

**UNIVERSITE RENE DESCARTES
(PARIS 5)**

Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

ANNEE : 2007

N°:

THESE

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Mme Marie-Odile ROCHE LANQUETOT

Née le 3 avril 1977 à Clermont Ferrand

Présentée et soutenue publiquement le 4 octobre 2007

TITRE :

**Enquête étiologique standardisée sur une cohorte hospitalière
de 30 patients atteints de troubles neurologiques chroniques
post morsure de tiques**

Jury :

Président de Jury : Monsieur le Professeur Christian PERRONNE

Directeur de Thèse : Docteur Jérôme SALOMON

RESUME en français :

Les patients présentant des troubles neurologiques chroniques post morsure de tiques posent d'importants problèmes diagnostiques et thérapeutiques. Nous avons élaboré un bilan étiologique standardisé comprenant un examen clinique, un bilan biologique et sérologique, des examens d'imagerie et de neurophysiologie, une étude du liquide céphalorachidien et des fonctions cognitives. Les résultats observés sur une cohorte hospitalière de trente patients montrent des examens cliniques et biologiques peu contributifs. Des anomalies significatives sont observées : hyper protéinorachie, hypersignaux en séquence flair à l'imagerie cérébrale par résonance magnétique et perturbations des potentiels évoqués visuels et somesthésiques évoquant des lésions du système nerveux central. Le bilan des fonctions cognitives montre des troubles de l'attention, des difficultés de mise et de maintien en mémoire de l'information. Ce bilan permet d'objectiver des troubles et de suivre l'évolution des patients dans une perspective d'innovations thérapeutiques.

TITRE en anglais :

Results of a prospective and standardized study of thirty patients with chronic neurological disorders after tick bites

RESUME en anglais :

Patients with chronic neurological disorders after tick bites are difficult to manage. Thirty patients were hospitalised for a standardized evaluation of their troubles : clinical examination, biological blood samples, serological studies, cerebral RMI, CSF study, neurophysiological exams and neuropsychological evaluation of the cognitive functions. Clinical and biological results were poor. We observe a lot of abnormalities in the CSF, RMI Flair pictures, neurophysiological exams and neurocognitive evaluation. A very large and standardized evaluation should be done for each patient to improve the management and probably the treatment of these complex chronic symptoms observed after tick bites.

DISCIPLINE : Médecine générale

MOTS-CLES : Lyme tertiaire, maladie vectorielle à tiques, atteinte neurologique, bilan étiologique, cohorte hospitalière

FACULTE DE MEDECINE PARIS DESCARTES

15 rue de l'école de médecine. 75006

Remerciements

Je remercie Monsieur le Professeur PERRONNE d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse, Monsieur le Docteur SALOMON d'en avoir dirigé la construction, ainsi que les membres du jury.

Je remercie Madame Hélène DEFFERRIERE pour son aide précieuse, Monsieur le Docteur CARLIER et Madame le Docteur DURAND pour leurs conseils.

Je remercie Madame le Docteur BEAUFRERE-ROCHE pour son soutien constant.

Table des matières

1	Introduction.....	8
2	Polémique « Neurolyme »	9
3	Rappel sur la maladie de Lyme	12
3.1	Historique	12
3.2	Microbiologie	12
3.3	Epidémiologie.....	13
3.4	Pathogénicité	14
3.4.1	En phase primaire	14
3.4.2	Phase secondaire	15
3.4.3	Phase tertiaire	15
3.5	Clinique	15
3.5.1	Phase primaire	15
3.5.2	Phase secondaire	16
3.5.3	Phase tertiaire	17
3.5.4	Signes neurologiques.....	18
3.6	Examens complémentaires	19
3.6.1	Sérodiagnostic	19
3.6.2	Les méthodes indirectes	19
3.7	Prévention	21
3.8	Traitement	21
3.8.1	Molécules efficaces.....	21
3.8.2	Indications courantes	21
4	Etude d'une cohorte de trente patients hospitalisés	24
4.1	Bilan proposé	24
4.1.1	Interrogatoire.....	24
4.1.2	Examen clinique.....	24

4.1.3	Bilan général	24
4.1.4	Bilan infectieux : sérologies.....	25
4.1.5	Bilan maladie de Lyme.....	25
4.1.6	Bilan des fonctions cognitives	26
5	Résultats	31
5.1	Examen clinique (30 patients examinés).....	31
5.2	Bilan paraclinique (30 patients)	31
5.2.1	Biologie standard	31
5.2.2	Examens sérologiques.....	31
5.2.3	Résultats du bilan proposé dans le service type « Lyme chronique » .	32
5.2.4	Examens neurophysiologiques	32
5.2.5	Imagerie :.....	34
5.2.6	Résultats du bilan cognitif des 30 patients	35
5.2.7	Corrélation entre les plaintes exprimées par les patients et les résultats observés.....	38
5.2.8	Conclusion des résultats	39
6	Conclusion générale et perspectives.....	40
7	Bibliographie.....	42
8	Annexes	44

PLAN

- 1 Introduction
- 2 Polémique « Neurolyme »
- 3 Rappel sur la maladie de Lyme
 - 3.1 Historique
 - 3.2 Microbiologie
 - 3.3 Epidémiologie
 - 3.4 Pathogénicité
 - 3.5 Clinique
 - 3.6 Examens complémentaires
 - 3.7 Prévention
 - 3.8 Traitement
- 4 Etude d'une cohorte de trente patients hospitalisés
 - 4.1 Bilan proposé
- 5 Résultats
 - 5.1 Examen clinique
 - 5.2 Bilan paraclinique
- 6 Conclusion générale et perspectives
- 7 Bibliographie
- 8 Annexes

1 Introduction

Les formes européennes de la maladie de Lyme donnent fréquemment une atteinte neurologique, quel que soit le stade évolutif de la maladie. Depuis quelques années, des patients consultent dans le service de maladies infectieuses pour des troubles neurologiques et cognitifs qu'ils rapportent à une morsure de tique et à une possible maladie de Lyme tertiaire. Ces patients ont pour la plupart déjà été suivis et traités pour ce motif et présentent une gêne persistante dans la vie courante, ils se plaignent essentiellement de fatigue et de troubles neurologiques et cognitifs. Plusieurs questions se posent : ces symptômes se rapportent-ils à une évolution tardive de la maladie de Lyme, et quelles anomalies peut-on mettre en évidence ?

On a donc décidé ici d'étudier une cohorte hospitalière de trente patients se plaignant de troubles chroniques post morsure de tiques. On leur propose un bilan hospitalier standardisé incluant un interrogatoire, un examen clinique complet, un bilan sanguin standard et un bilan de type « fatigue chronique », un bilan sérologique, un examen du liquide céphalo-rachidien, des explorations électrophysiologiques, un bilan IRM et un bilan neurocognitif. Ceci afin d'objectiver les troubles dont se plaignent les patients, de quantifier leurs atteintes et de permettre un suivi et une adaptation du traitement si besoin.

2 Polémique « Neurolyme »

Les médecins ont constaté que certains patients se présentent avec de nombreux symptômes, essentiellement subjectifs (troubles de mémoire, de concentration, du sommeil, fatigue), pouvant persister des années après un épisode de maladie de Lyme bien traité ou après une simple morsure de tique ; ces symptômes provoquant une gêne quotidienne bien décrite par les patients. (1)

Il est difficile de décrire cette population de patients généralement désignés par les termes maladie de Lyme chronique, neuroborréliose chronique, stade tertiaire de la maladie de Lyme ou « post treatment lyme disease syndrome » (2). D'autant plus que l'évolution vers le stade chronique est fréquente mais difficile à cibler car les symptômes sont subjectifs (3)

Existe-t-il un stade tardif d'évolution de la maladie de Lyme, même après un traitement bien conduit, avec des signes cliniques, biologiques et radiologiques précis ou bien faut-il rechercher une étiologie totalement différente pour expliquer la symptomatologie décrite par les patients et les anomalies retrouvées lors des différents bilans ?

Certains rattachent ces symptômes à une maladie de Lyme passée à un stade chronique (4, 5) :

- avec des signes chroniques neurologiques (associés parfois à des signes chroniques cutanés ou articulaires)
- fatigue, myalgies, arthralgies, symptômes subjectifs (2,4)
- des troubles des fonctions supérieures
- survenant dans un délai allant de 6 mois à plusieurs années après l'épisode initial d'infection ou de morsure de tique (6)

On explique cela par la maladie qui continue à évoluer malgré les traitements ou par la persistance de l'agent microbien dans le système nerveux. (7) Cette atteinte neurologique chronique est beaucoup plus fréquente en Europe qu'aux Etats-Unis, ce qui semble lié au tropisme neurologique préférentiel observé dans les autres phases de la maladie par le type de borrelia (*Borrelia garinii*) le plus répandu en Europe.

On parle également de lésions dysimmunitaires évoluant pour leur propre compte (8).

Une autre opinion est que ces symptômes sont séquellaires de la maladie, avec une borréliose qui n'est plus évolutive. (9)

Les symptômes décrits par les patients seraient alors liés aux dégâts causés par l'agent pathogène. Mais ces lésions neurologiques sont-elles irréversibles ? Y a-t-il lieu de chercher à améliorer les fonctions cognitives par un « entraînement » ? (10)

Dans ce contexte de lésions séquellaires ou de problème dysimmunitaire, il n'y a pas d'intérêt à donner un traitement antibiotique non justifié aux patients une antibiothérapie prolongée n'étant pas non plus dénuée d'effets secondaires.

Certains rattachent tous ces symptômes à une atteinte de type fibromyalgie ou fatigue chronique sans lien évident avec l'épisode initial de maladie de Lyme quand il en existe un.

Pour d'autres encore, la maladie n'existe que dans le discours des patients et l'imagination des médecins car elle n'a pas de critères cliniques précis pour la définir, se résumant à des plaintes fonctionnelles. (11)

La neuroborréliose secondaire et tertiaire est une réalité européenne, la prévalence y étant bien supérieure à celle observée aux USA. Le tropisme de *Borrelia* pour le système nerveux central est désormais bien démontré chez l'homme : atteinte cérébrovasculaire, méningite chronique. (7,12) L'évolution est fréquente vers des symptômes chroniques et souvent subjectifs, notamment l'apparition de troubles neuropsychologiques sur le long terme. Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer cette transformation en maladie chronique :

- Une persistance de *Borrelia* sous forme chronique quiescente (kystes) avec des réactivations qui provoquent des poussées cycliques de la maladie.
- Des manifestations dysimmunitaires évoluant pour leur propre compte, entrant alors dans des manifestations post-infectieuses comme elles sont désormais décrites après des infections virales sévères à tropisme neurologique (arboviroses).
- Des co-inoculations lors de la morsure de tique avec transmission d'autres pathogènes, source de co-infections évolutives (13,14) : *Babesia microti* (babésiose humaine), *Rickettsia*, *Ehrlichia*, *Bartonella*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella* et d'autres pathogènes intracellulaires associés probablement à des virus et champignons.

La discussion de savoir s'il faut traiter ces patients avec une antibiothérapie longue (plusieurs semaines ou plusieurs mois) a été récemment relancée car l'efficacité de ces traitements n'est pour l'instant pas prouvée et ils ne sont pas dépourvus d'effets secondaires. Ceci pose de façon centrale le problème de la nécessité d'une enquête étiologique approfondie devant ces symptômes décrits et rassemblés parfois dans l'entité « neurolyme ». (15)

Au total

Il existe très certainement une catégorie de patients se présentant avec des symptômes neurologiques et neuropsychologiques ayant un retentissement important sur leur vie quotidienne et leurs performances professionnelles. Ces symptômes sont rapportés par les patients à une maladie d'inoculation post-morsure de tique.

La plupart de ces patients ont déjà reçu un ou plusieurs traitements antibiotiques à cet effet avant de consulter les équipes spécialisées

Les symptômes sont polymorphes, peu spécifiques, avec des résultats sérologiques difficiles à interpréter (nombreuses formes différentes de *Borrelia*) et il existe très peu d'information sur des évaluations systématiques des troubles neuropsychologiques par des tests précis, simples et reproductibles.

Existe-t-il un stade tardif d'évolution de la maladie de Lyme, même après un traitement bien conduit, avec des signes cliniques, radiologiques et biologiques précis ou bien faut-il rechercher une étiologie totalement différente pour expliquer la symptomatologie présentée par les patients et les anomalies retrouvées lors des différents bilans ?

3 Rappel sur la maladie de Lyme

3.1 Historique

En 1909 en Suède, le docteur Afzelius décrit les lésions cutanées d'érythème chronique migrant (ECM) après morsure de tiques (*Ixodes ricinus*).

Dans les années 1920-1930, des atteintes neurologiques et cutanées sont décrites comme pouvant être associées aux lésions d'ECM (en particulier des lésions d'acrodermatite chronique atrophiante qui était auparavant considérée comme une entité à part).

Dans les années 1940-1950, on prouve l'efficacité d'un traitement par pénicilline sur des lésions d'érythème migrant ; on décrit également une méningoradiculite lymphocytaire ou une méningite lymphocytaire précédée ou non de lésions d'ECM.

En 1968 on traite avec succès des lésions neurologiques consécutives à un ECM.

En 1975 dans la ville de Lyme (USA), survient une épidémie d'arthrites juvéniles chez des enfants piqués par des tiques dans les jours précédents avec apparition d'un rash cutané après la piqûre ; arthrites associées à des symptômes neurologiques ou cardiaques pour certains.

En 1981 le docteur W Burgdorfer parvient à isoler l'agent causal : spirochète *Borrelia burgdorferi*.

Puis différentes sous-espèces sont mises en évidence; certaines n'infectant pas l'homme. Les espèces pathogènes qui nous intéressent sont *Borrelia burgdorferi sensu stricto* aux USA, *Borrelia garinii* et *Borrelia afzelii* en Europe. (7, 8)

3.2 Microbiologie

La borreliose de Lyme en France est une zoonose transmise par la piqûre d'une tique du genre *Ixodes* (*ixodes ricinus* en Europe) et due à plusieurs espèces génomiques de *Borrelia burgdorferi sensu lato*. (3,7)

L'agent pathogène est un spirochète du genre *Borrelia*.

Parmi les *Borrelia*, trois sont pathogènes pour l'homme : *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *Borrelia garinii*, *Borrelia afzelii*. Les autres *Borrelia* sont associés aux fièvres récurrentes chez l'homme mais ne peuvent être isolées en culture.

C'est une bactérie d'isolement délicat en culture, nécessitant des milieux particuliers. Son génome est composé d'un chromosome linéaire et de plusieurs plasmides, qui codent en particulier pour des protéines de membrane (Osp), fortement immunogènes chez *Borrelia burgdorferi*. (1)

3.3 Epidémiologie

La maladie de Lyme est la maladie d'inoculation la plus fréquente vectorisée par les arthropodes. Son incidence annuelle en Europe est de 60 000 nouveaux cas par an et de 20 000 nouveaux cas par an aux Etats-Unis. En Europe les pays à plus forte prévalence sont l'Allemagne, la Suisse et l'Autriche. Nous n'avons pas de données pour la France, mais une étude menée en Alsace fait état de 4 000 nouveaux cas par an (16) avec en Europe une incidence moyenne d'environ 30 à 100/100 000 avec un gradient de répartition décroissant du nord au sud et d'est en ouest.

En France, les zones à plus fort risque de transmission de la maladie sont l'Alsace, la Lorraine, le centre-est, le Limousin et la Bretagne, avec des pics d'incidence de mai à septembre (correspondant au cycle de la vie des tiques) ; en France l'incidence est de 20/100 000 habitants.

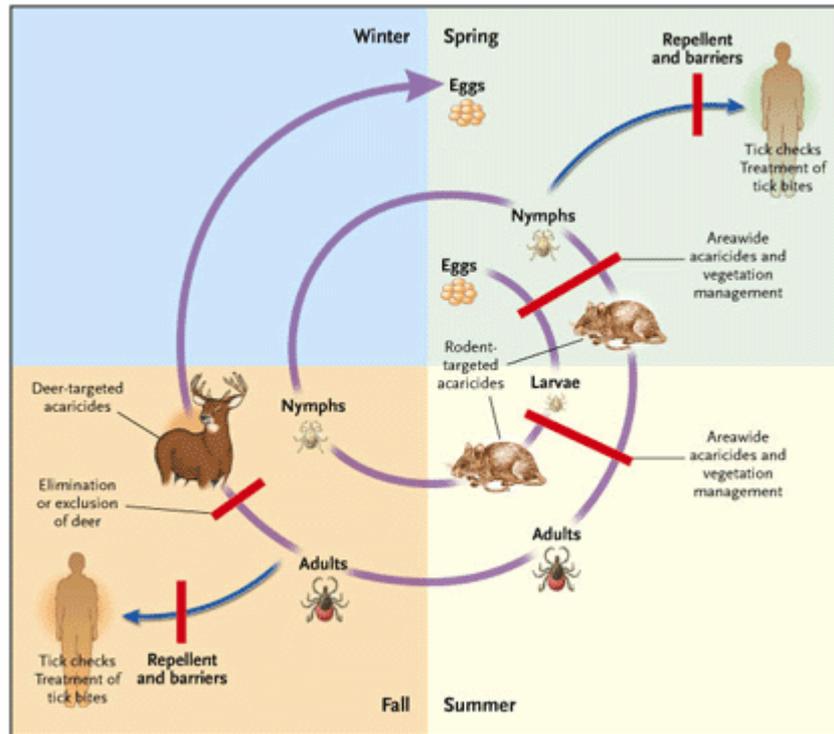
De grandes disparités régionales ont été constatées dans la densité des tiques notamment de la stase nymphale. Ainsi la densité des tiques est très élevée en Alsace puisqu'elle peut atteindre près de 500 nymphes/100m² soit dix fois plus que celles observées par exemple dans la Meuse ou en Auvergne. Les taux d'infestation des tiques par *B burgdorferi sensu lato* diffèrent également selon les régions allant de 8% de nymphes infestées dans la Meuse à plus de 20% en Alsace. (17)

On a constaté également que les atteintes neurologiques et cutanées sont beaucoup plus fréquentes qu'aux USA où l'atteinte articulaire prédomine ; cela est dû à la distribution géographique des différentes espèces de *Borrelia* : *B burgdorferi* majoritaire aux USA mais minoritaire en Europe au profit de *B garinii* et *B afzelii*. (7)

Le réservoir animal est très varié : rongeurs, cervidés, oiseaux.

Le vecteur est la tique ou arthropode hématophage de l'espèce *Ixode ricinus*.

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 des tiques (*Borrelia* pouvant visiblement rester quiescent dans les tiques et les animaux pendant de longues périodes). (18, 19)



Iconographie : cycle naturel d'ixodes (tique)

Les facteurs de risque sont :

La vie dans une zone d'endémie ; toutes les régions boisées à une altitude inférieure à 1200m sont concernées avec ensuite des zones géographiques où le risque de transmission est plus élevé.

Les activités de loisirs ou professionnelles entraînant une exposition prolongée.

La durée du contact : la tique n'est fixée à la peau qu'au bout de quelques heures et le risque de transmission débute après 12 heures et est beaucoup plus élevé après 24 ou 48H.

La période d'exposition : printemps et début de l'été (de mai à septembre en moyenne) même s'il existe des variations entre les régions pour cette dynamique saisonnière. (3,7, 16,20)

3.4 Pathogénicité

3.4.1 En 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. (3,21)

3.4.2 Phase secondaire

La deuxième phase est une phase d'invasion systémique.

L'infection se fait en quelques semaines ou quelques mois : diffusion par voie hématogène vers des sites préférentiels, neurologique pour *Borrelia garinii*, cutané pour *Borrelia afzelii*, articulaire pour *Borrelia burgdorferi* et cardiaque. (3,21)

Les signes cliniques de ces deux premières phases sont spontanément régressifs.

3.4.3 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. S'agit-il de survie en phase stationnaire dans les cellules de l'hôte ? D'une réaction auto-immune produisant un entretien de la réaction inflammatoire localisée et donc des symptômes qui en découlent ? (3,21)

3.5 Clinique

3.5.1 Phase primaire

L'atteinte est exclusivement cutanée : érythème cutané migrant (ECM) débutant au point d'inoculation trois à trente jours après la morsure. (7) Plus de 75% des sujets contaminés font un érythème migrant. Dans sa forme typique celui-ci se présente comme une plaque érythémateuse de croissance annulaire et centrifuge. Le centre de la lésion s'éclaircit progressivement et il forme un anneau érythémateux, dont la bordure plus foncée peut parfois être infiltrée et de taille variable : de quelques centimètres à plus de trente centimètres de diamètre. Le plus souvent la lésion ne génère pas de signes fonctionnels mais parfois elle peut être prurigineuse, douloureuse ou être responsable d'une hyperesthésie ou d'une dysesthésie.

Cette atteinte cutanée peut être accompagnée d'un syndrome pseudo-grippal correspondant à la primo-invasion.

Aux Etats-Unis, d'autres signes sont fréquemment associés : syndrome grippal fièvre, adénopathie régionale, raideur de nuque, céphalées.

Cette phase est le plus souvent asymptomatique.

L'évolution spontanée se fait vers la disparition des symptômes en quelques semaines mais avec des risques de dissémination ou de lésions récurrentes et donc passage à la forme secondaire.

La neuroborréliose aiguë correspond à l'atteinte précoce du système nerveux central; elle associe fièvre, myalgies, céphalées, douleurs cervicales, photophobie ; la méningite lymphocytaire est la complication la plus fréquente à ce stade.

Le diagnostic d'ECM est avant tout clinique. Une confirmation sérologique et/ou histologique est nécessaire dans les cas atypiques. (1, 5, 19,21, 22)

3.5.2 Phase secondaire

Le délai d'apparition est de quelques semaines à quelques mois après l'inoculation (3 à 9 semaines en moyenne).

Elle correspond à la diffusion hématogène de *Borrelia* avec des symptômes variables en fonction de l'espèce. Elle comprend :

- Des signes généraux : asthénie, syndrome pseudo grippal.
- Une atteinte cutanée : lésions d'érythème cutané migrant (ECM) multiples et récidivantes.
- Une atteinte articulaire (surtout aux USA) : mono ou oligo-arthrite aiguë septique (atteinte fréquente du genou) et évoluant par poussées brèves.
- Une atteinte cardiaque à rechercher systématiquement : le plus fréquent est une myocardite avec possibilité de troubles de la conduction auriculo-ventriculaire ou d'insuffisance cardiaque, on peut également observer une péricardite. Cette atteinte cardiaque guérit en général sans séquelle.
- Une atteinte neurologique, (19) forme la plus fréquente en France et qui touche aussi bien le système nerveux périphérique (SNP) que central (SNC) :
 - . SNP : on peut observer une méningo-radiculite sensitive ; une paralysie faciale périphérique ; une neuropathie motrice périphérique est rare mais possible.

La méningo radiculite n'est précédée d'un ECM que dans 1/3 des cas environ et peut survenir dans un délai de une semaine à trois mois après la morsure. Elle est

essentiellement constituée de douleurs radiculaires accompagnées de zones d'hyperesthésie ou de dysesthésie. Elle peut également s'accompagner dans près de la moitié des cas d'une atteinte des nerfs crâniens (paralysie faciale le plus souvent). L'étude du LCR montre le plus souvent une pléiocytose et une hyperprotéinorachie. L'EMG montre une atteinte nerveuse axonale.

. SNC: atteinte encéphalitique, cérébelleuse ou médullaire, rares d'emblée mais toujours possibles

Un tableau de méningite pauci lymphocytaire modérée avec nausées, vomissements et céphalées est possible ; la ponction lombaire sera utile à la recherche d'une hyperprotéinorachie modérée (inférieur à 1g/l) sans hypoglycorachie, la numération dans le LCR retrouve 10 à 100 éléments par mm³. On peut également retrouver une augmentation oligoclonale des immunoglobulines intrathécales. (1, 5, 19, 21, 22)

3.5.3 Phase tertiaire

Elle peut survenir des mois ou des années après l'inoculation.

Toutes les présentations cliniques sont possibles, centrées sur un pôle (articulaire, cutané ou neurologique) le plus souvent. Le mécanisme semble être une infection chronique, *Borrelia* pouvant échapper au système immunitaire dans ces organes.

En Europe est décrit un tableau à expression essentiellement cutanée avec un ECM récidivant et une acrodermite chronique atrophiante (ACA) liée à *B.afzelii*. Les signes cutanés sont souvent associés à des adénopathies régionales, une asthénie et une perte de poids ; on constate souvent une poly neuropathie sensitive plus symptomatique dans le territoire de l'acrodermite chronique atrophiante.

L'atteinte articulaire se manifeste par une mono ou oligo-arthrite d'une ou de grosses articulations, épargnant le plus souvent les mains et les poignets. Cette forme est beaucoup plus fréquente aux USA et liée à *B garinii*.

L'atteinte neurologique se fait préférentiellement sur le SNC, parfois associée à une neuropathie périphérique, caractérisée par des manifestations médullaires et cérébrales responsables de tableaux dégénératifs. La fréquence des neuroborrélioses chroniques est estimée de 5 à 10%. (21)

L'encéphalomyélite progressive survient essentiellement en Europe et reste une complication rare (0.3%) avec une sérologie et une PCR dans le LCR souvent positives à *Borrelia* ; un EEG perturbé et à l'IRM des lésions inflammatoires.

Toutes ces atteintes tardives peuvent être associées à des signes généraux : fébricule, asthénie chronique, myalgies et douleurs diffuses. (1, 2, 5, 6, 19, 21, 22,)

3.5.4 Signes neurologiques

C'est ce qui nous intéresse en priorité ici, avec des signes variés et aspécifiques survenant après de longues périodes d'infection latente, des mois voire des années après le début de la maladie. À la différence des autres stades, ces signes ne présentent pas d'amélioration spontanée sans traitement.

Signes neurologiques tardifs (5, 21)

- L'encéphalomyélite chronique est observée dans 4 à 6% des neuroborrélioses en Europe. Le début est varié marqué soit par une atteinte médullaire d'installation progressive soit par une crise d'épilepsie ou un déficit moteur focal. Il existe un tableau médullaire dans $\frac{3}{4}$ des cas avec une ataxie proprioceptive, des troubles urinaires et une para parésie ou une tétra-parésie ; une atteinte d'un ou plusieurs nerfs crâniens est également possible. Dans ce tableau, la sérologie de Lyme est positive dans le sang et dans le LCR et il existe des bandes oligoclonales dans le LCR.

Les PEV, PEA, PES sont souvent anormaux, montrant une atteinte axonale ou démyélinisante ; une hyperprotéinorachie est présente dans la majorité des cas et on retrouve une IRM cérébrale pathologique dans 70% des cas (lésions de type inflammatoire).

- Poly neuropathie axonale : elle est présente chez 40% des patients porteurs d'une ACA : ce sont des paresthésies douloureuses à type de fourmillements et à prédominance distale, souvent asymétriques en particulier aux membres inférieurs.

Elle est associée à une asthénie intense. L'étude du LCR montre une hyperprotéinorachie modérée.

- Poly neuropathie tardive : ce sont des fourmillements distaux dus à une poly neuropathie sensitivomotrice à prédominance sensitive par atteinte axonale.

- Atteintes nerveuses périphériques chroniques sans ACA : à l'EMG on voit une atteinte de l'amplitude et des vitesses de conduction sensibles ainsi que des latences motrices distales (ce ne sont pas les mêmes atteintes que dans les neuropathies démyélinisantes) ; associées dans plus de la moitié des cas avec une encéphalopathie chronique.

- Troubles neuropsychologiques : mémoire, concentration, attention.

L'encéphalopathie tardive est caractérisée par des troubles mnésiques, une irritabilité, des troubles du sommeil, une labilité émotionnelle voire un véritable état dépressif.

Les troubles mnésiques sont les principales manifestations objectivées (dans environ 60% des cas) avec 75% d'anomalies à l'étude du LCR (soit une sérologie de la maladie de Lyme positive dans le LCR, soit une hyperprotéinorachie, soit une pléiocytose) ; PEV, PEA normaux ; EEG normal ; quelques anomalies de signal à l'IRM cérébrale (en hypersignal T2 de la substance blanche, en isosignal en T1).

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

3.6 Examens complémentaires

3.6.1 Sérodiagnostic

La sensibilité est d'environ 50%, une sérologie négative ne doit pas faire éliminer le diagnostic, si les arguments cliniques et d'exposition sont en faveur.

La culture de *Borrelia burgdorferi* est très difficile, nécessite un milieu de culture exigeant et un délai important quel que soit le type de prélèvement ; c'est pourquoi cet examen ne peut être réalisé en routine. (23)

3.6.2 Les méthodes indirectes

Les méthodes indirectes (IFA, ELISA) ont comme avantage de dépister des IgM et des IgG mais la technique ELISA est la plus utilisée car la plus reproductible. Le risque est celui de faux positifs IgM (désordres auto-immuns, infections 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 un traitement efficace, reflet d'une cicatrice sérologique. La sensibilité des tests ELISA est inférieure à 50% elle augmente après quelques semaines en cas d'ECM et est plus élevée dans les formes secondaires et tertiaires de la maladie (pouvant atteindre 90% en phase tertiaire) (21)

Immunoblot ou Western Blot: des antigènes de *Borrelia* sont séparés sur gel par électrophorèse puis exposés au sérum. On détecte des bandes correspondant à différents anticorps (attention aux interactions avec *Treponema pallidum* et d'autres spirochètes). En Europe et en Asie, il n'existe pas de critères consensuels de positivité du fait de la grande hétérogénéité de la bactérie et des réactions croisées. Actuellement, on s'oriente vers une sérologie applicable partout en Europe et contenant des antigènes recombinants des trois espèces de *Borrelia*. Les tests d'immuno empreinte classiques ont la même sensibilité que les tests ELISA mais leur spécificité est bien meilleure. Il existe un nouveau test avec des protéines recombinantes correspondant aux 3 espèces pathogènes pour l'homme en Europe qui permettrait un gain de sensibilité pour la détection d'IgM en phase précoce de la maladie (21).

En pratique, on utilise une stratégie diagnostique en «paliers» avec un test ELISA plus sensible puis un Western Blot sur le même sérum en cas de positivité ou de résultat douteux du test ELISA. Pour une bonne interprétation sérologique, il est nécessaire d'analyser deux prélèvements à 3 ou 4 semaines d'intervalle.

Recherche d'anticorps anti-borrelia dans le LCR.

PCR dans le LCR.

Suivi des anomalies du LCR sur l'évolution de la synthèse intrathécale d'immunoglobulines.

La réalisation de PCR dans le sang, le LCR, liquide synovial et la peau à la recherche de l'ADN de *Borrelia burgdorferi* a une sensibilité variable et son coût n'en fait pas un examen de routine.

Examens d'imagerie : IRM cérébrale et médullaire à la recherche de plaques de démyélinisation péri-ventriculaires

3.7 Prévention

Protection par vêtements en zone d'endémie

Port de répulsifs

Inspection soigneuse et arrachage en entier de la tique et sans la tuer avant puis surveillance de la zone de piqûre pour détection d'un éventuel ECM.

Arrachage précoce : une durée d'attachement de plus de 48 ou 72h est un facteur de risque de transmission.

La vaccination pose le même problème que les examens sérologiques ; quel type de *Borrelia* utiliser pour produire le vaccin ou un mélange des différents *Borrelia* présentes en Europe ? Un vaccin avait été mis sur le marché et a été retiré un an plus tard (21,24). Il existe un vaccin contre l'encéphalite à tiques, maladie virale qui sévit en Europe de l'Est. (19,21)

Pas d'indication à un traitement antibiotique préventif.

Les données concernant la chimioprophylaxie après piqûre de tique restent limitées et peu concluantes. (18, 21)

3.8 Traitement

3.8.1 Molécules efficaces

Pénicilline G mais nécessité de perfusion continue

Autres pénicillines : amoxicilline

Autres bêta-lactamines : la Ceftriaxone est la plus couramment utilisée

Doxycycline

Erythromycine

3.8.2 Indications courantes

Phase primaire

Amoxicilline 3 à 4g/24H (50 mg/kg/jr) en trois prises pendant 14 jours ou Doxycycline 200mg/24H en deux prises pendant 14 jours (14 à 21 jours).

L'alternative est le cefuroxime axetil 500mg deux fois par jour pendant 14 à 21 jrs.

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. S'ils sont utilisés une surveillance rapprochée sera nécessaire. On pourra utiliser l'azithromycine 500mg par jour pendant 7 à 10 jours

Chez les enfants, on utilise l'amoxicilline 50 mg/kg/jr en trois fois ou la doxycycline si l'âge est supérieur à 8 ans à la dose de 4 mg/kg/jr en deux prises pour une même durée que chez l'adulte.

L'alternative est le cefuroxime axetil 30 mg/kg/jr en deux prises pour une même durée

Une autre alternative est l'azithromycine 20 mg/kg/jr max 500 mg par prise pendant 7 à 10 jours. Chez la femme enceinte ou allaitante les recommandations sont identiques à celles de l'adulte en dehors de la contre-indication des cyclines. (4,21, 25)

Phase secondaire

Il y a nécessité de prendre de fortes doses d'antibiotiques per os ou d'administrer la dose d'antibiotique en IV compte-tenu de la dissémination hématogène de la borréliose.

Amoxicilline 6 à 8g/24H en trois prises pendant 21 jours ou Ceftriaxone 2g/24H en une injection IVL pendant 21 jours

- ECM multiples : on donne la ceftriaxone 2g/j pendant 14 jours ; en alternative on peut utiliser la doxycycline 200mg/j pendant 14 à 21 jours.

- Neuroborréliose : le traitement est la ceftriaxone 2g ou 75 à 100mg/kg/jr pendant 14 à 28 jours ; en alternative on utilise la doxycycline 200mg/j 14 à 21 jours ou encore la pénicilline G IV 400 000 à 500 000UI/j.

- Formes articulaires : même traitement que la neuroborréliose secondaire.

- Acrodermatite : ceftriaxone 2g/j pendant 30 jours ; en alternative doxycycline 200mg/j 30 jours ou pénicilline G ou A 30 jours. (5, 21)

Phase tertiaire

Il n'existe pas de consensus pour le traitement de ce stade de la maladie : on utilisera plutôt la Pénicilline G 20 millions UI en IV continu pendant 8 jours suivi d'une céphalosporine de troisième génération 2g/24H pendant un mois ou de l'amoxicilline PO après un mois de ceftriaxone à la dose de 2g/24H.

Quel traitement proposer pour les rechutes ultérieures ?

4 Etude d'une cohorte de trente patients hospitalisés

4.1 Bilan proposé

4.1.1 Interrogatoire

Voir tableau 8.1 en annexe

4.1.2 Examen clinique

Examen complet en particulier dermatologique à la recherche de lésions d'ECM ou de lésions secondaires ; articulaire à la recherche d'une limitation de mobilité, de douleurs ; cardiovasculaire ; ganglionnaire ; neurologique à la recherche d'une paralysie faciale d'un déficit sensitif focal ou de paresthésies difficiles à objectiver en général.

4.1.3 Bilan général

Voir tableau 8.2 en annexe

À la recherche d'une co infection ou d'un diagnostic différentiel, principalement fatigue chronique:

- NFS plaquettes
- Gr Rh RAI
- VS CRP
- TP TCA
- ionogramme sanguin urée créatininémie calcémie phosphorémie
- bilan hépatique CPK LDH
- glycémie
- Electrophorèse des protéine plasmatiques; dosage des immunoglobulines
- FAN, ANCA et complément
- Latex Waaler Rose
- HLA B27

- enzyme de conversion de l'angiotensine
- CD4 CD8
- TSH cortisol (+/- prolactine testostérone)
- dosage des protéines spécifiques (C3 C4 Ig G Ig M haptoglobine)
- ECG

4.1.4 Bilan infectieux : sérologies

- VIH (accord préalable)
- VHB et VHC (hépatites)
- TPHA VDRL (syphilis)
- bartonellose
- rickettsiose et fièvre Q
- coxiellose
- brucellose
- légionellose
- ehrlichiose dans certains cas
- EBV (Epstein barr Virus)
- CMV (cytomégalovirus)
- Toxoplasmose
- chlamydia
- mycoplasme

à la recherche d'un diagnostic différentiel ou d'une co infection transmise par le même vecteur.

4.1.5 Bilan maladie de Lyme

- sérologie de la maladie de Lyme technique ELISA :
- western blot en plus si doute ou positivité sur les résultats de la première technique

- ponction lombaire comprenant:
- sérologie Lyme dans le LCR
- cellularité du LCR
- protéinorachie
- Recherche d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines
- Électrophorèse des protéines du LCR
- Examen bactériologique du LCR et recherche de BK
- Examen anatomopathologique du LCR
- EEG
- ENMG :

Teste la conduction motrice et sensitive, associé à l'électromyographie ; cherche à mettre en évidence une neuropathie périphérique

- Potentiels évoqués visuels, somesthésiques et auditifs :

Les PEV étudient le fonctionnement de la voie visuelle primitive ; les PEAP (potentiels évoqués auditifs précoces) permettent de rechercher des anomalies de fonctionnement de la cochlée, des nerfs auditifs et des voies cochléovestibulaires du tronc cérébral ; les PES permettent de regarder le fonctionnement de la conduction lemniscale centrale. (Sensibilité profonde uniquement car ce sont les fibres myélinisées).

- IRM médullaire et encéphalique

4.1.6 Bilan des fonctions cognitives

Les trente patients étudiés se plaignent de troubles cognitifs (mémoire, attention, concentration) depuis au moins six mois, plusieurs années pour certains avec un retentissement qui peut devenir majeur dans la vie courante.

Il a donc été décidé de réaliser chez ces patients une série de tests des fonctions cognitives pour mieux caractériser les troubles décrits par ces patients ; voire de quantifier si cela est possible leur atteinte mnésique.

Les trente patients que nous avons évalués présentaient tous un bilan cognitif anormal avec essentiellement une diminution des capacités mnésiques, une difficulté de mise et de maintien en mémoire, associées souvent à des troubles attentionnels.

Tester le langage

- Test de fluence verbale :

Objectif : test d'évocation verbale, évaluant les capacités de stratégie d'évocation avec capacité à balayer successivement plusieurs champs (flexibilité mentale)

Consigne : nommer un maximum d'animaux différents en deux minutes.

Normalité : 30 mots en deux minutes environ (normes plus précises en fonction de l'âge). La fluence peut être normale la première minute et s'épuiser la deuxième.

Tester la mémoire

- Grober et Buschke 16 items :

Objectif : épreuve de mémoire qui teste la capacité à encoder puis à rappeler les données enregistrées, avec et sans indigage.

Consigne : « Vous allez apprendre une série de mots en plusieurs essais. »

Normalité : normes établies en fonction des essais et de l'âge.

- BEM 144 de Signoret :

Objectif : épreuve de mémoire verbale et visuelle. Elle teste la capacité d'encodage et de rappel et permet d'analyser les différentes formes de mémoire et d'évaluer le pourcentage d'oublis.

Composition de la batterie : apprentissage d'un texte, d'une liste de mots arbitraires, de mots couplés ; puis apprentissage d'une figure complexe, d'une liste de dessins, de dessins couplés. Certains items sont réalisés en mémoire immédiate puis en mémoire différée.

Normalité : normes établies en fonction de l'âge et du niveau socioculturel.

Fonctions exécutives

- BREF (épreuve rapide d'évaluation frontale de Dubois) :

On a choisi ici deux items (consignes conflictuelles et contrôle inhibiteur) qui testent la sensibilité aux interférences et la capacité à inhiber une réponse inadéquate.

Consignes : - consignes conflictuelles (sensibilité aux interférences) : taper deux coups en réponse à un coup et taper un coup en réponse à deux coups.

- contrôle inhibiteur : taper un coup en réponse à un coup et ne rien taper en réponse à deux coups.

Normalité : analyse qualitative.

- Trail making test (TMT) :

Objectif : test explorant la flexibilité mentale, une des fonctions exécutives (aptitude à passer rapidement d'une tâche à une autre).

Consigne :

Version A : relier dans l'ordre croissant des chiffres présentés aléatoirement sur une feuille.

Cotation : le temps normal de réalisation est de 28 secondes environ dans une population de 30-45 ans ; on le considère comme pathologique si la durée excède 36 secondes.

Version B : on procède de la même manière mais en alternant les chiffres et les lettres de l'alphabet, en respectant la chronologie des deux séries.

Cotation : le temps normal de réalisation est de 45 secondes environ, on le considère comme pathologique si le temps de réalisation excède 65 secondes.

Mémoire de travail

- SPAN : mémoire de séries croissantes de chiffres

Objectif : épreuve typique de mémoire de travail qui consiste à répéter une série de chiffres de longueur croissante dans le même ordre puis à l'envers.

Consigne :

Span endroit : vous allez répéter les séries de chiffres que je vais vous donner. Elles sont de plus en plus longues.

Span envers : vous allez entendre des séries de chiffres que vous allez répéter dans l'ordre inverse en commençant par le dernier.

Normalité :

- span endroit 7+/-2

- span envers 5+/-2

Il existe normalement deux points d'écart entre les résultats des deux parties du test ; si le span envers est supérieur ou égal au span endroit, cela signale une difficulté de mobilisation des ressources attentionnelles du patient, quand elles sont peu demandeuses.

- Brown-Petterson:

Objectif : test de mémoire de travail et des fonctions exécutives.

Description : épreuve de rétention de trigrammes (séries de consonnes) avec délais. Les intervalles sont soit vides soit pleins : suppression articulatoire et calcul mental.

Normalité : il n'existe pas de norme, mais on attend une baisse des performances avec l'augmentation de la charge attentionnelle requise par la tâche interférente.

Ressources attentionnelles

a) Attention sélective

- Barrage de cloches :

Objectif : test d'attention sélective, chronométré.

Consigne : barrer toutes les cloches réparties dans une page au milieu de nombreux autres petits dessins.

Normalité : moins de trois erreurs en moins de trois minutes.

b) Attention soutenue

- Barrage de chiffres :

Objectif : test d'attention sélective dont la charge en ressources attentionnelles augmente régulièrement (un chiffre puis deux puis trois).

Consigne : barrer sur une feuille un chiffre à chaque fois qu'on le repère, exercice renouvelé avec deux puis trois chiffres différents.

Cotation : On compte alors le nombre d'oublis mais il n'existe pas de « norme » (nombre d'oubli par rapport au temps imparti à la réalisation du test). Le temps de réalisation maximum alloué est de 45 secondes par feuille en moyenne

c) Attention auditive

- Rythmes de Mira Semback :

Objectif : épreuve attentionnelle auditive.

Description : reproduction de rythmes.

Normalité : épreuve réussie par un enfant de sept ans.

Contrôle mental

- Compte à rebours :

Objectif : test de contrôle mental, explorant la qualité de la vigilance et de l'attention du patient.

Consigne : compter de 20 à 1.

Normalité : moins de une erreur en quinze secondes

- Comptage de trois en trois :

Objectif : test de contrôle mental, plus chargé en ressources attentionnelles que le test précédent.

Consigne : compter de trois en trois à partir de un.

Normalité : Compter de 1 à 40 sans erreur en moins de vingt secondes

5 Résultats

5.1 Examen clinique (30 patients examinés)

16 patients (53%) se plaignent de paresthésies ou de dysesthésies qui restent difficiles à repérer à l'examen clinique.

Un patient présentait une paralysie faciale à l'hospitalisation.

19 patients (63%) se plaignent de céphalées chroniques

6 patients (20%) se plaignent de troubles visuels : accommodation, diplopie, l'un d'eux s'est présenté avec une paralysie d'un nerf oculomoteur.

5 patients (16%) décrivent des troubles de l'équilibre

On ne retrouve cependant pas de déficit neurologique objectivable à l'examen dans les territoires où les patients se plaignent de paresthésies ou de céphalées.

On ne retrouve pas non plus de limitation de mobilité des articulations douloureuses.

5.2 Bilan paraclinique (30 patients)

5.2.1 Biologie standard

On ne retrouve pas de syndrome inflammatoire ; la CRP est modérément augmentée chez trois patients sur vingt-huit (10%).

Cinq patients sur les vingt-huit (17%) présentent une lymphopénie légère (lymphocytes entre 1150 et 1500/mm³).

Examens spécialisés :

L'enzyme de Conversion de l'Angiotensine est légèrement augmentée (43-45; N<40) chez quatre patients sur dix-sept chez lesquels cet examen a été pratiqué, mais il n'existait pas d'autre argument clinique ou para clinique pour une sarcoïdose.

Il n'existait pas d'anomalie notable sur le bilan auto-immun

5.2.2 Examens sérologiques

Pas d'anomalie non plus sur les diverses sérologies proposées ; ce bilan vise surtout à éliminer d'autres causes connues aux symptômes décrits par les patients

Deux anomalies seulement dans les diverses sérologies : une patiente présente une co infection à bartonelle ainsi qu'une sérologie toxoplasmose positive et un autre une sérologie chlamydia positive au 1/128^e.

5.2.3 Résultats du bilan proposé dans le service type « Lyme chronique »

Sérologie de Lyme : le plus souvent négative au stade où sont vus les patients (18/28) (64%) avec une sérologie positive chez 10 /28 patients (35%), ancienne ou récente.

Etude du LCR : 25 patients

L'hyperprotéinorachie est fréquente, on retrouve une protéinorachie supérieure à 0.30g/l chez 16 patients sur 25(64%), normale chez 9/25(36%).

La synthèse intrathécale d'IgG n'a pas été faite systématiquement (que chez 8 patients chez qui elle est négative) mais cela ne permet pas de conclure. C'est un examen qui serait à réaliser plus largement chez ce type de patients et qui pourrait apporter des informations en matière d' « activité » de la maladie

5.2.4 Examens neurophysiologiques

- EEG : 7 examens réalisés

Cet examen n'a été réalisé que chez 7 patients ; il était normal sauf chez un patient pour lequel on retrouvait quelques éléments rythmiques sur les régions temporales droites, activés par l'hyperpnée.

- EMG : 18 examens

Cet examen a été réalisé chez 18 patients ; il était normal chez 17 d'entre eux.

On retrouvait une asymétrie de latence des ondes F du SPE associée à une perte d'amplitude des potentiels sensitifs distaux des SPE. Cet examen serait à réaliser plus systématiquement en complément des potentiels évoqués ?

- PES : 21 examens

21 patients ont été testés ; 10 d'entre eux (47%) présentaient des résultats anormaux lors de l'exploration des voies thalamo-corticales centrales

Les composantes périphériques recueillies au point d'Erb, les composantes radiculo-médullaires (cervicales et dorsolombaires) des PES étaient normales chez tous les patients explorés.

Une patiente présentait des anomalies des PES des membres inférieurs d'interprétation difficile en raison de la présence d'un canal lombaire étroit.

Une patiente présentait des anomalies significatives sous forme d'un retard des latences corticales associé à une désynchronisation du potentiel des PES obtenus par stimulation du membre supérieur gauche et des deux membres inférieurs.

Une patiente présentait des anomalies uniquement des PES des membres supérieurs sous forme d'un retard et d'une désynchronisation des réponses obtenues par stimulation des nerfs médians droit et gauche.

Trois patients présentaient un retard de latence des réponses obtenues par stimulation des membres inférieurs, bilatéraux pour deux patients unilatéraux pour la troisième ; aucun de ces trois patients ne présentait d'anomalie des membres supérieurs.

Une patiente présentait une désynchronisation isolée de la réponse corticale obtenue par stimulation du membre inférieur droit.

A noter, chez trois patients, une simple asymétrie d'amplitude des potentiels somesthésiques corticaux dont l'interprétation pathologique reste discutable.

- PEV : 21 examens

21 patients ont eu des PEV

Une patiente présente des anomalies significatives avec un retard de latence de l'ensemble des réponses occipitales quel que soit l'œil stimulé, témoignant d'une anomalie de la voie visuelle primitive dont on ne peut préciser la topographie.

Chez deux autres patients on observe une asymétrie d'amplitude des réponses à la limite de l'interprétation pathologique.

- PEAP : 16 examens

Deux patients présentent une asymétrie droite/gauche de latence de l'onde V entre les réponses obtenues par stimulation des oreilles droite et gauche témoignant d'un dysfonctionnement modéré des fibres pédonculoprotubérantielles sans que l'on puisse préciser le côté.

5.2.5 Imagerie :

IRM médullaire

On ne retrouve aucune anomalie médullaire chez les 16 patients testés. On ne tiendra pas compte des anomalies osseuses ou de structure des parties molles - tels les disques intervertébraux - visualisées à cette occasion.

IRM cérébrale

On a réalisé une IRM cérébrale chez 24 patients.

Des anomalies sont décrites chez 10 patients sur 24 (41%). Il s'agit essentiellement d'hypersignaux en séquence flair, non rehaussés après injection de produit de contraste se situant dans la substance blanche le long des espaces de Wirsch Robin ou le long des parois ventriculaires. Deux patients présentent plutôt des hypersignaux millimétriques des faisceaux pyramidaux. On note également souvent un élargissement des espaces de Wirsch Robin visible en T2, élargissement qui n'est pas en rapport avec l'âge du patient.

Ces anomalies ne sont pas spécifiques à priori et témoigneraient plutôt d'un processus inflammatoire ; mais il faudrait comparer cette série de patients avec une cohorte de sujets sains pour l'affirmer. (Témoins appariés ?)

Chez deux patients, on peut analyser plusieurs IRM échelonnées dans le temps ; contrairement aux anomalies qui peuvent être décrites au cours de poussées de sclérose en plaque (SEP), les hypersignaux constatés ici peuvent régresser et disparaître. Les lésions ne sont pas retrouvées dans les mêmes territoires sur les différentes IRM et ne touchent pas les zones habituellement atteintes lors des SEP. Il apparaît difficile de tirer des conclusions sans avoir un nombre important d'examens réalisés chez des malades homogènes, sans comparatif fiable en population saine et sans suivi de cohorte prospectif.

Il n'existe pas de corrélation nette entre les territoires des lésions observées à l'IRM et la symptomatologie décrite par les patients et pas non plus de corrélation entre l'IRM et le bilan cognitif ni entre IRM et élévation de la protéinorachie.

5.2.6 Résultats du bilan cognitif des 30 patients

Les trente patients sélectionnés ici se plaignent de troubles cognitifs (mémoire attention concentration) depuis au moins six mois, plusieurs années pour certains avec un retentissement qui peut devenir majeur dans la vie courante. Ils présentaient tous un bilan cognitif anormal avec essentiellement une diminution des capacités mnésiques, une difficulté de mise et de maintien en mémoire, associé souvent à des troubles attentionnels

Les résultats cotés « anormal » l'ont été après adaptation des résultats des tests à l'âge des patients quand cela était nécessaire.

Tester le langage

- Test de fluence verbale :

Le test est franchement anormal chez trois patients (10%)

Les patients cotés « normal lent » (30%) donnent un nombre correct de mots mais avec très nettement un épuisement dans la deuxième minute de réalisation du test (ils ne présentent pas de manque du mot à proprement parler mais une lenteur pathologique)

Tester la mémoire

- Grober et Buschke 16 items :

Ce test n'a été réalisé que chez 8 patients qui présentaient déjà de gros troubles de mémoire et ce pour affiner le diagnostic. Il est anormal chez quatre d'entre eux.

- BEM 144 de Signoret :

- Epreuves verbales : 15 patients sur trente présentent des anomalies dans cette partie du test (50%) montrant des difficultés de rétention d'énoncés complexes (récit riche en détail) et difficulté à faire des apprentissages arbitraires (liste de mots).

Les différentes parties du test sont anormales ou normales ensemble à l'exception des mots couplés qui semblent mieux retenus. Ce qui joue, c'est la moindre capacité

à stocker et récupérer les informations ; ce qui est mis en mémoire est le plus souvent correctement restitué sans oubli avec le délai de rappel.

- Epreuves visuelles : seulement 30% des patients présentent des résultats anormaux, ce qui confirme que visualiser les éléments est une aide significative pour la fixation mnésique. Cependant, le fait que 30% des patients aient des scores pathologiques confirme la difficulté de faire de nouveaux apprentissages même dans le domaine visuel. Des difficultés visuelles sont toujours corrélées avec des difficultés mnésiques verbales plus intenses.

Il est à noter qu'aucun patient n'a que des anomalies au visuel et que 9 patients ont des anomalies dans les deux parties du test à la fois. Quand il existe une dissociation entre verbal et visuel, elle est plutôt en faveur du visuel dans notre cohorte de patients.

Fonctions exécutives

- BREF :

Ce test n'a été réalisé que chez les huit patients les plus gênés au quotidien, d'après leurs plaintes ; on n'a réalisé que le test comprenant les consignes contradictoires.

Il est anormal pour 5 des 8 patients testés

- Trail Making Test :

Ce test est très significatif, surtout par la lenteur de réalisation de l'épreuve. Beaucoup de patients arrivent à réaliser la tâche complexe mais dans des délais tels que cela devient pathologique. Il y a compensation de la gêne de flexibilité mentale par une lenteur d'exécution pour améliorer le contrôle.

Seuls 33% des patients font réellement des erreurs dans l'exécution de la tâche, ce qui dénote un trouble de flexibilité mentale.

Mémoire de travail

- SPAN

Au total 66% des patients ont un score globalement anormal et sur ceux-là, huit ont des anomalies des deux parties du test.

Par ailleurs, on trouve 36% des patients avec un écart < 2 entre les résultats des deux tests mais dont trois avaient un bilan « normal » en regardant les différents

scores. Le fait de se tromper pour des tâches faciles et de réussir des plus difficiles signe une difficulté de mobilisation des ressources attentionnelles.

- Brown Peterson :

50% des patients présentent des résultats « anormaux » avec une tâche interférente de boucle phonologique et 83% avec une tâche interférente de calcul mental. Il y a perte de la cible avec la tâche interférente.

Plus la tâche interférente est chargée en attention (chiffres), plus le patient a de mal à retenir les séquences de lettres, c'est-à-dire à maintenir quelque chose d'autre en mémoire.

Ressources attentionnelles

a) Attention sélective

- Barrage de cloches :

Ce test est peu sensible, il n'est anormal que quand les patients présentent déjà de gros troubles attentionnels ; on note également à ce moment-là un oubli fréquent de la consigne.

b) Attention soutenue

- Barrage de chiffres :

Il est anormal chez 90% des patients testés.

c) Attention auditive

- Rythmes de Mira Stenback :

50% des patients font des erreurs, ce qui témoignerait de troubles attentionnels.

Contrôle mental

- Compte à rebours : cet examen est anormal chez 10% des patients mais réalisé lentement chez 20% patients supplémentaires.

- Compte de trois en trois : anormal chez 30% des patients

Pour ces deux examens, il y a peu d'erreur mais les patients ayant des difficultés semblent les compenser par une lenteur d'exécution.

Au total

Troubles attentionnels et sensibilité aux interférences

Réelle difficulté de mise en mémoire et surtout de maintien en mémoire de l'information

Un patient avec un antécédent de traumatisme crânien en plus présente des troubles des fonctions exécutives et des troubles de mémoire rétrograde assez aisés à différencier des atteintes des autres patients

A noter que les antécédents de dépression, de traumatisme crânien et la fatigue biaisent les résultats dans le sens de la lenteur.

5.2.7 Corrélation entre les plaintes exprimées par les patients et les résultats observés

IRM et clinique : les lésions observées en IRM ne correspondent pas aux territoires des plaintes exprimées par les patients

Bilan cognitif et clinique : dans deux cas les plaintes du patient ne sont pas confirmées par le bilan neuro psychologique ; une patiente dont le bilan évoque un syndrome dépressif sans difficultés cognitives et un patient avec un antécédent de traumatisme crânien chez qui la part des choses est difficile à faire entre séquelles du traumatisme crânien et anomalies liées à une atteinte de type neurolyme.

Chez tous les autres patients les plaintes sont corrélées avec des tests cognitifs anormaux ; il est à noter toutefois que parfois le patient se plaint de peu de choses alors que le bilan montre une altération importante de ses fonctions cognitives. L'inverse est également vrai ; on peut expliquer cela au moins en partie par les différences du « niveau cognitif de base » des patients

Bilans cognitifs et IRM : pas de lien net ; les IRM anormales ne correspondent pas aux tests cognitifs les plus diminués

IRM et potentiels évoqués :

Sur les dix patients présentant des IRM considérées comme étant anormales, sept présentent des résultats anormaux aux PES et un des PES ininterprétables, deux patients présentent des anomalies des PEV. On note qu'un de ces patients présente des anomalies dans les trois types d'exploration.

5.2.8 Conclusion des résultats

L'examen clinique est pauvre et la biologie standard est normale dans la plupart des cas.

Les sérologies n'apportent que très peu de choses et servent surtout à exclure d'autres pathologies infectieuses qui pourraient être évoquées pour expliquer les symptômes présentés par les patients.

Les examens du LCR (protéinorachie élevée et synthèse intrathécale d'Ig G) montrent qu'il existe une réaction inflammatoire dans le LCR (en réponse à l'infection par *Borrelia* ou un autre pathogène ou une étiologie inflammatoire). Il faudrait réaliser systématiquement chez ces patients la recherche d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines spécifiques ; mais cela serait-il marqueur d'une infection active, d'une inflammation post-infectieuse ou d'autre étiologie ou d'un processus neurologique séquellaire ?

Un seul patient présente un électroencéphalogramme anormal.

L'IRM médullaire ne présente aucune anomalie chez les patients testés.

L'EMG et surtout les potentiels évoqués paraissent beaucoup plus intéressants pour visualiser cette atteinte du SNC ; de même que l'IRM cérébrale.

Les tests cognitifs enfin permettent de visualiser et au moins en partie de quantifier les réels troubles cognitifs dont se plaignent ces patients.

6 Conclusion générale et perspectives

Il s'agit de la première enquête étiologique standardisée sur une cohorte prospective de patients consultant dans le service pour une possible maladie de Lyme tertiaire, que nous qualifierons plutôt de patients présentant des troubles neuro-psychologiques subjectifs chroniques, plusieurs mois ou années après des morsures de tiques. Nous leur avons systématiquement proposé un bilan hospitalier standardisé avec examen clinique, bilan biologique, étiologique, reproduisant l'enquête effectuée par les spécialistes de médecine interne lors du bilan étiologique des fatigues chroniques mais élargi aux maladies infectieuses avec un important bilan sérologique. L'originalité de cette étude porte sur l'analyse détaillée du liquide céphalorachidien (électrophorèse des protéines et enquête sérologique), de l'imagerie par résonance magnétique cérébrale, des explorations neurophysiologiques poussées (électromyogramme, électroencéphalogramme, potentiels évoqués) et d'un bilan neuro-cognitif approfondi avec des tests reproductibles et validés.

Même si la physiopathologie des troubles chroniques post morsure de tiques reste inconnue et à l'origine de polémiques, il apparaît que de nombreux patients explorés présentent des anomalies objectives, en particulier dans le liquide céphalorachidien, à l'imagerie cérébrale, aux potentiels évoqués et lors du bilan cognitif. Ils posent un important problème de prise en charge thérapeutique et de suivi.

L'examen clinique et le bilan biologique standard sont pauvres de même que le bilan auto-immun. Les sérologies infectieuses ne trouvent que deux co-infections transmises par des morsures de tiques.

L'examen du liquide céphalorachidien est plus contributif et retrouve une hyperprotéinorachie chez un tiers des patients, peu de pléiocytose, une sérologie de la maladie de Lyme négative et une absence de synthèse intrathécale d'immunoglobulines mais ce dernier examen n'a pas été réalisé chez suffisamment de patients (8/30) pour nous permettre de conclure.

L'imagerie médullaire ne nous est d'aucune utilité (tous les résultats sont normaux). L'imagerie cérébrale par résonance magnétique montre par contre chez 10 patients des images de réaction inflammatoire à priori non spécifiques en séquence Flair et dans des territoires du système nerveux d'habitude non concernés par une atteinte évoquant une pathologie démyélinisante

Les examens électrophysiologiques présentent des anomalies, à l'électromyogramme chez quelques-uns mais cet examen serait à réaliser plus systématiquement. Les potentiels évoqués visuels, auditifs et surtout somesthésiques présentent des anomalies témoignant d'une atteinte des voies de conduction lemniscales du système nerveux central, comparables aux atteintes retrouvées dans les pathologies démyélinisantes.

Le bilan neurocognitif enfin permet d'objectiver les réelles difficultés exprimées par les patients dans leur vie courante ou professionnelle : troubles attentionnels, difficulté de mise en mémoire et d'utilisation des informations en mémoire, difficulté de traitement des doubles tâches.

Aujourd'hui, il n'existe aucun consensus sur le traitement à proposer à ce type de patients : traitement antibiotique qui n'a pas prouvé son efficacité en regard des risques encourus ; traitement à visée anti inflammatoire dans l'hypothèse de troubles post infectieux, rééducation neurologique et des fonctions cognitives dans l'hypothèse de troubles séquellaires ?

Cette étude réalisée en milieu hospitalier chez trente patients permet de mieux cibler le bilan à proposer lors de troubles neurologiques chroniques post morsure de tiques et de préparer efficacement le terrain pour une étude thérapeutique prospective randomisée multi centrique.

7 Bibliographie

1. Stanek G, Strle F. Lyme Borreliosis Seminar. *Lancet* 2003 ; **362** :1639-47.
2. Fleming RV, Marques AR, Klempner MS *et al.* Pre-treatment and post-treatment assesment of the C6 test in patients with persistent symptoms and a history of Lyme borreliosis. *Eur J Microbiol Infect Dis*(2004) **23**: 615-618.
3. Salomon J. Pathologie d'inoculation. Conférence d'internat. Hippocrate 2006
4. Wormser GP, Nadelman RB, Dattwyler RJ *et al.* Practice Guidelines for the Treatment of Lyme Disease. *Clinical Infectious diseases* 2000;**31**(suppl1):S1-14.
5. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED *et al.* The Clinical Assessment, Treatment, and Prevention of Lyme Disease, Human Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis :Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *CID* 2006; **43**: 1089-134.
6. Widhe M, Jarefors S, Ekerfelt C *et al.* *Borrelia*-Specific Interferon-g and Interleukin-4 Secretion in Cerebrospinal Fluid and Blood during Lyme Borreliosis in Humans : Association with Clinical Outcome.*JID* 2004;**189**: 1881-91
7. Weber K. Aspects of Lyme Borreliosis in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2001)**20**:6-13.
8. Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med.* 1989 Aug 31; **321(9)**: 586-96.
9. Carson PJ, Konewko P, Wold KS, *et al.* Long-term and Neuropsychological Outcomes of West Niles Virus Infection. *CID* 2006;**43**:723-30.
10. Gustaw K, Beltowska K, Studzinska MM. Neurological and psychological symptoms after the severe acute neuroborreliosis. *Ann Agric Environ Med* 2001;**8**:91-94.
11. Medical writings Lyme Disease Controversy: Use and Misuse of Language. *Ann Intern Med.*2002;**136**:413-419.
12. Lipsker D, Antoni-Bach N, Hansmann Y. Long-term prognosis of patients treated for erythema migrans in France. *British Journal of Dermatology* 2002;**146**:872-876.
13. Adelson ME, Rao RVS, Tilton RC *et al.* Prevalence of *Borrelia burgdorferi*, *Bartonella spp*, *Babesia microti*, and *Anaplasma phagocytophila* in *Ixodes scapularis* Ticks Collected in Northern New Jersey. *Journal of Clinical Microbiology*, June 2004;2799-2801.

14. Anderson JF, Mintz ED, Gadbow JJ *et al.* *Babesia microti*, Human babesiosis, and *Borrelia burgdorferi* in Connecticut. *Journal of Clinical Microbiology*, dec 1991; 2779-2783.
15. Auwaerter PG. Point : Antibiotic Therapy Is Not the Answer for Patients with Persisting Symptoms Attributable to Lyme Disease. *CID* 2007; **45**: 143-8.
16. La maladie de Lyme. Données du réseau de surveillance de la maladie en Alsace mars 2001- février 2003.
17. Postic D, Ferquel E. Rapport annuel d'activité du centre national de référence des *Borrelia*. Institut Pasteur 2003-2005.
18. Shapiro ED, Gerber MA. Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2000 ; **31** :533-42.
19. Salomon J, Clarissou J, Ader F, Perronne C. La Maladie de Lyme. EMC Akos 2007.
20. Derdovkova M, Lencakova D. Association of genetic variability within the *Borrelia burgdorferi sensu lato* with the ecology, epidemiology of Lyme borreliosis in Europe. *Ann Agric Environ Med* 2005; **12**, 165-172.
21. SPILF. 16^e Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-infectieuse. 13 décembre 2006. Borréliose de Lyme : démarches diagnostiques, thérapeutiques et préventives.
22. Steere A C. Lyme Disease. *N Engl J Med* 2001 ;**345** :115-25.
23. Barbour A. Laboratory Aspects of Lyme Borreliosis. *Clinical Microbiological Reviews* oct 1988, pp 399-414.
24. Szczepanski A, Benach JL. Lyme Borreliosis : Host Responses to *Borrelia burgdorferi*. *Microbiological Reviews*, Mar.1991; 21-34.
25. Wormser GP, Ramanathan R, Nowakowski J *et al.* Duration of Antibiotic Therapy for Early Lyme Disease. *Ann Intern Med.*2003;**138**:697-704.
26. Lightfoot RW, Luft BJ, Rahn DW *et al.* Empiric Parenteral Antibiotic Treatment of Patients with Fibromyalgia and Fatigue and a Positive Serologic Result for Lyme Disease. *Annals of Internal Medicine.*1993; **119**:503-509.

8 Annexes

8.1 Questionnaire

8.2 Bilan proposé dans le service

8.3 Copie de résultats (images)

8.4 Bilan type des fonctions cognitives

8.5 Tableaux de synthèse

8.1 Questionnaire adressé aux patients consultant dans le service



RAYMOND-POINCARE

Garches, le / /



CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE
RAYMOND-POINCARE

104 Bd Raymond-Poincaré
92380 Garches
Standard : 01.47.10.79.00
contact-poincaré.garches
@rpc.ap-hop.paris.fr

Département de médecine

aiguë spécialisée

Unité de maladies

infectieuses

EVALUATION INITIALE DE SYMPTOMES CHRONIQUES (>1 AN)

APRES MORSURE DE TIQUE

Date : / /

Votre médecin traitant est le Dr :

Son adresse et ses coordonnées précises : _____

Votre Nom : _____ Prénom : _____ Age : / /

Lieu de naissance :

Vos Cordonnées précises :

Antécédents familiaux notables :

Antécédents personnels majeurs chirurgicaux et médicaux :

Voyages en zone tropicale :

Animaux :

Profession :

Loisirs et sports :

Symptômes : Remplir la case : Oui(O), Non (N), Non Déterminé(ND) Coter les douleurs de 0 à 10

Notion de morsure de tique : / /

Date : / /

Lieu géographique :

Zone corporelle de la morsure :

Signes généraux après piqûre (fièvre, maux de tête, douleurs diffuses..) : / /

Date : / /

Antécédents d'Erythème migrant : / / Douleurs au point d'inoculation : / / Aphtes : / /

Décharges électriques : / /

Fièvre inexplicquée : / /

Fatigue : / /

Perte de cheveux : /__/
 Troubles des règles : /__/
 Dysfonction sexuelle : /__/
 Troubles du transit : /__/
 Toux, difficulté respiratoire : /__/
 Douleurs articulaires : /__/
 Douleurs dorsolombaires : /__/
 Maux tête : /__/
 Paralyse faciale : /__/
 Troubles auditifs : /__/
 Tremblements : /__/
 Troubles de mémoire : /__/
 Troubles du langage : /__/
 Troubles de l'humeur : /__/
 Paralyse motrice : /__/
 Ganglions : /__/
 Troubles urinaires : /__/
 Douleurs estomac : /__/
 Douleur thoracique : /__/
 Palpitations : /__/
 Raideur articulaire : /__/
 Douleurs musculaires : /__/
 Raideur de nuque : /__/
 Troubles visuels : /__/
 Troubles de l'équilibre : /__/
 Tr. de concentration : /__/
 Désorientation : /__/
 Troubles de l'écriture : /__/
 Troubles du sommeil : /__/

Résultats d'examens déjà pratiqués)

Sérologie de Lyme positive (O/N) : /__ / Date : /__ /__ /__ /

Autres sérologies : _____

Traitements antibiotiques :

Vos traitements actuels :

Intolérances ou allergies connues (y compris alimentaires) :

Ponction lombaire faite : Oui /__ / Non /__ /

IRM cérébrale déjà faite : Oui /__ / Non /__ /

IRM médullaire déjà faite : Oui /__ / Non /__ /

Potentiels évoqués somesthésiques : Oui /__ / Non /__ /

Auditifs : Oui /__ / Non /__ /

Visuels: Oui /__ / Non /__ /

Electromyogramme déjà fait : Oui /__ / Non /__ /

Recherche dans le sang d'autres bactéries (sérologies) : Oui /__ / Non /__ /

Hospitalisations préalables pour bilan : Oui /__ / Non /__ /

Bilan hormonal (thyroïde, cortisol) : Oui /__ / Non /__ /

Autres résultats anormaux : _____

Autres diagnostics évoqués :

Merci de joindre sur une feuille libre les principaux événements survenus après la morsure dans l'ordre chronologique et avec l'impact éventuel des différents traitements

8.2 Bilan proposé dans le service



RAYMOND-POINCARE

Garches, le



CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE
RAYMOND-POINCARE

Département de médecine aiguë
spécialisée

104 Bd Raymond-Poincaré
92380 Garches
Standard : 01.47.10.79.00
contact-poincaré.garches
@rpc.ap-hop.paris.fr

TROUBLES CHRONIQUES POST MORSURE DE TIQUE

- Récupérer questionnaire rempli par le patient historique et examens déjà pratiqués
- Examen neurologique complet par un neurologue /___/ Dr :
- Bilan biologique : à compléter selon bilan réalisé récemment (moins de trois mois)
- - Gr Rh RAI, NFS plaquettes, VS, CRP, TP, TCA
 - Iono, urée, créat, calcémie, phosphorémie, magnésium
 - BHC, CPK, LDH,
 - EPP (immunoélectrophorèse), dosage Ig, haptoglobine
 - FAN,
 - ANCA et complément (si syndrome infl),
 - LWR, HLA B27
 - Enzyme Conversion angiotensine,
 - CD 4, CD8
 - TSH, cortisol, +/- Prolactine, Testostérone (homme)
 - Sérologies VIH (accord préalable patient), TPHA-VDRL
 - Sérologies bartonelle, rickettsia, chlamydiae, mycoplasmes, legionelle, coxiella, brucellose
 - Sérologies EBV, CMV, toxoplasmose, HBV, HCV
- Sérologie Lyme : ELISA et Western blot + sérothèque : avant et après traitement

- **PL : 6 tubes + 2 grands**
- **Biochimie : 2 tubes (avec électrophorèse des protides)**

Bactério, BK : 2 tubes

Anapath : 1 tube

Sérologie Lyme dans LCR : 1 tube (bactério)

*** PCR intracellulaires : CNR ou laboratoire Pr Raoult, Marseille : 25 gouttes**

Envoyer une lettre précise sur les signes cliniques et l'histoire.

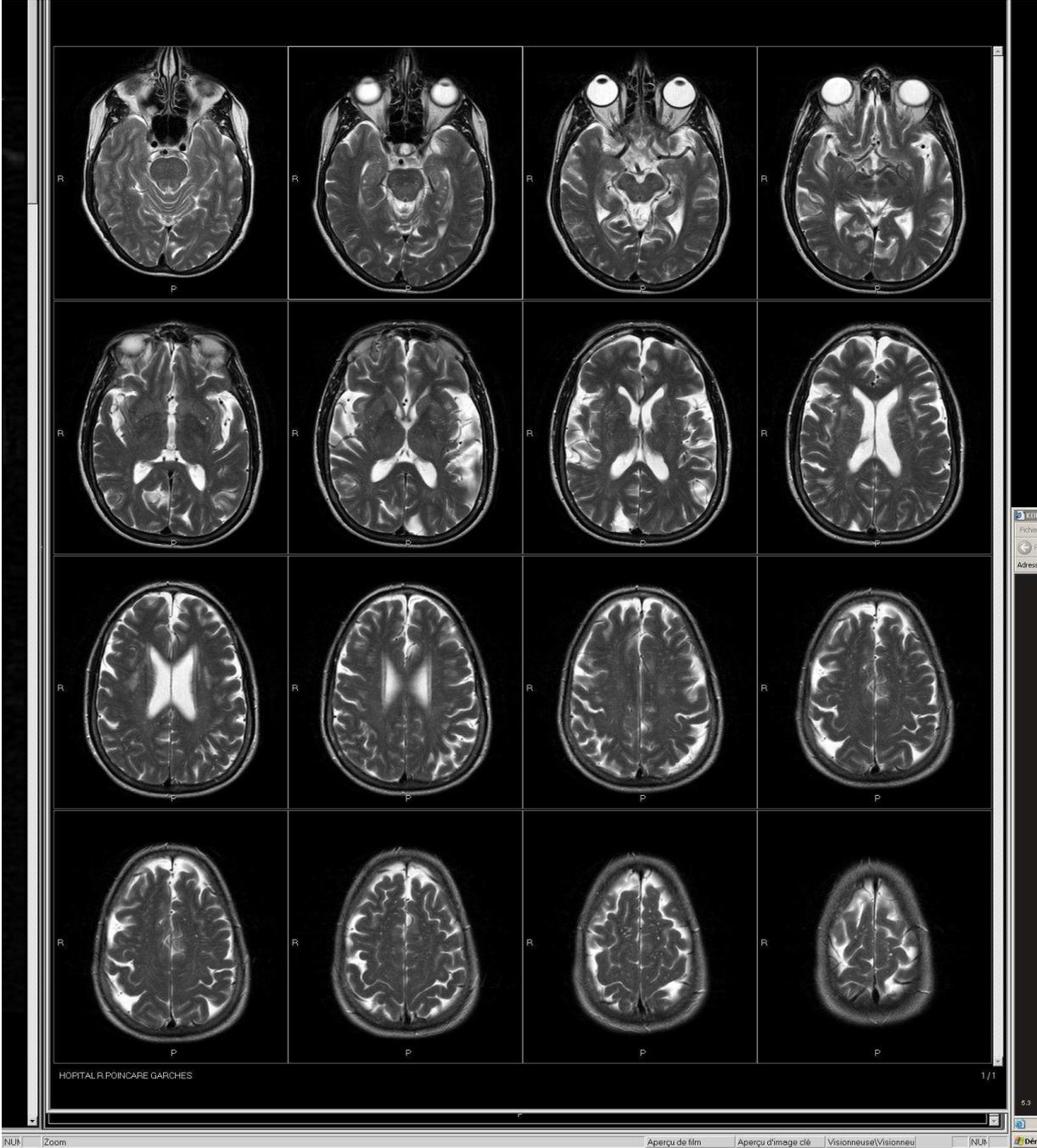
Demande de recherches rickettsiose, coxiella, bartonella, tropheryma

discuter recherche ehrlichia et babesia.

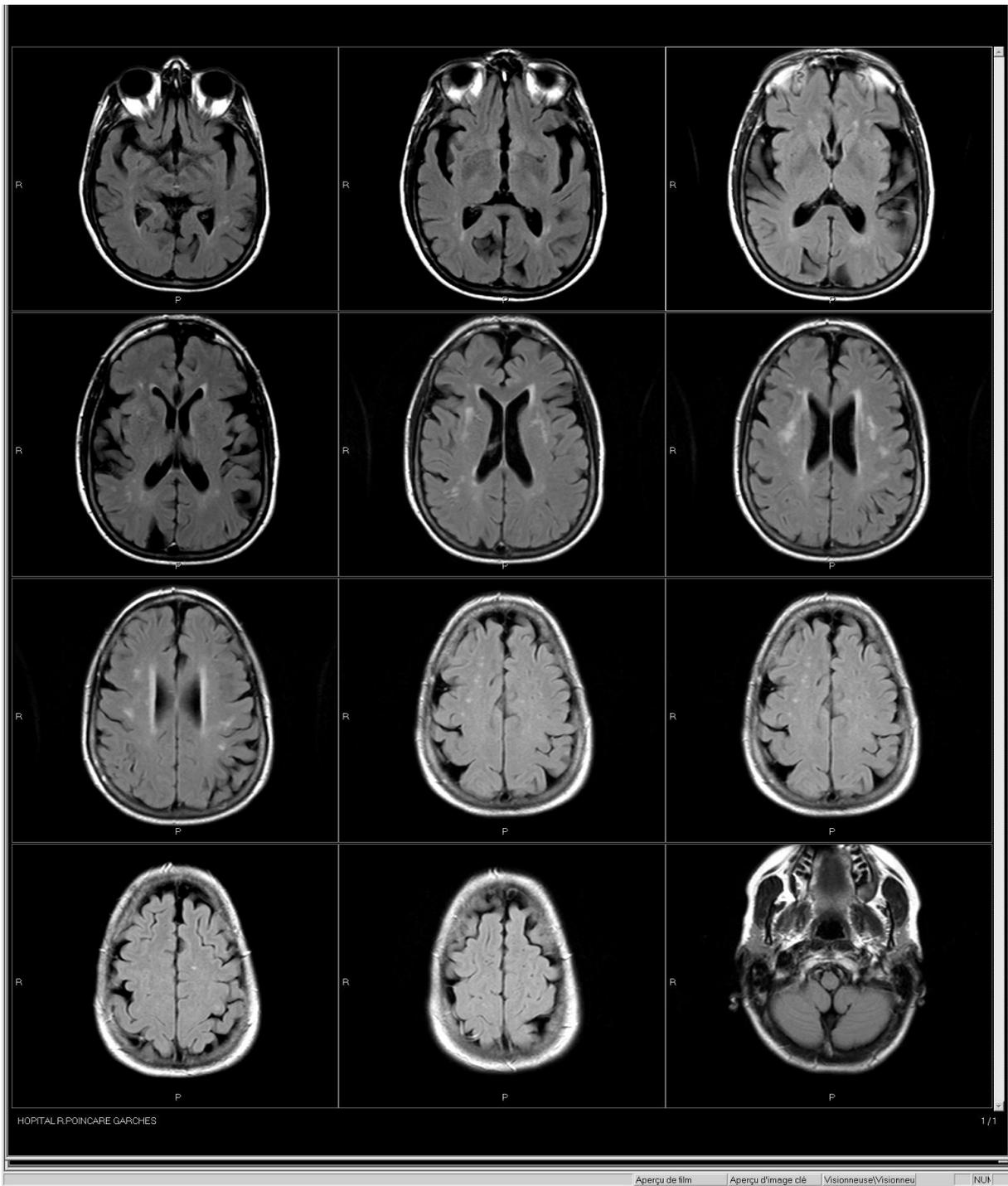
Envoyer LCR + 1 tube à sérum + 1 CRH après.

- **EMG ;**
- **EEG**
- **PEA, PEV, PES**
- **IRM cérébrale : remonter les images au staff radio**
- **EVA douleur avant / après**
- **Bilan des fonctions supérieures**

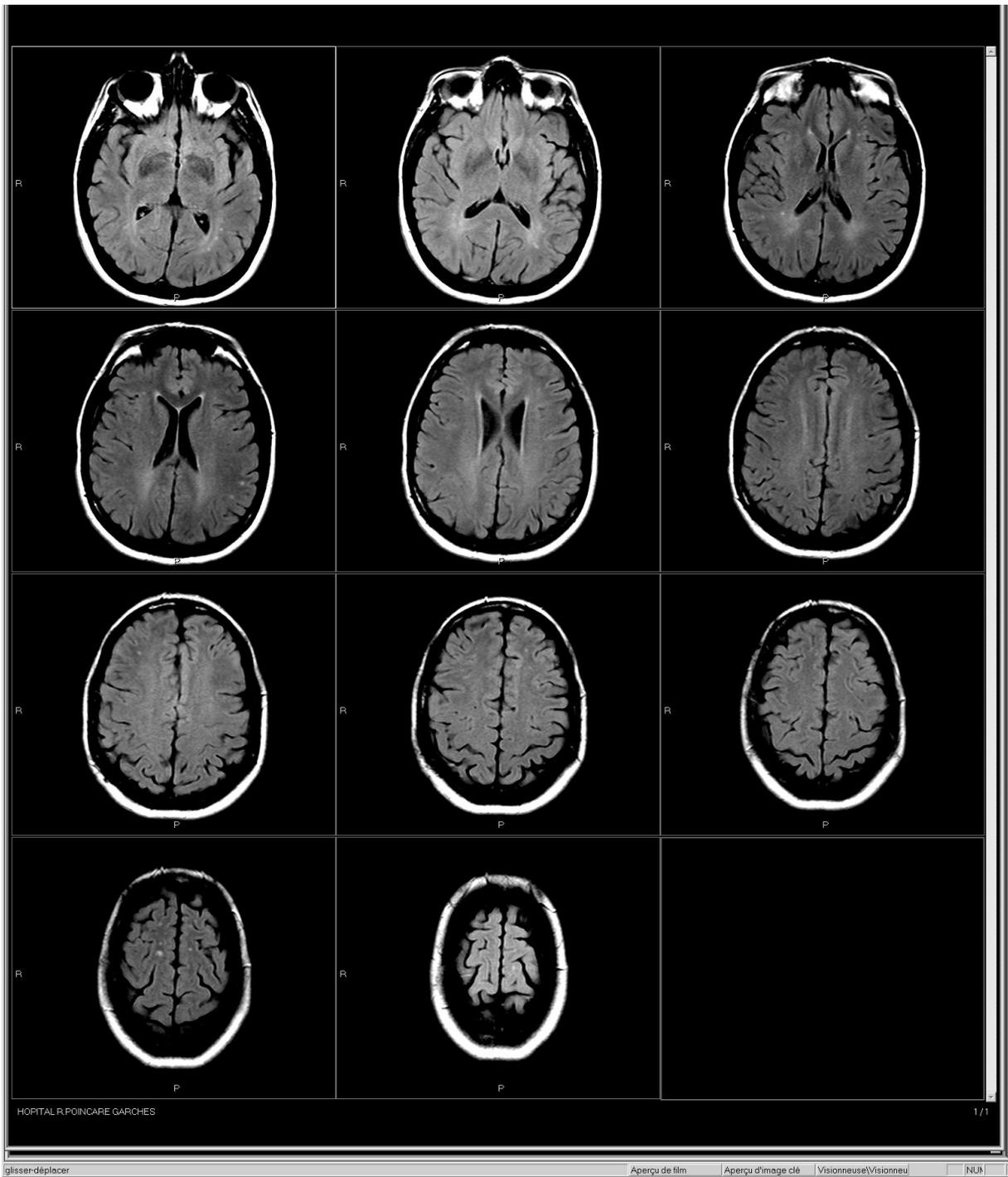
8.3. Copie de résultats d'imagerie



IRM cérébrale en séquence dite T2



IRM cérébrale en analyse de séquence FLAIR



IRM cérébrale en analyse de séquence flair

8.4 Bilan type des fonctions cognitives

Grober et Buschke 16 items

GILET	JONQUILLE
DOMINO	HARENG
DENTISTE	GROSEILLE
HARPE	CUIVRE
MESANGE	CELERI
JUDO	TILLEUL
TABOURET	ROUGEOLE
GEOGRAPHIE	VALSE

Rappel libre et indicé

BEM 144 de Signoret

EVALUATION VERBALE

		Rappel immédiat		Rappel différé	
1.	<u>Robert</u> a une grande famille, une femme et <u>quatre enfants</u> .				
2.	<u>La femme</u> de Robert souhaite <u>changer de voiture</u> .				
3.	Robert est heureux, c'était son rêve depuis longtemps,				
4.	Avoir <u>une voiture rouge</u> , avec <u>un grand coffre</u> .				
5.	Un matin, Robert <u>se lève tôt</u> pour aller chez <u>un garagiste</u> ,				
6.	Garagiste qui est aussi un ami d'enfance.				
7.	Robert doit <u>attendre</u> un peu car il y a <u>beaucoup de clients</u> .				
8.	Le garagiste est <u>bavard</u> et aujourd'hui <u>malheureux</u> .				
9.	En effet, il n'a plus de voiture à vendre.				
10.	Mais Robert remarque dans un coin une voiture rouge.				
11.	Le garagiste lui explique qu'il a oublié cette voiture,				
12.	Tout simplement parce qu'elle tombe toujours en panne.				

1. PRESENTATION DES 24 PHRASES

2. RAPPEL IMMEDIAT DE L'HISTOIRE

3. APPRENTISSAGE DE LA LISTE DE 12 MOTS

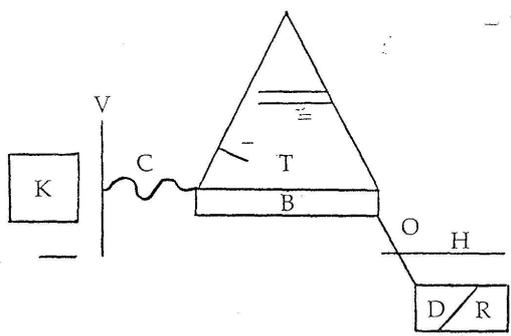
	DRAPEAU	JARDIN	EGLISE	CARNET	SIROP	PEINTURE	AMPOULE	FARINE	MOUCHE	VOLCAN	RASOIR	BOUTON	TOTAL
1													
2													
3													

ÉVALUATION VISUELLE

Rappel immédiat

Rappel différé

T
B
-
=
C
V
K
S
O
H
R
D



T
B
-
=
C
V
K
S
O
H
R
D

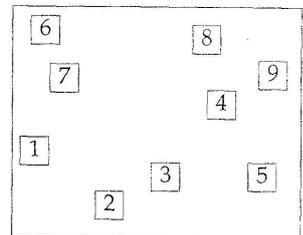
1. PRÉSENTATION DES 24 FIGURES :
2. RAPPEL IMMÉDIAT DE LA FIGURE COMPLEXE :
3. APPRENTISSAGE DE LA LISTE DE 12 SIGNES GRAPHIQUES :

													Total
1													
2													
3													
RL													

4. RAPPEL DIFFÉRÉ DE LA FIGURE COMPLEXE :

5. SPAN VISUO-VISUEL :

4 7	4 2 7 3 1
9 3	7 5 8 3 6
5 8 2	6 1 9 4 7 3
6 9 4	3 9 2 4 8 7
7 2 8 6	4 1 7 9 3 8 6
6 4 3 9	5 9 1 7 4 2 8



6. RAPPEL DIFFÉRÉ DE LA LISTE DE 12 SIGNES GRAPHIQUES :
7. RECONNAISSANCE DIFFÉRÉE DES 24 FIGURES :
8. APPRENTISSAGE DES PAIRES ASSOCIÉES VISUELLES :

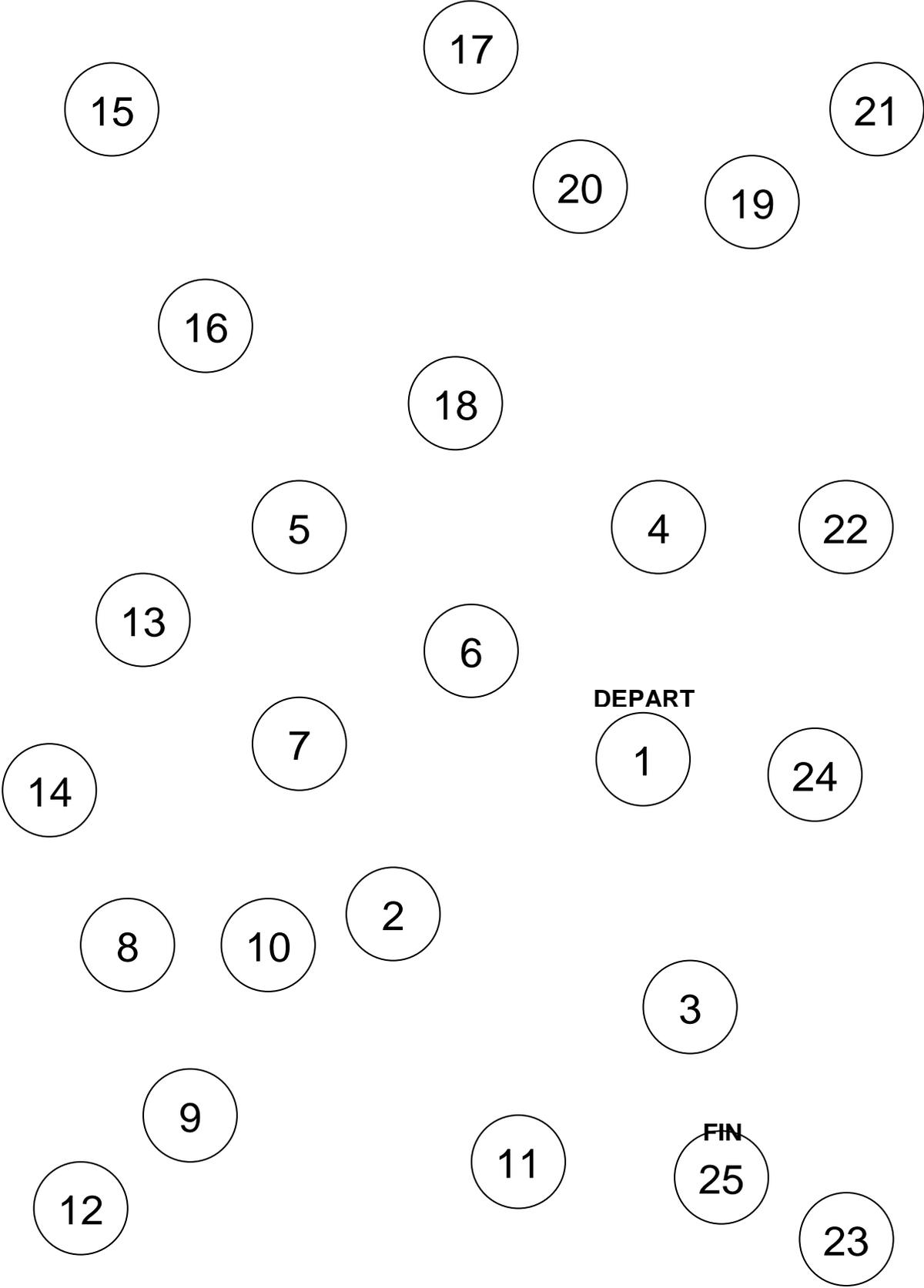
										Total
1										
2										
3										

RECONNAISSANCE DES 24 FIGURES

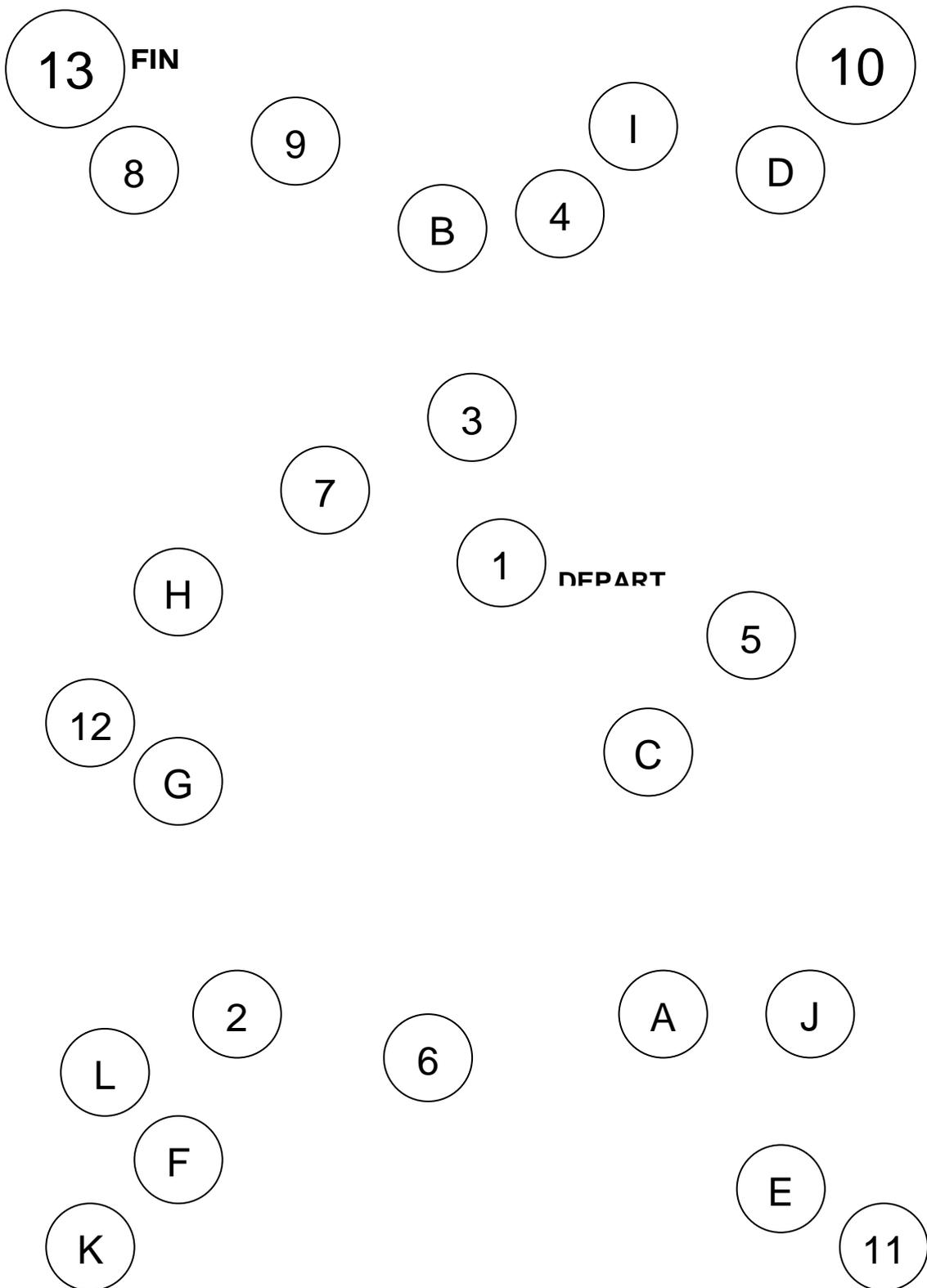
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					

13					
14					
15					
16					
17					
18					
19					
20					
21					
22					
23					
24					

Trail Making Test Version A



Trail Making Test Version B



SPAN

EMPAN ARITHMETIQUE
WAIS

Ordre direct

	Essai 1	Essai 2
3	5 8 2	6 9 4
4	6 4 3 9	7 2 8 6
5	4 2 7 3 1	7 5 8 3 6
6	6 1 9 4 7 3	3 9 2 4 8 7
7	5 9 1 7 4 2 8	4 1 7 9 3 8 6
8	5 8 1 9 2 6 4 7	3 8 2 9 5 1 7 4
9	2 7 5 8 6 2 5 8 4	7 1 3 9 4 2 5 6 8

Ordre indirect

	Essai 1	Essai 2
2	2 4	5 8
3	6 2 9	4 1 5
4	3 2 7 9	4 9 6 8
5	1 5 2 8 6	6 1 8 4 3
6	5 3 9 4 1 8	7 2 4 8 5 6
7	8 1 2 9 3 6 5	4 7 3 9 1 2 8
8	9 4 3 7 6 2 5 8	7 2 8 1 9 6 5 3

Brown Peterson

Intervalle vide :

Je vais vous lire des séries de 3 lettres qu'il faut que vous mémorisiez. (1 lettre par sec).

Après chaque série et seulement quand je vous dirais "TOP", vous répéterez les 3 lettres dans le même ordre. Il peut s'écouler un certain temps entre le moment où je vous lis les 3 lettres et celui où je vous dis "TOP" pour répéter.

0	HMC	
5	LVJ	
10	NHP	
20	TXR	
10	PSJ	

5	KGF	
0	QTN	
20	RXP	
10	FJD	
0	JCF	

5	BHM	
20	CNK	
10	MVX	
5	KNB	
0	HFC	

20	MBJ	
20	FPK	
10	TJM	
0	QND	
5	RBX	

Intervalle plein : tâche motrice

Je vais vous lire des séries de 3 lettres qu'il faut que vous mémorisiez. (1 lettre par sec).

Après chaque série et seulement quand je vous dirais "TOP", vous répéterez les 3 lettres dans le même ordre. Il peut s'écouler un certain temps entre le moment où je vous lis les 3 lettres et celui où je vous dis "TOP" pour répéter.

Cette fois, pendant ce temps, je vais faire des gestes puis vous les ferez à votre tour exactement comme moi. Puis, quand je vous dirais "TOP", vous me redonnerez les 3 lettres du début, dans le même ordre.

Le patient pose une main à plat, paume contre la table, doigts écartés : on touche sa main en 3 points différents avec votre index : il regarde et doit ensuite répéter, avec son index contro-latéral la succession observée.

5	KFC	
20	NXB	
5	LVH	
10	BSJ	
20	QCR	

5	CFH	
10	NPX	
5	FTJ	
10	BQR	
20	HNV	

10	KGL	
5	FJD	
20	HBR	
10	LHT	
20	GQM	

Intervalle plein : tâche d'articulation.

Je vais vous lire des séries de 3 lettres qu'il faut que vous mémorisiez. (1 lettre par sec).

Après chaque série et seulement quand je vous dirais "TOP", vous répéterez les 3 lettres dans le même ordre. Il peut s'écouler un certain temps entre le moment où je vous lis les 3 lettres et celui où je vous dis "TOP" pour répéter.

Cette fois, pendant ce temps, vous devrez répéter rapidement et sans vous arrêter des syllabes non significatives "bla bla bla"... Puis quand je vous dirai "TOP", vous me redonnerez les 3 lettres du début, dans le même ordre.

20	FQB	
5	DRJ	
5	KMC	
10	GMX	
20	SBJ	

5	KPR	
20	NHD	
5	STQ	
10	DQR	
10	GKN	

10	MKT	
20	NXG	
5	SBK	
10	JBN	
20	VLX	

sar	byr	p□s
v□r	tup	vas
tip	ƒ□r	bir
sum	lyr	blo
t□s	lus	rel

Intervalle plein : tâche d'addition.

Je vais vous lire des séries de 3 lettres qu'il faut que vous mémorisez. (1 lettre par sec).

Après chaque série et seulement quand je vous dirais "TOP", vous répérez les 3 lettres dans le même ordre. Il peut s'écouler un certain temps entre le moment où je vous lis les 3 lettres et celui où je vous dis "TOP" pour répéter.

Cette fois, pendant ce temps, je vais vous donner des additions à faire dans votre tête : vous devrez être le plus rapide possible. Puis, quand je vous dirai "TOP", vous me redonnerez les 3 lettres du début, dans le même ordre.

20	JFB		5+7	3+5	6+4	2+9	6+5	8+7	4+9	2+6	5+8	8+6	4+8	9+3
5	HLC		9+6	2+5	6+8	2+4								
10	XNV		7+6	9+5	4+6	3+8	6+3	2+8	4+5	7+9	1+3			
5	KRT		5+6	4+4	6+3	6+9								
20	QCF		3+1	6+6	4+7	3+7	5+6	4+4	6+3	9+9	3+3	2+8	1+1	5+8

5	SPK		7+8	2+6	4+5	7+7								
10	FXG		2+9	4+5	5+9	7+6	1+9	5+2	2+3	7+8	2+3			
5	SBH		8+8	7+9	3+7	4+8								
10	MQC		6+1	4+5	9+3	4+9	9+6	6+6	7+9	4+8	6+1			
20	GKS		5+6	9+5	6+8	2+4	8+6	9+1	4+9	8+7	6+5	7+7	2+5	2+8

10	KPR		3+5	6+4	8+6	9+5	5+8	4+7	5+2	8+8	2+4			
20	NBQ		2+9	6+5	8+7	4+9	2+6	5+8	4+7	6+6	4+8	1+3	3+4	9+5
20	HMB		4+5	7+6	3+3	9+5	6+1	7+8	8+8	4+2	9+6	4+1	6+6	9+3
10	GXN		5+9	3+8	2+4	6+5	5+8	1+1	2+6	7+9	4+7			
5	CMJ		7+6	8+6	4+9	5+7								

Total des additions réussies : /125

	0	5	10	20
Intervalle vide	/5	/5	/5	/5
Tâche motrice	0	/5	/5	/5
Tâche d'articulation	0	/5	/5	/5
Tâche d'addition	0	/5	/5	/5

% de réponses

	0	5	10	20
Intervalle vide				
Tâche motrice				
Tâche d'articulation				
Tâche d'addition				

Barrage de cloches



Barrage de chiffres

1	4	9
---	---	---

2	6	5	9	4	5	2	5	2	6	7	8
4	1	2	5	1	3	0	4	9	1	5	4
0	6	7	6	8	9	8	0	8	0	3	2
9	0	4	3	0	1	9	3	7	6	5	8
7	9	5	3	7	8	8	9	7	6	2	4
7	3	7	6	8	5	8	5	3	2	4	1
5	2	3	1	2	3	1	7	2	8	5	9
4	1	7	4	7	6	9	2	1	8	3	5
2	7	4	2	6	2	9	4	5	0	8	4
4	3	4	0	4	3	0	2	8	2	0	9
6	1	5	2	8	6	1	9	1	5	1	8
4	5	2	8	1	3	9	1	5	1	3	6
7	9	7	5	0	7	3	4	0	8	5	2
8	4	9	7	5	0	1	6	0	2	9	3

8.5 Tableaux de synthèse

Tableau 1 :

Type de test	normal	normal lent	anormal	non réalisé	total
fluence verbale	14	9	3	4	30
compte à rebours	19	6	3	2	30
compte de 3 en 3	15	3	8	4	30
trail making test					
version A	20		9	1	30
version B	15		14	1	30
barrage de chiffres	0	0	27	3	30
barrage de cloches	19	6	4	1	30
span endroit	16		13	1	30
span envers	19		10	1	30
brown peterson					
BP syllabique	12		15	3	30
BP cal ment	1		25	4	30
rythmes	10		12	8	30
BEM/B144 verbal	9		15	6	30
BEM/B144 visuel	15		9	6	30

Tableau 1 : Résultats synthétiques du bilan neuro cognitif

Tableau 2 : Principaux résultats du bilan biologique

Bilan biologique	normal	anormal	non réalisé	total
sérologies	26	2	2	30
bilan standard	25	5 lymphopénies	0	30
auto immun	30	0	0	30
sérologie Lyme sang	18	10	2	30
sérologie Lyme LCR	22	2	6	30
protéïnorachie	9	16	5	30

Tableau 3 : Principaux résultats des examens d'imagerie et d'explorations neurophysiologiques

	normal	anormal	Non réalisé	total
EMG	17	1	11	30
Potentiels évoqués :				30
PEA	14	2	14	30
PEV	18	3	9	30
PES	11	10	9	30
IRM crâne	14	10	6	30

Principales abréviations utilisées dans le texte :

ECM : érythème chronique migrant

EEG : électroencéphalogramme.

EMG : électromyogramme.

PEV : potentiels évoqués visuels.

PES : potentiels évoqués somesthésiques.

PEAP : potentiels évoqués auditifs précoces.

FAN : facteur anti-nucléaire.

ANCA : anticorps anti cytoplasme des polynucléaires.

EPP : électrophorèse des protéines plasmatiques.

C3 C4 : fractions du complément.

ACA : acrodermatite chronique atrophiante

LCR : liquide céphalo rachidien

BK : bacille de Koch

IRM : imagerie par résonance magnétique

SEP : sclérose en plaques

BEM144 : Batterie d'Efficienc Mnésique