

This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/copyright>



Article original

## Borréliose de Lyme : recensement des cas adultes hospitalisés en Indre-et-Loire, à partir du PMSI (1999–2006)

*Lyme borreliosis: Census of adult patients hospitalized in Indre-et-Loire (France), from the Hospital Discharge Data (1999–2006)*

D. Gueorguiev Penev<sup>a,b</sup>, E. Laurent<sup>a</sup>, S. Baron<sup>a,\*</sup>, E. Diot<sup>b</sup>, F. Bastides<sup>c</sup>,  
 C. de Gialluly<sup>d</sup>, L. Bernard<sup>c</sup>, E. Rusch<sup>a,e</sup>

<sup>a</sup> Service d'information médicale, épidémiologie et économie de la santé, CHRU de Tours, 37044 Tours cedex 9, France

<sup>b</sup> Service de médecine interne et vasculaire B, CHRU de Tours, 37000 Tours, France

<sup>c</sup> Service de médecine interne et maladies infectieuses, CHRU de Tours, 37000 Tours, France

<sup>d</sup> Service de bactériologie et hygiène hospitalière, CHRU de Tours, 37000 Tours, France

<sup>e</sup> Faculté de médecine de Tours, université François-Rabelais, 37000 Tours, France

Reçu le 15 décembre 2009 ; accepté le 27 mai 2010

Disponible sur Internet le 13 août 2010

### Abstract

**Background.** – To describe the clinical forms and epidemiology of Lyme borreliosis, in French adult patients hospitalized in Indre-et-Loire (Centre region).

**Methods.** – Patients were recruited from standardized discharge summaries collected in the hospital database. All adult patients, hospitalized in public hospitals of the Indre-et-Loire administrative district, over a period of 8 years (1999–2006), who satisfied the European diagnostic criteria of Lyme borreliosis, were included.

**Results.** – Encoding of Lyme borreliosis had a poor positive predictive value (65%). Forty-seven adult patients presented with the 50 following clinical forms: erythema migrans ( $n = 5$ ), neuroborreliosis ( $n = 32$ ), knee single-joint arthritis ( $n = 4$ ), acrodermatitis chronica atrophicans ( $n = 3$ ), carditis ( $n = 2$ ), ocular borreliosis ( $n = 2$ ), miscellaneous ( $n = 2$ ). Three patients had a combination of two different clinical forms. Meningo-radculitis was the most frequent neurologic manifestation. When a cranial nerve was involved, it was constantly the facial nerve, and mainly bilaterally. Few patients in our study had erythema migrans: these patients are usually treated in a general medicine setting. Although the incidence in the Centre region was lower than in some other regions of France and Europe, the clinical spectrum of the disseminated forms was similar.

**Conclusion.** – This cohort illustrates the diversity of clinical manifestations of Lyme borreliosis in hospitalized patients, particularly at disseminated and late stages as well as the complexity of its diagnosis and its epidemiological surveillance.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

**Keywords:** Lyme disease; Lyme neuroborreliosis; Lyme arthritis; *Borrelia burgdorferi*; French hospital discharge database

### Résumé

**Position du problème.** – Décrire la clinique et l'épidémiologie de la borréliose de Lyme chez l'adulte hospitalisé en Indre-et-Loire (Région Centre).

**Méthodes.** – Les patients étaient repérés par le résumé de séjour standardisé du Programme de médicalisation des systèmes d'information des hôpitaux publics du département d'Indre-et-Loire. Tous les patients adultes hospitalisés sur une période de huit ans (1999–2006) et qui avaient une borréliose de Lyme, au vu des critères diagnostiques européens recommandés, ont été inclus.

**Résultats.** – Le codage de la borréliose de Lyme avait une faible valeur prédictive positive (65 %). Quarante-sept patients adultes présentaient les 50 formes cliniques suivantes : érythème migrant ( $n = 5$ ), neuroborréliose ( $n = 32$ ), mono-arthrite de genou ( $n = 4$ ), acrodermatite chronique atrophiante ( $n = 3$ ), cardite ( $n = 2$ ), borréliose oculaire ( $n = 2$ ), divers ( $n = 2$ ). Parmi eux, trois présentaient une association de deux formes

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : s.baron@chu-tours.fr (S. Baron).

cliniques. Les méningoradiculites étaient le tableau neurologique le plus fréquent. Lors de l'atteinte d'une paire crânienne ( $n = 15$ ), celle de la septième paire était constante et majoritairement bilatérale. Les érythèmes migrants, majoritairement pris en charge en médecine de ville, étaient peu représentés dans notre série. Bien que l'incidence en Région Centre ait été moins élevée que dans d'autres régions de France et d'Europe, le spectre clinique des formes secondaires et tertiaires était comparable.

**Conclusion.** – Cette série illustre la diversité des manifestations cliniques chez les patients hospitalisés, en particulier pour les phases secondaires et tertiaires de la borréliose de Lyme. Elle souligne la complexité du diagnostic et de la surveillance épidémiologique de cette infection.  
© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Borréliose de Lyme ; Neuroborréliose de Lyme ; Arthrite de Lyme ; *Borrelia burgdorferi* ; Programme de médicalisation des systèmes d'information

## 1. Introduction

La borréliose de Lyme est une maladie infectieuse à expression systémique touchant la peau, le système nerveux, les articulations, le cœur et les yeux. Elle est causée par un spirochète du groupe *Borrelia burgdorferi sensu lato* et transmise à l'homme par la morsure de la tique *Ixodes ricinus* en Europe [1,2].

Ses manifestations cliniques sont polymorphes et diffèrent entre l'Europe et le continent nord-américain [3], la répartition des différentes formes cliniques pouvant être liée à la répartition hétérogène des espèces de *Borrelia burgdorferi* [4–6]. En France, l'étude de ces manifestations cliniques a été réalisée dans quelques régions [7–9] mais pas en Région Centre. Du fait des limites de la sérologie pour le diagnostic [10], le clinicien doit connaître les différents tableaux cliniques rencontrés dans sa région. Le but de notre étude, menée chez les patients adultes hospitalisés en Indre-et-Loire, a été triple :

- valider la base du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) comme outil de repérage des cas de borréliose de Lyme hospitalisés ;
- décrire les formes cliniques de borréliose de Lyme ;
- estimer l'incidence des cas hospitalisés en Indre-et-Loire.

## 2. Patients et méthodes

### 2.1. Population d'étude

Sur une période de huit ans, du 1<sup>er</sup> janvier 1999 au 31 décembre 2006, les adultes âgés de plus de 15 ans hospitalisés pour borréliose de Lyme, ont été repérés par la présence d'un code A69.2 « maladie de Lyme » et/ou M01.2 « arthrite au cours de la maladie de Lyme », utilisé en diagnostic principal, associé, ou relié dans le résumé de séjour hospitalier. La recherche a été effectuée sur les bases médico-administratives du PMSI des quatre hôpitaux publics du département d'Indre-et-Loire. Le dossier médical complet de chacun des patients a été examiné.

### 2.2. Critères d'inclusion

Le diagnostic a été confirmé ou infirmé pour chaque forme clinique en accord avec les critères définis par les experts européens [11,12] et la conférence de consensus française [13]. Dans tous les cas, les diagnostics différentiels étaient exclus et

la borréliose ne devait pas avoir été infirmée au cours du suivi, au profit d'une autre pathologie. À la phase primaire, représentée par l'érythème migrant, le diagnostic était purement clinique. Aux phases secondaires et tertiaires, le tableau clinique et les résultats sérologiques étaient considérés. Différents niveaux de certitude (formes « certaines, probables, possibles ») ont été définis, en particulier pour les neuroborrélioses [14,15] (Tableau 1).

### 2.3. Sérologies

Les anticorps dirigés contre *Borrelia burgdorferi* étaient détectés par technique immuno-enzymatique. Un TPHA-VDRL était réalisé pour tous les prélèvements positifs, sauf un. Les prélèvements positifs ou à la limite du seuil de positivité étaient envoyés à deux laboratoires spécialisés (Pasteur-Cerba ou Claude Levy) pour réalisation d'un Western Blot.

#### 2.3.1. Sérodiagnostic dans le liquide cébrospinal (LCS).

La synthèse intrathécale d'anticorps anti-*Borrelia burgdorferi* était évaluée en calculant l'index d'anticorps (AI) anti-*Borrelia burgdorferi* avec le quotient d'albumine  $Q_{Alb} = \text{albuminorachie} / \text{albuminémie}$ . L'AI était défini par :  $AI = (DO_{LCS} \times \text{facteur de dilution [LCS]} / DO_{\text{sérum}} \times \text{facteur de dilution [sérum]}) / Q_{Alb}$ , où  $DO_{LCS}$  et  $DO_{\text{sérum}}$  représentent les densités optiques en Elisa du LCS et du sérum. Une synthèse intrathécale d'anticorps était considérée positive lorsque l'AI était supérieur à 2 [18,19]. Chez les patients n'ayant pas eu initialement ces dosages, les prélèvements ont été réexaminés a posteriori pour dosages d'albuminémie et d'albuminorachie.

#### 2.3.2. Polymerase Chain Reaction (PCR)

Chez deux patients, une PCR était réalisée sur le liquide synovial par nested-PCR ciblant l'espace intergénique 5S-23S (Laboratoire Pasteur-Cerba).

### 2.4. Calculs d'incidence

L'incidence de la borréliose de Lyme hospitalisée a été estimée pour la population adulte d'Indre-et-Loire âgée de plus de 19 ans. Les données annuelles de population étaient celles de l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee) de 1999 à 2005 (pour 2006, le chiffre de 2005 était utilisé). Les définitions des communes urbaines et rurales étaient celles de l'Insee et les proportions d'habitants en communes urbaines et rurales pour l'Indre-et-Loire provenaient

Tableau 1

Critères diagnostiques des formes secondaires (II) et tertiaires (III) de borréliose de Lyme et répartition des 50 formes cliniques chez 47 patients adultes hospitalisés en Indre-et-Loire (1999–2006).

Neuroborrélioses précoces (II)	
Certaines ( $n = 8$ )	Syndrome neurologique, pléiocytose lymphocytaire dans le LCS et synthèse intrathécale d'anticorps anti- <i>Borrelia burgdorferi</i>
Probables ( $n = 18$ )	Méningoradiculite spinale et/ou crânienne avec ou sans atteinte centrale, pléiocytose lymphocytaire dans le LCS et : Sérologie positive dans le LCS ou Séroconversion dans le sérum ou Notion d'érythème migrant, de morsure de tique en période d'activité du vecteur et sérologie positive dans le sérum (si non réalisée dans le LCS) Méningoradiculite spinale et crânienne, pléiocytose lymphocytaire, notion de morsure de tique et d'érythème migrant en période d'activité du vecteur, évolution < à 6 semaines (sérologie négative) Radiculite spinale ou crânienne (LCS non analysé) et érythème migrant présent simultanément, évolution < à 6 semaines (sérologie négative)
Possibles ( $n = 4$ )	Radiculite spinale et/ou crânienne (LCS non analysé), notion d'érythème migrant et/ou de morsure de tique, en saison d'activité du vecteur et sérologie positive dans le sérum Polyradiculonévrite aiguë, pléiocytose lymphocytaire, et sérologie positive dans le sérum (sérologie non réalisée dans le LCS)
Neuroborrélioses tardives (III)	
Certaines ( $n = 1$ )	Syndrome neurologique et synthèse intrathécale d'anticorps anti- <i>Borrelia burgdorferi</i>
Probables ( $n = 1$ )	Polyneuropathie d'évolution subaiguë ou chronique, sérologie positive dans le sérum et régression après antibiothérapie
Arthrites (II ou III)	
Certaines ( $n = 3$ )	Mono- ou oligo-arthrite et sérologie positive à un titre élevé (II ou III)
Probable ( $n = 1$ )	Monoarthrite de genou après morsure de tique en période d'activité du vecteur, évolution < à 6 semaines en cas de sérologie négative (II)
Acrodermatites chroniques atrophiantes (III)	
Certaines ( $n = 3$ )	Lésions cutanées érythémateuses, histologie cutanée compatible et sérologie positive à un titre élevé
Cardites (II)	
Certaine ( $n = 1$ )	BAV du 2° ou 3° degré après morsure de tique en période d'activité du vecteur, sérologie positive et régression sous antibiothérapie
Probable ( $n = 1$ )	BAV du 2° ou 3° degré et sérologie positive et régression sous antibiothérapie
Borrélioses oculaires (II)	
Probables ( $n = 2$ )	Atteinte ophtalmologique décrite dans la littérature [16,17] et : Séroconversion ou Sérologie positive à un titre élevé et synthèse intrathécale d'anticorps anti- <i>Borrelia burgdorferi</i>
Divers (III)	
Probables ( $n = 2$ )	Pseudolymphome B chronique, sérologie positive à un titre élevé et régression sous antibiothérapie Polyarthromyalgies diffuses avec un antécédent de borréliose de Lyme correctement traitée et sérologie positive (syndrome Post-Lyme [14])

Pour toutes les formes cliniques : exclusion des diagnostics différentiels.

BAV : bloc atrioventriculaire.

du recensement de 1999. Les proportions étaient comparées par le test du Chi 2 ou le test exact de Fischer si la taille des échantillons le nécessitait. La distribution annuelle du nombre de cas a été assimilée à une loi de Poisson.

### 3. Résultats

Parmi les 69 patients repérés par le PMSI sur la période 1999–2006, 45 soit 65 %, présentaient une borréliose de Lyme répondant aux critères diagnostiques.

Ces patients étaient hospitalisés dans 14 services de neuf spécialités : médecine, neurologie, rhumatologie, dermatologie, cardiologie, ophtalmologie, ORL, neurochirurgie et réanimation médicale.

Parmi les 24 patients ne répondant pas aux critères diagnostiques :

- sept ont eu un autre diagnostic porté au cours du suivi : mycosis fongicoïde, myélite virale à CMV, méningo-encépha-

lite virale, myélite ischémique, sclérose latérale amyotrophique, troubles de la marche, fièvre avec syndrome inflammatoire biologique inexpliqués ;

- deux présentaient une pathologie insuffisamment étayée, au vu de la définition de cas : pleuropéricardite, arthrite de genou ;
- 15 correspondaient à des erreurs de codage : antécédent de borréliose de Lyme ou autre pathologie.

L'étude n'a pas été conçue pour mesurer la sensibilité du PMSI. Toutefois, deux cliniciens ont spontanément signalé deux autres patients non codés dans le PMSI. Il a semblé utile de les inclure dans la description clinique. Au total, 47 patients adultes (25 hommes et 22 femmes) étaient inclus.

#### 3.1. Données épidémiologiques

La moyenne d'âge des patients était de 54 ans (extrêmes 24–81 ans) et 35 (74 %) étaient atteints entre 40 et 69 ans. La répartition entre hommes et femmes ne variait pas selon l'âge et

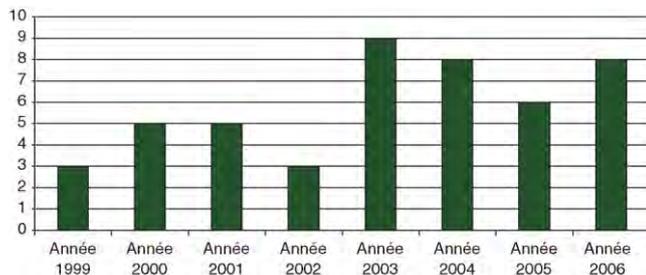


Fig. 1. Répartition annuelle des 47 patients adultes hospitalisés avec une borreliose de Lyme en Indre-et-Loire (1999–2006).

les années. Trente patients résidaient en Indre-et-Loire, dix dans le département contigu du Loir-et-Cher, et sept dans d'autres départements. Parmi les patients d'Indre-et-Loire, 21 (70 %) résidaient dans une commune urbaine et neuf (30 %) dans une commune rurale. L'incidence de la borreliose de Lyme hospitalisée en Indre-et-Loire était de 0,9/100 000 pour la population adulte d'Indre-et-Loire. Elle était de 0,8/100 000 pour la population adulte résidant en commune urbaine et de 1,1/100 000 pour celle résidant en commune rurale. On observait entre trois et cinq cas annuels jusqu'en 2002 et entre six et neuf cas annuels à partir de 2003 (Fig. 1). La survenue d'un cas était un événement rare dont la distribution a suivi une loi de Poisson : compte tenu de la période de référence (1999–2002, en moyenne quatre cas annuels), la probabilité d'observer huit cas annuels (moyenne 2003–2006) était de 0,05 soit une différence entre les deux périodes à la limite de la significativité.

L'exposition au biotope du vecteur était précisée chez 37 (79 %) patients : 29 pratiquaient des loisirs forestiers, sept étaient exposés professionnellement, dont trois agriculteurs. Le souvenir d'une morsure de tique ou d'insecte avant le début des symptômes était retrouvé chez 20 (43 %) patients.

### 3.2. Données cliniques

Parmi les 47 patients, trois présentaient deux formes cliniques associées. Ainsi, 50 formes cliniques ont été observées, se répartissant entre les trois phases de l'infection :

- phase primaire, représentée par l'érythème migrant ( $n = 5$ ) ; ces patients étaient hospitalisés pour des signes généraux et/ou locaux marqués ayant fait suspecter un sepsis ;

- phase secondaire, comprenant neuroborrélioses précoces ( $n = 30$ ), cardites de Lyme ( $n = 2$ ), borrelioses oculaires ( $n = 2$ ), arthrite précoce ( $n = 1$ ), aucun patient n'avait de lymphocytome borrélien ;
- phase tertiaire, comprenant arthrites tardives ( $n = 3$ ), acrodermatites chroniques atrophiantes ( $n = 3$ ), neuroborrélioses tardives ( $n = 2$ ), manifestations diverses (pseudolymphome B cutané chronique et syndrome post-Lyme,  $n = 2$ ).

Trois patients avaient deux atteintes simultanées : une arthrite plus une acrodermatite chronique atrophiante ( $n = 2$ ), un érythème migrant plus une neuroborréliose.

Selon la définition de cas, le diagnostic était *certain* pour 21 formes cliniques (42 %), « probable » pour 25 (50 %) et « possible » pour quatre (8 %, toutes des neuroborrélioses précoces).

Les symptômes ont débuté entre mai et octobre pour 76 % des cas (Fig. 2). La notion d'un érythème migrant précédant une forme secondaire ou tertiaire était retrouvée chez 12 patients (28 %). Une asthénie était présente chez 13 patients (28 %), des arthralgies chez dix (21 %), des myalgies chez neuf (19 %), une perte de poids chez huit (17 %), des céphalées chez sept (15 %) et une fièvre chez six (13 %) patients.

#### 3.2.1. Érythème migrant ( $n = 5$ )

Il était isolé quatre fois et associé à une neuroborréliose une fois (phase primo-secondaire).

#### 3.2.2. Neuroborréliose ( $n = 32$ )

Trente patients présentaient une forme secondaire et deux une forme tertiaire (polyneuropathie d'évolution subaiguë) (Tableau 2). Les méningoradiculites avec atteinte d'une racine spinale et/ou localisation crânienne étaient la manifestation neurologique la plus fréquemment observée. Les racines spinales atteintes ( $n = 20$ ) étaient : lombosacrées ( $n = 13$ ), cervicales ( $n = 5$ ), thoraciques ( $n = 2$ ). Une ou plusieurs paires crâniennes étaient atteintes chez 15 patients : la septième paire était constamment atteinte, et de manière bilatérale chez 8/15 patients. Quatre patients présentaient une atteinte centrale encéphalique ( $n = 2$ ) ou médullaire ( $n = 2$ ), toujours associée à une méningoradiculite spinale et/ou crânienne. Une patiente présentait une méningite lymphocytaire isolée, révélée par des dorsalgies inflammatoires.

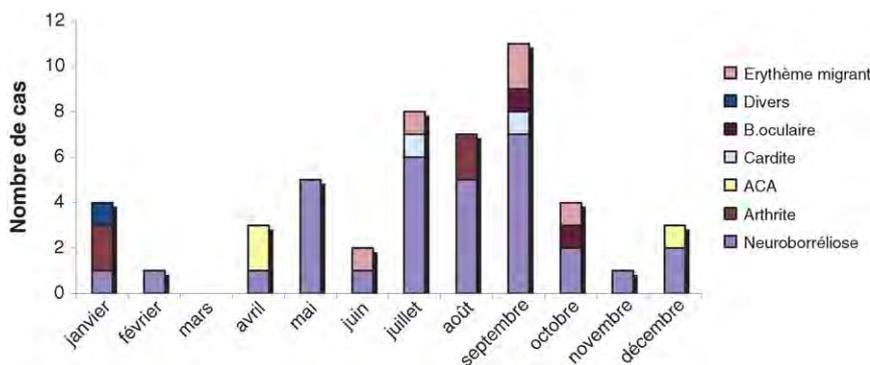


Fig. 2. Mois de début des symptômes pour 49 formes cliniques de borreliose de Lyme (46 patients).

Tableau 2

Description des manifestations cliniques observées chez 32 patients adultes ayant eu une neuroborréliose, hospitalisés en Indre-et-Loire entre 1999 et 2006.

Neuroborrélioses	<i>n</i> = 32
Méningoradiculites	<i>n</i> = 20
Méningoradiculite spinale et crânienne ( <i>n</i> = 5) dont :	
MI et PFP unilatérale ( <i>n</i> = 2)	
MS et PFP unilatérale ( <i>n</i> = 2) ou bilatérale ( <i>n</i> = 1)	
Méningoradiculite spinale ( <i>n</i> = 8) dont :	
MI ( <i>n</i> = 6, dont atteinte bilatérale <i>n</i> = 4 et unilatérale <i>n</i> = 2)	
MS ( <i>n</i> = 1) ; abdominale (racine T11, <i>n</i> = 1)	
Méningoradiculite crânienne ( <i>n</i> = 7) dont :	
PFP bilatérale ( <i>n</i> = 5)	
PFP unilatérale ( <i>n</i> = 2)	
Atteintes centrales associées à une méningoradiculite	<i>n</i> = 4
Méningo-myéloradiculite spinale ( <i>n</i> = 2) ;	
leucoencéphalopathie postérieure et méningoradiculite spinale et crânienne (PFP bilatérale, <i>n</i> = 1)	
Syndrome cérébelleux et méningopolyradiculite crânienne (PFP bilatérale, VI, <i>n</i> = 1)	
Radiculites (en l'absence d'analyse du LCS)	<i>n</i> = 4
Radiculite spinale (MI, <i>n</i> = 3)	
Radiculite spinale et crânienne (MS et PFP unilatérale, <i>n</i> = 1)	
Méningite lymphocytaire isolée – dorsalgies inflammatoires	<i>n</i> = 1
Polyradiculonévrite aiguë	<i>n</i> = 1
Polyneuropathies chroniques (formes tertiaires)	<i>n</i> = 2
Polyneuropathie à prédominance axonale sensitivo-motrice ( <i>n</i> = 1)	
Polyneuropathie démyélinisante sensitivo-motrice ( <i>n</i> = 1)	

MI : atteinte radiculaire au(x) membre(s) inférieur(s) ; MS : atteinte radiculaire au membre supérieur ; PFP : paralysie faciale périphérique ; LCS : liquide cébrospinal.

Les douleurs étaient la caractéristique sémiologique la plus fréquente, présentes chez 28 patients.

Le LCS (obtenu pour 28 patients) montrait une méningite lymphocytaire chez 26 patients : leucocytose moyenne de 196 par millimètre cube (10–1110), lymphocytose moyenne de 93 % (70 à 100 %), hyperprotéinorachie moyenne de 1,90 (0,58–7) g/L.

Une IRM cérébrale et/ou médullaire pratiquée chez sept patients était trois fois anormale : prise de contraste bilatérale des troisième et cinquième paires crâniennes après injection ; prise de contraste nodulaire des leptoméniges du cône terminal médullaire après injection ; leucopathie postérieure périventriculaire.

### 3.2.3. Arthrite (*n* = 4)

Il s'agissait de quatre monoarthrites de genou, douloureuses trois fois. Pour trois patients, l'arthrite était tardive et associée à une acrodermatite chronique atrophiante pour deux d'entre eux. Pour un patient, l'arthrite était survenue 15 jours après une morsure de tique (forme secondaire). Le liquide synovial analysé chez trois patients montrait en moyenne 8300 (2200–12 000) leucocytes par millimètre cube et une concentration moyenne de 45 (35–54) g/L de protéines.

### 3.2.4. Acrodermatite chronique atrophiante (*n* = 3)

Les lésions siègeaient toujours aux membres inférieurs, bilatérales chez deux patients. Au moment du diagnostic, la

durée d'évolution était en moyenne de cinq mois (deux à huit mois). L'histologie cutanée montrait dans les trois cas un infiltrat lymphoplasmocytaire diffus du derme superficiel et profond.

### 3.2.5. Cardite (*n* = 2)

Un patient présentait un bloc atrio-ventriculaire (BAV) symptomatique du troisième degré. L'autre patient présentait un BAV symptomatique du deuxième degré de type Mobitz II de type 2/1 (en alternance avec un BAV complet au Holter). Les 36 autres patients chez qui un ECG systématique avait été réalisé ne présentaient pas de BAV.

### 3.2.6. Borrélie oculaire (*n* = 2)

Les deux patientes présentaient une atteinte unilatérale du segment postérieur de l'œil : chorioretinite en foyer (toxoplasmose exclue après analyse sérologique et moléculaire par PCR de l'humeur aqueuse), vascularite rétinienne occlusive.

### 3.2.7. Divers (*n* = 2)

Un patient présentait un pseudolymphome B cutané chronique, qui évoluait depuis 24 mois. Une patiente présentait des arthralgies et des myalgies diffuses, de rythme mixte, sans arthrite. Elle avait présenté trois et six ans auparavant deux érythèmes migrants correctement traités. Le LCS était normal et la biopsie musculaire ne montrait pas de lésion significative (syndrome post-Lyme).

## 3.3. Données sérologiques

La sérologie Elisa était positive dans le sérum et/ou le LCS chez 41 patients, dont trois avec sérologies négatives lors du premier dosage puis secondairement positives. Le Western-Blot était réalisé chez 32 d'entre eux et montrait un profil positif ou incomplet 30 fois. Quatre des cinq patients avec érythème migrant étaient séronégatifs.

Pour les neuroborrélioses, la sérologie Elisa était positive dans le sérum et/ou dans le LCS chez 30/32 patients (sérum : 25/32, LCS : 21/22), dont deux après séroconversion. Un Western-Blot était réalisé chez 24/30 patients et montrait un profil positif ou incomplet chez 22/24 patients. Parmi les 21 patients avec une sérologie positive dans le LCS, une synthèse intrathécale d'anticorps anti-*Borrelia burgdorferi* était recherchée 12 fois et démontrée neuf fois : cinq sérologies positives dans le LCS et négatives dans le sérum, quatre avec AI anti-*Borrelia burgdorferi* supérieur à 2. Pour les arthrites et formes dermatologiques tardives, les sérologies étaient positives sauf pour un patient (arthrite de la phase secondaire, vue précocement). En Elisa, les densités optiques étaient élevées et les Western-Blot montraient un nombre élevé de bandes en IgG. Une synthèse intrathécale d'anticorps anti-*Borrelia burgdorferi* était démontrée chez un patient avec une acrodermatite chronique atrophiante. Les deux patients qui présentaient une cardite avaient une sérologie positive dans le sérum, et pour l'un également dans le LCS. Les sérologies des patientes ayant présenté une borrélie oculaire montraient une séroconversion dans un cas (choriorétinite focale) ; dans l'autre,

la densité optique en Elisa et le nombre de bandes en Western-blot étaient élevés dans le sérum, et une synthèse intrathécale spécifique d'anticorps anti-*Borrelia burgdorferi* était démontrée (vascularite rétinienne).

### 3.3.1. PCR

Une PCR sur le liquide synovial était réalisée chez deux patients, positive pour l'un à *Borrelia garinii*, et ininterprétable pour l'autre en raison d'inhibiteurs de la PCR.

### 3.4. Traitement

Tous les patients ont été traités par antibiothérapie, par doxycycline, amoxicilline et/ou ceftriaxone, selon la forme clinique. Les durées de traitement étaient de dix à 21 jours pour les érythèmes migrants, 15 à 28 jours pour les neuroborrélioses, les arthrites, et les acrodermatites chroniques atrophiantes, 15 et 21 jours pour les cardites, 21 jours pour les borrélioses oculaires, cinq semaines pour le pseudolymphome. L'évolution a été favorable (guérison ou amélioration) chez les 30 patients suivis.

## 4. Discussion

La recherche des cas via le PMSI limite la population d'étude aux seuls patients hospitalisés, et notre étude a porté sur un effectif réduit, avec les limites que cela comporte. La valeur prédictive positive du codage PMSI n'était que de 65 %. Comme prévisible, pour une pathologie rare et polymorphe, au diagnostic difficile, un retour au dossier complet est donc indispensable pour toute étude épidémiologique de la borréliose de Lyme via le PMSI. La sensibilité du PMSI n'a pas fait l'objet d'une mesure fiable, l'ensemble de tous les cliniciens susceptibles de prendre en charge une maladie de Lyme au cours des huit années de l'étude n'ayant pu être interrogés. Une source de données complémentaire était le laboratoire du CHRU. Une interrogation a été faite uniquement pour l'année 2006 : 25 sérologies étaient positives en Elisa pour des patients non sélectionnés dans le PMSI, mais après lecture des courriers de sortie, aucun cas supplémentaire de borréliose de Lyme n'a été détecté. Par ailleurs, pour détecter d'autres éventuels faux négatifs du PMSI, il aurait fallu revoir les dossiers des 787 patients avec sérologies négatives prescrites en 2006 avec une faible probabilité d'y trouver des cas.

Les formes cliniques observées dans cette série d'adultes hospitalisés illustrent la richesse de l'expression clinique aux stades secondaires et tertiaires de la maladie. La présentation était majoritairement neurologique, mais les autres manifestations ont été observées. Toutefois, peu d'érythèmes migrants ont été observés dans notre série, ces patients étant majoritairement pris en charge en médecine de ville. Cela était confirmé par les données de surveillance des médecins généralistes du Réseau Sentinelle (mai 1999–avril 2000) [20], où l'érythème migrant représentait jusqu'à 90 % de l'ensemble des formes cliniques.

Le diagnostic de borréliose de Lyme était fait en accord avec les critères européens publiés [11,12] et la conférence de consensus française [13]. Différents niveaux de certitude ont été

définis afin d'inclure des patients ne remplissant pas strictement les critères d'un diagnostic « certain ». L'inclusion de cas « probables et possibles » a permis de constituer une série proche de la réalité rencontrée par le clinicien hospitalier. Dans tous les cas, la démarche diagnostique a nécessité une confrontation du tableau clinique avec l'interprétation critique des résultats sérologiques.

L'incidence de la borréliose de Lyme hospitalisée en Indre-et-Loire était faible en comparaison avec celle de la borréliose de Lyme vue en soins primaires : incidence estimée en Région Centre entre 11 et 20/100 000 par le réseau Sentinelle (1999–2000) [20]. Les patients hospitalisés représenteraient ainsi moins de 10 % de l'ensemble des patients avec une borréliose de Lyme en soins primaires. L'incidence en Indre-et-Loire était largement inférieure à celle estimée en Alsace en soins primaires (incluant cependant également les cas diagnostiqués par les spécialistes volontaires, dont hospitaliers) : 86/100 000 en 1999–2000 [20] et 180/100 000 en 2001–2003 [21].

Le début préférentiel des symptômes entre mai et octobre suit l'activité des tiques *I. ricinus* [22]. La répartition annuelle des cas de cette courte série peut suggérer une augmentation des contacts hommes-tiques [23], par augmentation de la densité des tiques après l'année 2003, exceptionnellement chaude en France, mais un meilleur diagnostic de l'infection ne peut être exclu. La notion d'une morsure de tique à l'anamnèse était de 46 à 70 % pour l'ensemble des formes cliniques de borréliose de Lyme dans les séries françaises [7–9,20]. Le souvenir d'une morsure de tiques était plus fréquent dans l'érythème migrant, de 73 à 83 % [8,9,24]. Ainsi, la faible fréquence de morsures de tiques signalées s'expliquait par la faible proportion d'érythèmes migrants de notre étude. Au cours des neuroborrélioses, un érythème migrant antérieur était retrouvé moins d'une fois sur deux dans des séries européennes publiées [8,25–27], comme dans notre étude. La fréquence des signes non spécifiques (asthénie et fièvre), toutes formes cliniques confondues, était comparable avec l'étude alsacienne [7].

La répartition des formes secondaires et tertiaires a été comparée à celle de deux autres séries françaises [7,8] à recrutement hospitalier incluant patients hospitalisés et consultants externes (Fig. 3). La proportion de patients ayant une neuroborréliose n'y était pas significativement différente. La forte proportion de neuroborrélioses ne s'explique pas seulement par le recrutement hospitalier. En effet, la prédominance des neuroborrélioses est également retrouvée en soins primaires en Europe [20,28] à la différence des États-Unis où les arthrites prédominent [1,2]. Cette donnée serait liée à la présence en Europe de l'espèce génomique *Borrelia garinii*, dont le neurotropisme est supposé car elle prédomine parmi les espèces isolées en culture chez les patients atteints de neuroborréliose [4–6]. Des variations géographiques sont possibles, ainsi le réseau de surveillance alsacien en soins primaires observait plus d'arthrites que de neuroborrélioses en Alsace en 2001–2003 [21]. Cependant, le fait d'observer une proportion plus importante d'arthrites était dû au choix de ne garder dans l'étude que les cas certains, ce qui excluait beaucoup de neuroborrélioses pour lesquelles une ponction lombaire n'avait pas été pratiquée. Les neuroborrélioses se manifestent principalement sous forme de

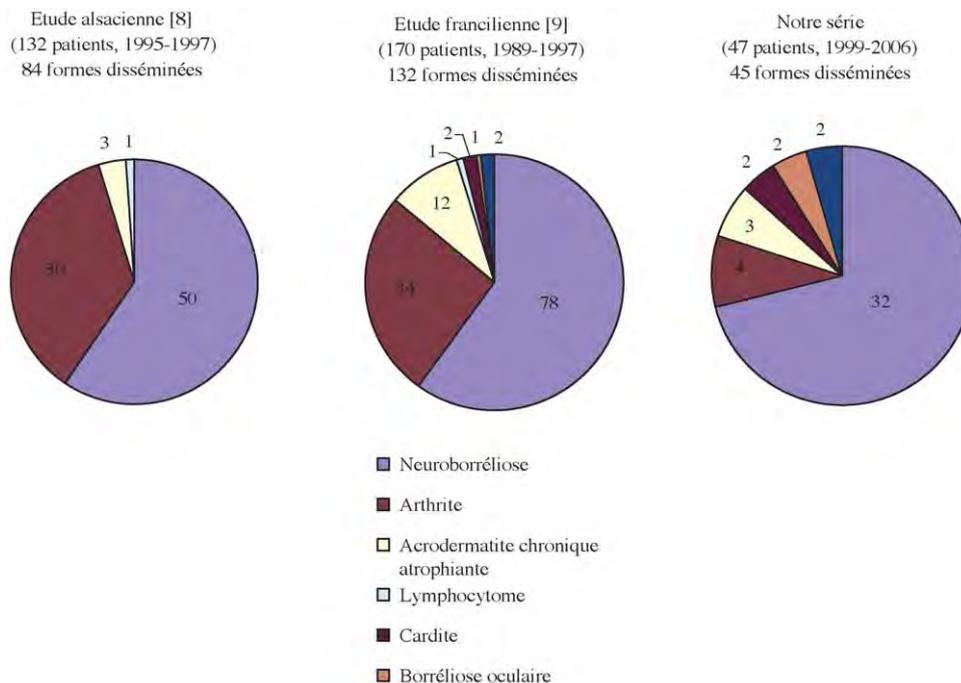


Fig. 3. Proportion de formes secondaires et tertiaires de borréliose de Lyme (après exclusion des érythèmes migrants). Comparaison avec deux séries françaises.

méningoradiculites [14,15,25–27,29,30], manifestation aiguë survenant précocement. Les méningoradiculites spinales et/ou crâniennes étaient moins fréquentes dans notre série que dans les grandes séries européennes [26,27]. Les caractéristiques sémiologiques de l'atteinte des racines spinales, notamment la douleur, étaient similaires à celles de la littérature [15,26,27,30]. Une méningite sans radiculite se manifestant par des rachialgies inflammatoires est une manifestation parfois décrite [31,32]. La fréquence et la description qualitative de l'atteinte des nerfs crâniens ont été comparées à celles de séries européennes (Tableau 3). Les diplégies faciales n'étaient pas significativement plus fréquentes dans notre étude (sauf avec la série alsacienne  $p = 0,04$  [25]). En Europe, l'atteinte d'une racine spinale est plus fréquente que l'atteinte d'un nerf crânien. Le ratio était de 1,3 dans notre étude et dans deux séries françaises [25,33], 1,5 dans la série danoise [27] et 1,7 dans la série allemande [26]. Ce ratio semble inversé aux Etats-Unis, où l'atteinte crânienne est plus fréquente que l'atteinte d'une racine spinale [34]. Pour le diagnostic des neuroborrélioses, une synthèse intrathécale d'anticorps anti-*Borrelia* a été recherchée a

posteriori. Cette recherche rétrospective n'a pu être effectuée que pour la moitié de ces patients et parmi eux, certains présentaient un index négatif, ce qui était compatible avec la sensibilité à 75 % de cet index [35]. Cette recherche doit néanmoins être réalisée du fait de sa très bonne spécificité pour le diagnostic de neuroborréliose (97 %, [35]). La description des arthrites dans notre série était similaire à celle des séries européennes : monoarthrite dans 71–88 % des cas [7,8,36], atteinte du genou le plus souvent, jusqu'à 95 % des cas [8,36,37]. Les acrodermatites chroniques atrophiantes siègent préférentiellement au membre inférieur [38,39] et sont parfois d'évolution plus longue que dans notre série [39]. Les manifestations cardiaques sont principalement des BAV transitoires de degré fluctuant, du deuxième et/ou du troisième degré [40]. Les atteintes ophtalmologiques ou borréliose oculaire de Lyme [16] semblent très rares. Aucune n'est spécifique et la démonstration de l'étiologie borrelienne est difficile : recherche d'autres signes de dissémination et exclusion soigneuse des diagnostics différentiels [1]. Des atteintes très variées, touchant les segments antérieurs et/ou postérieurs de l'œil et ses trois tuniques, ont été rattachées à une borréliose de

Tableau 3

Neuroborrélioses dans les séries neurologiques européennes : fréquence en pourcentage d'atteinte des racines spinales, des nerfs crâniens. Fréquence de l'atteinte de la septième paire crânienne.

	Allemagne (n = 330) 1979–1994 [26] %	Danemark (n = 187) 1985–1990 [27] %	France (Alsace) (n = 147) [25] %	France (Bordeaux) (n = 25) 1986–1993 [33] %	Notre série (n = 32) 1999–2006 %
Atteinte d'une racine spinale	73	86	35	64	63
Atteinte d'un nerf crânien	44 (146)	56 (104)	27 (40)	48 (12)	47 (15)
Atteinte du VII parmi les atteintes des nerfs crâniens	80 (116)	91 (95)	70 (28)	92 (11)	100 (15)
Diplégie faciale parmi les atteintes du VII	37 (43)	32 (30)	21 (6)	27 (3)	53 (8)

Atteinte des racines spinales et crâniennes = méningoradiculites spinales et/ou crâniennes, pouvant être associées à une atteinte centrale.

Lyme [17]. Les deux manifestations ophtalmologiques de notre série correspondaient aux atteintes les plus fréquemment décrites dans la littérature.

L'association d'un érythème migrant et d'une forme secondaire est à différencier de l'association entre deux formes secondaires ou tertiaires. Dans l'étude francilienne de 170 patients [8], cette dernière association n'a été observée qu'une fois. Pourtant, lorsqu'elle est présente, elle illustre l'unicité de l'infection malgré l'atteinte de différents organes : ainsi, l'association d'une monoarthrite du genou et d'une acrodermatite chronique atrophiant, observée deux fois dans notre série, était présente chez 11 % des patients d'une série allemande [37] et 20 % des patients en Suède [39].

## 5. Conclusion

Cette série de patients adultes hospitalisés en Indre-et-Loire fournit une présentation relativement complète du spectre clinique de l'infection, en particulier pour les formes secondaires et tertiaires. Malgré son caractère polymorphe, son expression semble relativement stéréotypée en Europe : pour chaque organe atteint, des manifestations caractéristiques ont été reconnues, dont les fréquences ne diffèrent pas dans le département d'Indre-et-Loire (région Centre). La connaissance de ces manifestations est indispensable au diagnostic, qui implique une démarche anamnétique et clinique (suffisante pour l'érythème migrant), à confronter à la sérologie pour les formes secondaires et tertiaires [13].

La surveillance épidémiologique de la borréliose de Lyme nécessite des études en soins primaires (médecins généralistes, dermatologues) où sont observés la majorité des érythèmes migrants, complétée par des études hospitalières pour les formes secondaires et tertiaires. Dans ce cas, la surveillance ne peut s'appuyer sur les données du PMSI, sans validation préalable, au risque de surestimer l'incidence. Ces études ponctuelles répétées, en milieu hospitalier comme en population générale, permettraient de suivre d'éventuelles modifications cliniques et épidémiologiques liées aux caractéristiques des vecteurs, des germes, potentiellement influencées par les modifications climatiques et écologiques.

## Conflit d'intérêt

Le Dr Sabine Baron certifie sur l'honneur qu'aucun des auteurs n'est en conflit d'intérêt concernant la publication de cet article.

## Remerciements

Remerciements aux départements d'information médicale des centres hospitaliers d'Amboise, Loches et Chinon.

## Références

- [1] Stanek G, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet* 2003;362:1639–47.
- [2] Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med* 2001;345:115–25.
- [3] Nadelman RB, Wormser GP. Lyme borreliosis. *Lancet* 1998;352:557–65.
- [4] Van Dam AP, Kuiper H, Vos K, Widjokokusumo A, de Jongh BM, Spanjaard L, et al. Different genospecies of *Borrelia burgdorferi* are associated with distinct clinical manifestations of Lyme borreliosis. *Clin Infect Dis* 1993;17:708–17.
- [5] Strle F, Ruzic-Sabljić E, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Maraspin V. Comparison of findings for patients with *Borrelia garinii* and *Borrelia afzelii* isolated from cerebrospinal fluid. *Clin Infect Dis* 2006;43:704–10.
- [6] Hubalek Z, Halouzka J. Distribution of *Borrelia burgdorferi* sensu lato genomic groups in Europe, a review. *Eur J Epidemiol* 1997;13:951–7.
- [7] Lipsker D, Hansmann Y, Limbach FX, Clerc C, Tranchant C, Grunenberg F, et al. Disease expression of Lyme borreliosis in northeastern France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:225–30.
- [8] Dhôte R, Basse-Guérineau AL, Beaumesnil V, Christoforov B, Assous MV. Full spectrum of clinical, serological, and epidemiological features of complicated forms of Lyme borreliosis in the Paris, France, area. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:809–15.
- [9] Christiann F, Rayet P, Patey O, Lafaix C. Epidemiology of Lyme disease in France: Lyme borreliosis in the region of Berry sud: a six year retrospective. *Eur J Epidemiol* 1996;12:479–83.
- [10] Hansmann Y, Jaulhac B, Lipsker D, Christmann D. Le problème du diagnostic de la borréliose de Lyme. Place de la clinique et des examens complémentaires. *Med Mal Infect* 2004;34(Suppl 1):S88–91.
- [11] Stanek G, O'Connell S, Cimmino M, Aberer E, Kristoferitsch W, Granstrom M, et al. European Union concerted action on risk assessment in Lyme borreliosis: clinical case definitions for Lyme borreliosis. *Wien Klin Wochenschr* 1996;108:741–7.
- [12] Brouqui P, Bacellar F, Baranton G, Birtles RJ, Bjoersdorff A, Blanco JR, et al. Guidelines for the diagnosis of tick-borne bacterial diseases in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:1108–32.
- [13] Société de pathologie infectieuse de langue française. Borréliose de Lyme : démarches diagnostiques, thérapeutiques et préventives. *Med Mal Infect* 2007;37(Suppl. 3):S153–74.
- [14] Pfister HW, Rupprecht TA. Clinical aspects of neuroborreliosis and post-Lyme disease syndrome in adult patients. *Int J Med Microbiol* 2006;296(Suppl. 1):11–6.
- [15] Kaiser R. Neuroborreliosis. *J Neurol* 1998;245:247–55.
- [16] Mikkilä HO, Seppälä IJ, Viljanen MK, Peltomaa MP, Karma A. The expanding clinical spectrum of ocular Lyme borreliosis. *Ophthalmology* 2000;107:581–7.
- [17] Schonherr U, Strle F. Ocular Manifestations. In: Weber K, Burgdorfer W, editors. *Aspects of Lyme borreliosis*. Berlin; New-York: Springer-Verlag; 1993. p. 248–58.
- [18] Stiernstedt GT, Granstrom M, Hederstedt B, Skoldenberg B. Diagnosis of spirochetal meningitis by enzyme-linked immunosorbent assay and indirect immunofluorescence assay in serum and cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol* 1985;21:819–25.
- [19] Kaiser R, Lucking CH. Intrathecal synthesis of specific antibodies in neuroborreliosis. Comparison of different ELISA techniques and calculation methods. *J Neurol Sci* 1993;118:64–72.
- [20] Letrilliart L, Ragon B, Hanslik T, Flahault A. Lyme disease in France: a primary care-based prospective study. *Epidemiol Infect* 2005;133:935–42.
- [21] Schmitt M, Encrenaz M, Chubilleau C, Verrier A. Données épidémiologiques sur la maladie de Lyme en Alsace, Limousin et Rhône-Alpes. *Bull Epid Hebdo* 2006;27–28:202–3.
- [22] Gilot B, Pérez-Eid C. Bio-écologie des tiques induisant les pathologies les plus importantes en France. *Med Mal Infect* 1998;28(N° spécial):325–34.
- [23] Süss J, Klaus C, Gerstengarbe FW, Werner PC. What makes ticks tick? Climate change, ticks, and tick-borne diseases. *J Travel Med* 2008;15:39–45.
- [24] Strle F, Videcnik J, Zorman P, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Maraspin V. Clinical and epidemiological findings for patients with erythema migrans. Comparison of cohorts from the years 1993 and 2000. *Wien Klin Wochenschr* 2002;114:493–7.
- [25] Christmann D, Hansmann Y. Aspects cliniques des manifestations neurologiques au cours de la borréliose de Lyme. *Med Mal Infect* 1998;28(N° spécial):354–8.

- [26] Oschmann P, Dorndorf W, Hornig C, Schafer C, Wellensiek HJ, Pflughaupt KW. Stages and syndromes of neuroborreliosis. *J Neurol* 1998;245:262–72.
- [27] 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;115:399–423.
- [28] Berglund J, Eitrem R, Ornstein K, Lindberg A, Ringer A, Elmrud H, et al. An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. *N Engl J Med* 1995;333:1319–27.
- [29] Tranchant C, Warter JM. La maladie de Lyme. *Rev Neurol (Paris)* 2003;159:23–30.
- [30] Blanc F, GEBLY. Aspects neurologiques et psychiatriques au cours de la maladie de Lyme. *Med Mal Infect* 2007;37:435–45.
- [31] Dotevall L, Eliasson T, Hagberg L, Mannheimer C. Pain as presenting symptom in Lyme neuroborreliosis. *Eur J Pain* 2003;7:235–9.
- [32] Chanier S, Lauxerois M, Rieu V. Rachialgies sans radiculite révélant une maladie de Lyme. À propos de deux cas. *Presse Med* 2007;36:61–3.
- [33] Ragnaud JM, Morlat P, Buisson M, Ferrer X, Orgogozo JM, Julien J, et al. Manifestations neurologiques de la maladie de Lyme. À propos de 25 cas. *Rev Med Interne* 1995;16:487–94.
- [34] Halperin JJ. Lyme disease and the peripheral nervous system. *Muscle Nerve* 2003;28:133–43.
- [35] Blanc F, Jaulhac B, Fleury M, de Seze J, de Martino SJ, Remy V, et al. Relevance of the antibody index to diagnose Lyme neuroborreliosis among seropositive patients. *Neurology* 2007;69:953–8.
- [36] Sibilila J, Jaulhac B, Limbach FX. Les manifestations rhumatologiques de la borréliose de Lyme. *Rev Med Interne* 2002;23:378–85.
- [37] Herzer P. Joint manifestations of Lyme borreliosis in Europe. *Scand J Infect Dis Suppl* 1991;77:55–63.
- [38] Brehmer-Andersson E, Hovmark A, Asbrink E. Acrodermatitis chronica atrophicans: histopathologic findings and clinical correlations in 111 cases. *Acta Derm Venereol* 1998;78:207–13.
- [39] Asbrink E. Acrodermatitis chronica atrophicans. *Clin Dermatol* 1993;11:369–75.
- [40] Van der Linde MR. Lyme carditis: clinical characteristics of 105 cases. *Scand J Infect Dis Suppl* 1991;77:81–4.