

Une affection rare avec une présentation clinique typique

Neuroborréliose méningo-vasculaire

Matúš Velický Bücheler^a, médecin diplômé; Dr méd. Antonia Thieme^b; Dr méd. Matthias Arnold^a

Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen: ^a Klinik für Neurologie; ^b Netzwerk Radiologie

Contexte

La borréliose de Lyme est la zoonose transmise par les tiques la plus fréquente en Europe – elle est causée par le spirochète *Borrelia burgdorferi* sensu lato et transmise à l'être humain par la tique du mouton (*Ixodes ricinus*) [1, 2]. Selon le système de déclaration Sentinella de l'Office fédéral de la santé publique (OFSP), le nombre de cas de borréliose de Lyme en Suisse était estimé à 4400 pour le premier semestre 2022 [3]. Contrairement à la méningo-encéphalite verno-estivale (MEVE), une zoonose également transmise par la tique du mouton, il n'existe pour l'heure pas de vaccin contre la borréliose de Lyme. En effet, le vaccin de SmithKline Beecham (SKB), certes efficace mais controversé et peu demandé en raison de la méthodologie douteuse de l'étude d'autorisation – des plaintes ont été déposées contre le fabricant du vaccin par les volontaires de l'étude en raison d'un préjudice subi –, a été retiré du marché en 2002 aux États-Unis [4, 5]. Une neuroborréliose peut survenir à la fois dans le cadre d'un stade précoce disséminé de la maladie et d'un stade tardif généralisé et se manifester au niveau du système nerveux périphérique et/ou central (SNC) [2, 6]. La forme la plus courante de la neuroborréliose aiguë précoce en Europe consiste en une méningo-polyradiculite (le plus souvent) douloureuse avec atteinte (bilatérale) du nerf facial (syndrome de Garin-Bujadoux-Bannwarth, en abrégé syndrome de Bannwarth). Aux États-Unis, une parésie faciale isolée est encore plus

souvent observée comme premier symptôme [2]. Ces deux symptômes peuvent toutefois aussi être absents dans le cadre de la maladie. La forme méningo-vasculaire est une affection très rare (env. 0,3% des cas de neuroborréliose), mais grave, avec une vascularite associée, quel que soit le calibre des vaisseaux, et les complications vasculaires qui peuvent en résulter [2, 7–13].

Présentation du cas

Anamnèse

Une patiente de 22 ans s'est présentée à notre service des urgences en décembre en raison d'un

trouble aigu de la sensibilité de la moitié gauche du corps, persistant depuis environ 45 minutes, et d'une sensation de faiblesse du bras gauche. À l'examen neurologique clinique, il y avait un hémisyndrome sensorimoteur du côté gauche, prédominant au niveau du bras, correspondant à 4 points sur l'échelle «National Institutes of Health Stroke Scale» (NIHSS). L'imagerie par résonance magnétique (IRM) réalisée en urgence a révélé une ischémie aiguë du thalamus droit comme cause des symptômes (fig. 1).

Une thrombolyse systémique avec 45 mg d'activateur tissulaire du plasminogène recombinant a été mise en œuvre.

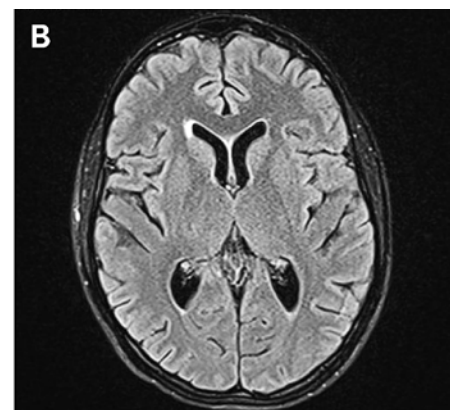
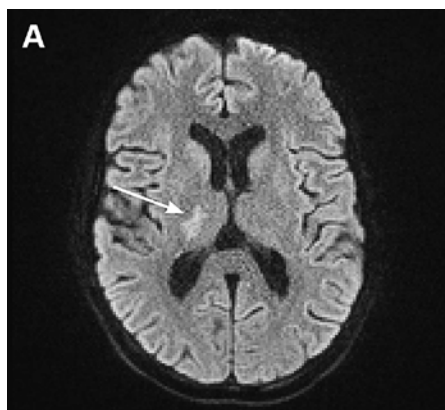


Figure 1: Imagerie par résonance magnétique du neurocrâne native, séquence pondérée en diffusion (DWI; **A**) et séquence Flair (**B**), coupe transversale. Mismatch DWI-Flair: alors qu'une hyperintensité est visible dans la séquence DWI (flèche), elle est absente dans la séquence Flair, ce qui correspond à une ischémie aiguë (<4,5 heures depuis le début).



Figure 2: Imagerie par résonance magnétique du neurocrâne avec produit de contraste, coupe transversale. Rehaussement de contraste leptoméningé dans la fosse crânienne postérieure (flèches).

À l'anamnèse approfondie, la patiente a fait état de céphalées quotidiennes à prédominance occipitale persistantes depuis environ six mois, de températures subfébriles à fébriles, ainsi que de scintillements visuels récurrents et de difficultés fluctuantes à trouver ses mots.

Résultats

L'examen d'imagerie réalisé le lendemain (IRM du neurocrâne avec produit de contraste / angio-IRM extra-/intracrânienne) a montré un rehaussement de contraste leptoméningé intrafratentorial bilatéral compatible avec une leptoméningite (fig. 2), ainsi qu'une sténose segmentaire de l'artère cérébelleuse postéro-inférieure gauche et une sténose modérée de l'artère vertébrale dans le segment V4 à droite suggérant une vascularite.

Les résultats de l'imagerie, les céphalées persistantes et la constellation inflammatoire constatée dans les analyses de laboratoire effectuées à l'admission, avec une augmentation limite de la protéine C réactive (CRP: 8 mg/l; norme: <8 mg/l) et une nette leucocytose (16,7 G/l; norme: 4–10 G/l), ont amené à réaliser une ponction lombaire. L'examen du liquide céphalorachidien (LCR) a révélé un syndrome inflammatoire du LCR, probablement dû à un agent pathogène, avec une pléiocytose à prédominance granulocytaire (92 cellules/ μ l), un dysfonctionnement marqué de la barrière hémato-encéphalique, un lactate légèrement élevé et un glucose diminué (tab. 1).

La sérologie des borrélioses (sérum) était positive pour l'immunoglobuline G (IgG) et l'IgM; l'index LCR/sérum pour *Borrelia burgdorferi* (IgG et IgM) était négatif dans la première ponction lombaire. L'immunoblot pour les borrélioses était nettement positif pour les anticorps contre les antigènes VlsE et P18 et donc pour la formation d'anticorps spécifiques aux borrélioses.

La réaction de polymérisation en chaîne (PCR) pour les borrélioses, réalisée à partir du LCR, s'est révélée négative.

Traitement et examens complémentaires

Du fait de la constellation inflammatoire du LCR, une antibiothérapie empirique intraveineuse par ceftriaxone 2 g toutes les 12 heures et aciclovir 10 mg/kg de poids corporel a été initiée et des examens complémentaires spécifiques à l'agent pathogène ont été demandés.

Le dosage de la chimiokine CXCL13 dans le LCR (chimioattractant des lymphocytes B et T auxiliaires, produit entre autres par les cellules dendritiques [14]) – un marqueur sensible d'une neuroborréliose précoce [15] – s'est révélé nettement positif (1022 pg/ml; norme: <250 pg/ml).

Six jours plus tard, alors qu'une neuroborréliose était toujours fortement suspectée sur le plan clinique et en laboratoire, une nouvelle ponction lombaire a été effectuée, indiquant une pléiocytose lymphocytaire avec des plasmocytes isolés (112 cellules/ μ l). Il y avait une synthèse intrathécale d'IgM et d'IgG. L'index LCR/sérum pour les IgG anti-borrélioses était désormais nettement positif (>3,27; norme: <1,5), avec un index LCR/sérum pour les IgM en augmentation mais toujours formellement normal (augmentation de 0,81 initialement à 1,22; norme: <1,5) (tab. 1).

Les examens complémentaires à la recherche d'autres agents pathogènes neurotropes ou transmis par les tiques dans le sérum et le LCR étaient sans particularité:

- PCR sur LCR pour le virus varicelle-zona (VZV) et le virus herpès simplex (HSV) 1 et 2,
- Index LCR/sérum pour le HSV et le VZV,
- Sérologie y compris index LCR/sérum pour la syphilis et la MEVE,
- Sérologie pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et l'antigène du VIH,
- Sérologie pour le cytomégalo virus (CMV) et *Coxiella burnetii*; test antigénique et sérologie pour le «severe acute respiratory syndrome coronavirus 2» (SARS-CoV-2),
- Test Quantiféron.

Le dépistage sérologique pour les vascularites systémiques (avec atteinte du SNC) et l'évaluation clinique étaient aussi normal, avec une sérologie positive (IgG) pour le virus d'Epstein-Barr (EBV) au sens d'une cicatrice sérologique. Les investigations approfondies à la recherche d'une autre étiologie d'accident vasculaire cérébral n'ont révélé aucun indice d'une étiologie concurrente:

- Échographie duplex des vaisseaux irriguant le cerveau, sans détection d'une macroangiopathie pertinente.

- Échocardiographie transthoracique et transœsophagienne, sans détection d'un foramen ovale perméable ou d'une autre source d'embolie cardiaque.
- Consultation gynécologique et tomographie par émission de positons-tomodensitométrie (TEP-TDM) sans détection de tumeur maligne.

Traitement et évolution

Les céphalées réfractaires se sont rapidement améliorées après l'instauration de l'antibiothérapie (ceftriaxone 2 g, réduite à 1×/j par la suite), qui a été poursuivie par voie intraveineuse pendant trois semaines conformément aux lignes directrices [16].

En plus du traitement anti-infectieux empirique, une prophylaxie secondaire par acide acétylsalicylique 100 mg/j et atorvastatine 40 mg/j a été mise en place. Les contrôles effectués six semaines et trois mois après l'entrée en neuro-réhabilitation stationnaire de la patiente ont montré une nette amélioration des anomalies cliniques et paracliniques. Sur le plan clinique, il y avait toujours une discrète hémihypoesthésie et dysmétrie du côté gauche au test doigt-nez (correspondant à un score NIHSS de 2 points). La ponction lombaire a montré une nette régression de la pléiocytose (17 cellules/ μ l), du dysfonctionnement de la barrière hémato-encéphalique et de la concentration de CXCL13, désormais inférieure à la valeur seuil (tab. 1).

À l'IRM du neurocrâne, il n'y avait plus de rehaussement leptoméningé et le statut vasculaire était désormais normal. Le traitement par statine a été arrêté trois mois après l'événement initial; l'acide acétylsalicylique a aussi pu être arrêté après douze mois, le risque de récurrence ayant été jugé très faible.

Discussion

Nous avons présenté un cas d'évolution méningo-vasculaire d'une neuroborréliose précoce avec des anomalies cliniques et d'imagerie typiques. Dans notre cas, le diagnostic de neuroborréliose a été posé cliniquement sur la base de céphalées occipitales réfractaires, expression de la pathologie méningitique, suivies d'une ischémie cérébrale, expression de la vascularite associée. Sur le plan paraclinique, le diagnostic a été posé sur la base de la mise en évidence d'un rehaussement leptoméningé (IRM) et des résultats inflammatoires du LCR, avec une positivité précoce de la chimiokine CXCL13 dans le LCR et plus tard une synthèse intrathécale positive d'anticorps spécifiques anti-borrélioses (index LCR/sérum positif) [8, 14–16]. La sensibilité de l'index LCR/sérum augmente avec le temps [16]. Chez notre patiente, il n'est devenu positif que lors de la ponction de suivi effectuée une semaine après l'événement index (ischémie céré-

Tableau 1: Résultats des analyses de laboratoire au fil du temps

Paramètre (norme)	1 ^{ère} ponction lombaire (Jour 1)	2 ^e ponction lombaire (Jour 7)	3 ^e ponction lombaire (Jour 44)
Nombre de cellules (<3/µl)	92	112	17
– dont mononucléaires	50	112	16
– dont polynucléaires	40	0	1
Résultat cytologique	Pléiocytose granulocytaire	Pléiocytose lymphocytaire	N/A
Protéines totales (0,15–0,45 g/l)	1,77	0,91	0,45
Albumine (0,11–0,35 g/l)	1,22	0,59	0,3
Lactate (<2,4 mmol/l)	4,4	2,2	N/A
Glucose (2,2–3,9 mmol/l)	2,1	1,8	3,2
Bandes oligoclonales d'IgG	Type II (exclusivement dans le LCR)	Type II (exclusivement dans le LCR)	N/A
	Bandes spécifiques au LCR 5–10	Bandes spécifiques au LCR >15	N/A
Fonction de la BHE	Dysfonctionnement sévère	Dysfonctionnement modéré	Dysfonctionnement léger
Sérologies			
<i>Borrelia burgdorferi</i> IgG [<10 AU/ml]	145	162	211
<i>Borrelia burgdorferi</i> IgM [<18 AU/ml]	39	39	39
CXCL-13 (<250 pg/ml)	>1022	745,4	<0,2
Index LCR/sérum			
<i>Borrelia burgdorferi</i> IgG (Li/Se-Index) [<1,5]	1,24	>3,27	19,75
<i>Borrelia burgdorferi</i> IgM (Li/Se-Index) [<1,5]	0,81	1,22	3,89

La pléiocytose granulocytaire au Jour 1, la légère augmentation du lactate et le dysfonctionnement sévère de la BHE sont l'expression d'un syndrome inflammatoire du LCR dû à un agent pathogène. Sous traitement, il y a eu une pléiocytose lymphocytaire avec quelques plasmocytes. Alors que le CXCL-13 était fortement positif dès la première ponction, l'index LCR/sérum a uniquement indiqué plus tard une infection à borrelies du système nerveux central.
BHE: barrière hémato-encéphalique; LCR: liquide céphalo-rachidien; Ig: immunoglobuline; N/A: valeurs non disponibles.

brale), alors que le CXCL13 était déjà fortement positif lors de la première ponction lombaire. Ceci témoigne de la valeur du CXCL13 dans cette situation.

Ce biomarqueur joue un rôle important aussi bien pour le diagnostic en présence d'un index LCR/sérum initialement négatif que pour l'évaluation de l'évolution de la maladie et du succès du traitement, car dans le LCR isolé, il présente une sensibilité (89%) et une spécificité (96%) élevées [15]. Sous antibiothérapie, une diminution rapide et significative du CXCL13 est observée, ce qui n'est pas le cas pour l'index LCR/sérum et les sérologies [14] (tab. 1). La PCR pour les borrelies possède une faible sensibilité (10–30%) et n'exclut pas la maladie en cas de négativité [16].

Il semble y avoir des similitudes physiopathologiques entre la forme méningo-vasculaire de la neurosyphilis et de la neuroborréliose. Les manifestations neuropathologiques sont caractérisées par une méningite basale lymphocytaire chronique, associée à une épendymite

et à une atteinte vasculaire ultérieure entraînant des thromboses artérielles occlusives et des infarctus cérébraux ischémiques secondaires («endartérite oblitérante» dans le cas de la neurosyphilis). Cela avait été démontré dans des études autopsiques d'un patient atteint de neuroborréliose méningo-vasculaire [11]. La prédominance d'infarctus dans le territoire postérieur en association avec une méningite basale suggère une propagation directe de l'infection des méninges aux vaisseaux sanguins [8].

De façon cohérente avec la présentation clinique chez notre patiente, l'ischémie cérébrale et donc la phase vascularitique de la maladie ont été précédées d'une phase prodromique méningitique prolongée avec céphalées. En cas de symptômes compatibles, la neuroborréliose de Lyme devrait être envisagée comme diagnostic différentiel indépendamment de la saison, car la recrudescence saisonnière de la maladie ne constitue pas un prédicteur négatif fiable [17]. Dans notre cas, le diagnostic a été posé en hiver, une saison où l'activité des tiques n'est

typiquement pas élevée. L'ischémie cérébrale ayant conduit à l'hospitalisation a toutefois été précédée d'une phase prodromique de plusieurs mois avec comme corrélat clinique des céphalées réfractaires, de sorte que, même si la période d'incubation ne peut pas être déterminée avec précision, on peut supposer cliniquement que l'infection a eu lieu pendant la haute saison des tiques [3].

Les céphalées à prédominance occipitale, l'absence de signes d'irritation méningée, l'évolution lentement progressive et les ischémies dans le territoire postérieur constituent donc des anomalies typiques de la forme méningo-vasculaire de la neuroborréliose de Lyme [8].

Correspondance
Dr. med. Matúš Velický Bücheler
Klinik für Neurologie
Universitätsspital Zürich
Frauenklinikstrasse 26
CH-8091 Zürich
[matus.velickybuecheler\[at\]usz.ch](mailto:matus.velickybuecheler[at]usz.ch)

L'essentiel pour la pratique

- La forme méningo-vasculaire de la neuroborréliose de Lyme est une affection très rare, avec néanmoins une présentation clinique typique. Des céphalées réfractaires persistantes sont en général le premier symptôme et doivent amener à effectuer une imagerie par résonance magnétique (IRM) et une ponction lombaire.
- Un rehaussement de contraste leptoméningé basal à l'IRM et des infarctus cérébraux ischémiques ultérieurs, surtout dans le territoire postérieur, constituent une constellation typique.
- L'initiation précoce d'une antibiothérapie est associée à un bon devenir clinique.

Ethics Statement

Un consentement éclairé écrit est disponible pour la publication.

Conflict of Interest Statement

Les auteurs et l'auteure ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

Références

- 1 Schwartz I. Lyme borreliosis – biology, epidemiology and control. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(3):556.
- 2 Marques AR. Lyme neuroborreliosis: Continuum (Minneapolis Minn). 2015;21(6 Neuroinfectious Disease): 1729–44.
- 3 Office fédéral de la santé publique OFSP. Maladies transmises par les tiques [Internet]. Berne: OFSP; 2022 [consulté le 18.04.2024]. Disponible sur: https://www.bag.admin.ch/dam/bag/fr/dokumente/mt/infektionskrankheiten/zecken/zecken-lagebericht-schweiz.pdf.download.pdf/2101044_BAG_Bulletin_FR_16_2021_Zeckenbericht.pdf
- 4 Kullberg BJ, Vrijmoeth HD, van de Schoor F, Hovius JW. Lyme borreliosis: diagnosis and management. *BMJ*. 2020;369:m1041.
- 5 Aronowitz RA. The rise and fall of the Lyme disease vaccines: a cautionary tale for risk interventions in American medicine and public health. *Milbank Q*. 2012;90(2):250–77.
- 6 Garcia-Monco JC, Benach JL. Lyme neuroborreliosis: clinical outcomes, controversy, pathogenesis, and polymicrobial infections. *Ann Neurol*. 2019;85(1):21–31.
- 7 Garkowski A, Zajkowska J, Zajkowska A, Kułakowska A, Zajkowska O, Kubas B, et al. Cerebrovascular manifestations of Lyme neuroborreliosis – a systematic review of published cases. *Front Neurol*. 2017;8:146.
- 8 May EF, Jabbari B. Stroke in neuroborreliosis. *Stroke*. 1990;21(8):1232–5.
- 9 Uldry PA, Regli F, Bogousslavsky J. Cerebral angiopathy and recurrent strokes following *Borrelia burgdorferi* infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987;50(12):1703–4.
- 10 Topakian R, Stieglbauer K, Aichner FT. Unexplained cerebral vasculitis and stroke: keep Lyme neuroborreliosis in mind. *Lancet Neurol*. 2007;6(9):756–7.
- 11 Miklossy J, Kuntzer T, Bogousslavsky J, Regli F, Janzer RC. Meningovascular form of neuroborreliosis: similarities between neuropathological findings in a case of Lyme disease and those occurring in tertiary neurosyphilis. *Acta Neuropathol*. 1990;80(5):568–72.
- 12 Topakian R, Stieglbauer K, Nussbaumer K, Aichner FT. Cerebral vasculitis and stroke in Lyme neuroborreliosis. *Cerebrovasc Dis*. 2008;26(5):455–61.
- 13 Wilke M, Eiffert H, Christen HJ, Hanefeld F. Primarily chronic and cerebrovascular course of Lyme neurobor-

reliosis: case reports and literature review. *Arch Dis Child*. 2000;83(1):67–71.

14 Senel M, Rupprecht TA, Tumani H, Pfister HW, Ludolph AC, Brettschneider J. The chemokine CXCL13 in acute neuroborreliosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(8):929–33.

15 Rupprecht TA, Manz KM, Fingerle V, Lechner C, Klein M, Pfirrmann M, Koedel U. Diagnostic value of cerebrospinal fluid CXCL13 for acute Lyme neuroborreliosis. A systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(12):1234–40.

16 Mygland A, Ljøstad U, Fingerle V, Rupprecht T, Schmutzhard E, Steiner I. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis: guidelines on neuroborreliosis. *Eur J Neurol*. 2010;17(1):8–16, e1–4.

17 Petersen BB, Møller JK, Vilholm OJ. Season is an unreliable predictor of Lyme neuroborreliosis. *Dan Med J*. 2015;62(6):A5084.



Matúš Velický Bücheler, médecin diplômé

Klinik für Neurologie,
Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen