321(9):586–96.
3. F. Blanc, B. Jaulhac, Y. Hansmann, J-L. Dietemann, C. Tranchant. Borréliose de Lyme et neuroborréliose. *Neurologie*. 2014 Jul;11(3):1–14.
4. Société de pathologie infectieuse de langue française. Lyme borreliose: diagnostic, therapeutic and preventive approaches--long text. *Med Mal Infect*. 2007 Dec;37 Suppl 3:S153–174.
5. T. Kuntzer, O. Péter. Borreliose de Lyme et neuroborréliose. *Neurologie*. 2007.
6. Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet*. 2012 Feb 4;379(9814):461–73.
7. Roche Lanquetot MO, Ader F, Durand MC, Carlier R, Defferriere H, Dinh A, et al. Results of a prospective standardized study of 30 patients with chronic neurological and cognitive disorders after tick bites. *Med Mal Infect*. 2008 Oct;38(10):543–8.
8. Réseaux sentinelles des borrelia. Bilan annuel 2009, 2010, 2011.
9. CNR des borrelia. Rapport annuel d'activité 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010.
10. La maladie de Lyme. Données du réseau de surveillance de la maladie en Alsace Mars 2001-Février 2003. 2005 Mar.
11. Blanc F. Epidemiology of Lyme borreliosis and neuroborreliosis in France. *Rev Neurol (Paris)*. 2009 Sep;165(8-9):694–701.
12. Hansen K, Lebech AM. The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. A prospective study of 187 patients with *Borrelia burgdorferi* specific intrathecal antibody production. *Brain*. 1992 Apr;115 (Pt 2):399–423.
13. Pachner AR, Steiner I. Lyme neuroborreliosis: infection, immunity, and inflammation. *The Lancet Neurology*. 2007 Jun;6(6):544–52.
14. Hansen K, Crone C, Kristoferitsch W. Lyme neuroborreliosis. *Handb Clin Neurol*. 2013;115:559–75.
15. Hirsch E, Sellal F, Christmann D, Steinmetz G, Monteil H, Jesel M, et al. Meningoradiculitis after a tick bite. Study of 31 cases. *Rev Neurol (Paris)*. 1987;143(3):182–8.
16. Bialé L, Luft A, Fantin G, Nicaise A, Lecoules S, Carmoi T, et al. Rachialgies isolées révélant une maladie de Lyme. *Rev Med Interne*. 2009.
17. Halperin J, Luft BJ, Volkman DJ, Dattwyler RJ. Lyme neuroborreliosis. Peripheral nervous system manifestations. *Brain*. 1990 Aug;113 (Pt 4):1207–21.
18. Kindstrand E. Lyme borreliosis and cranial neuropathy. *J Neurol*. 1995 Oct;242(10):658–63.
19. Halperin JJ. Neurologic manifestations of lyme disease. *Curr Infect Dis Rep*. 2011 Aug;13(4):360–6.
20. Fritz C, Rösler A, Heyden B, Braune HJ. Trigeminal neuralgia as a clinical manifestation of Lyme neuroborreliosis. *J Neurol*. 1996 Apr;243(4):367–8.
21. Campbell J, McNamee J, Flynn P, McDonnell G. Teaching NeuroImages: facial diplegia due to neuroborreliosis. *Neurology*. 2014 Jan 14;82(2):e16–17.
22. Martzloff L, Bouhala M, Dukic R, Saraceni O, Wilhelm J-M, Bombaron P, et al. Recurrent nerve palsy due to Lyme disease: report of two cases. *Rev Med Interne*. 2010 Mar;31(3):229–31.
23. Ruel M. How many peripheral facial paralyses are manifestations of Lyme disease? A French multicenter study. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*. 1990;107(4):270–2.

24. Martzloff L, Bouhala M, Dukic R, Thannberger P, Derragui A, Saraceni O, et al. La dysphonie des bois : 2 cas de neuroborréliose révélée par une paralysie du nerf récurrent laryngé. *Rev Med Interne*. 2008.
25. Colombe B, Derradji M, Bosseray A, Massot C, Debru J-L. Chronic meningitis: aetiologies, diagnosis and treatment. *Rev Med Interne*. 2003 Jan;24(1):24–33.
26. Gaudichon J, Sakr W, Becher S, Linard M, Kozisek S. Myélite transverse aiguë et maladie de Lyme : à propos d'un cas. *Archives de pédiatrie*. 2013 Jun;20(6):646–9.
27. Blanc F, Froelich S, Vuillemet F, Carré S, Baldauf E, de Martino S, et al. Myélite aiguë et neuroborréliose. *Revue Neurologique*. 2007 Nov;163(11):1039–47.
28. Kuntzer T, Bogousslavsky J, Miklossy J, Steck AJ, Janzer R, Regli F. *Borrelia* rhombencephalomyelopathy. *Arch Neurol*. 1991 Aug;48(8):832–6.
29. Roux X, Duffau P, Greib C, Quivy A, Ragot C, Pages A, et al. A en perdre la tête... *Rev Med Interne*. 2008.
30. Blanc F. Neuroborréliose de Lyme : comment ne pas méconnaître une maladie de Lyme neurologique. *Pratique Neurologique - FMC*. 2014 Apr;5(2):134–9.
31. Pícha D, Moravcová L, Vaňousová D, Hercogová J, Blechová Z. DNA persistence after treatment of Lyme borreliosis. *Folia Microbiol (Praha)*. 2014 Mar;59(2):115–25.
32. Pícha D, Moravcová L, Zdářský E, Maresová V, Hulínský V. PCR in lyme neuroborreliosis: a prospective study. *Acta Neurol Scand*. 2005 Nov;112(5):287–92.
33. Halperin JJ. Central Nervous System Lyme Disease. *Curr Infect Dis Rep*. 2004 Aug;6(4):298–304.
34. Roux F, Boyer E, Jaulhac B, Dernis E, Closs-Prophette F, Puéchal X. Lyme meningoradiculitis: prospective evaluation of biological diagnosis methods. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007 Oct;26(10):685–93.
35. Wilske B, Schierz G, Preac-Mursic V, von Busch K, Kühbeck R, Pfister HW, et al. Intrathecal production of specific antibodies against *Borrelia burgdorferi* in patients with lymphocytic meningoradiculitis (Bannwarth's syndrome). *J Infect Dis*. 1986 Feb;153(2):304–14.
36. Radzišauskienė D, Ambrozaitis A, Marciuškienė E. Delayed diagnosis of lyme neuroborreliosis presenting with abducens neuropathy without intrathecal synthesis of *Borrelia* antibodies. *Medicina (Kaunas)*. 2013;49(2):89–94.
37. Halperin JJ. Nervous system Lyme disease. *Handb Clin Neurol*. 2014;121:1473–83.
38. Berghoff W. Chronic Lyme Disease and Co-infections: Differential Diagnosis. *Open Neurol J*. 2012;6:158–78.
39. Halperin JJ. Nervous system lyme disease: diagnosis and treatment. *Curr Treat Options Neurol*. 2013 Aug;15(4):454–64.
40. Halperin JJ, Volkman DJ, Wu P. Central nervous system abnormalities in Lyme neuroborreliosis. *Neurology*. 1991 Oct;41(10):1571–82.
41. Oschmann P, Dorndorf W, Hornig C, Schäfer C, Wellensiek HJ, Pflughaupt KW. Stages and syndromes of neuroborreliosis. *J Neurol*. 1998 May;245(5):262–72.
42. Attou R, Mespouille P, Remiche G. Paralysie faciale révélatrice d'une neuroborréliose. *Louvain Medical*. 2004 Sep.
43. Ruel M, Arzouni JP, Tailame G, Postic D, Freyss G, Raoult D, et al. Research of Lyme's disease in facial paralysis. A French multicenter study. *Presse Med*. 1994 Apr 23;23(16):742–6.
44. Ragnaud JM, Morlat P, Buisson M, Ferrer X, Orgogozo JM, Julien J, et al. [Neurologic manifestations of Lyme disease. Apropos of 25 cases]. *Rev Med Interne*. 1995;16(7):487–94.
45. Halperin JJ. Lyme disease: neurology, neurobiology, and behavior. *Clin Infect Dis*. 2014 May;58(9):1267–72.
46. Dournon E, Assous M, Fourcade C. Aspects cliniques, sérologiques, épidémiologiques de la maladie de Lyme en France. A propos de 154 cas. *Bull Epidemiol Hebdo*. 1988;9:34–5.

47. Pfister HW, Einhaupl HV, Preac-Mursic V. Similarity of neurological manifestations of *Borrelia burgdorferi* infections in America and Europe. *Neurology*. 1985;(35):1383–94.
48. Pachner AR, Steere AC. The triad of neurologic manifestations of Lyme disease: meningitis, cranial neuritis, and radiculoneuritis. *Neurology*. 1985 Jan;35(1):47–53.
49. Blanc F, Philippi N, Cretin B, Kleitz C, Berly L, Jung B, et al. Lyme Neuroborreliosis and Dementia. *J Alzheimers Dis*. 2014 Apr 24.
50. Miklossy J, Fein LA, McCall S, Kasas S, McGeer PL. P1-378 : Concurrent Alzheimer's disease and Lyme neuroborreliosis : Persisting atypical cystic Forms of *Borrelia burgdorferi* in the brain and recovery of cognitive decline following antibiotic treatment. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*. 2008 Jul;4(4):329–30.
51. Blanc F, Philippi N, Cretin B, Kleitz C, Berly L, Jung B, et al. Lyme Neuroborreliosis and Dementia. *J Alzheimers Dis*. 2014 Apr 24.
52. Halperin JJ. Lyme disease : neurology, neurobiology, and behavior. *Clin Infect Dis*. 2014 May ; 58(9) : 1267-72.

