



Neuroborréliose, méningo-encéphalite verno-estivale et neurosyphilis

Rev Med Suisse 2013; 9: 922-8

P. Meylan
T. Kuntzer
L. Toutous Trelu
P. H. Lalive

Neuroborreliosis, tick-borne encephalitis and neurosyphilis

Infections affecting frequently the nervous system include Lyme disease, tick-borne encephalitis and syphilis. These three most dreaded neuro-infectious diseases observed in Switzerland are discussed, based on diagnostic criteria, screening testing, and treatments modalities. Neuroborreliosis and neurosyphilis are bacterial infectious diseases treatable by antibiotics, whereas the treatment of tick-borne encephalitis, a viral disease, is only based on preventive vaccination.

Les infections touchant le plus fréquemment le système nerveux incluent la maladie de Lyme, la méningo-encéphalite verno-estivale et la syphilis. Sont rappelés ici les critères diagnostiques, les moyens de dépistage, et les traitements de ces trois maladies parmi les plus redoutées en Suisse. La neuroborréliose et la neurosyphilis sont des maladies bactériennes traitables par antibiotiques, alors que le traitement de la méningo-encéphalite verno-estivale, maladie virale, est uniquement préventif par vaccination.

INTRODUCTION

La maladie de Lyme et la méningo-encéphalite verno-estivale (MEVE) sont des maladies émergentes (non évoquées dans la littérature ancienne) et des zoonoses par morsure de tique infectées. Au cours des dernières années, le nombre de maladies transmises par les tiques, dont les conséquences peuvent être graves, a augmenté. En Suisse, l'espèce la plus répandue est *Ixodes ricinus*. Les lisières de forêts et les sous-bois sont l'habitat de prédilection de ce parasite. De 5 à 50% des tiques sont porteuses de l'agent infectieux de la borréliose (maladie de Lyme) et environ 0,5 à 3% sont infectées par le virus MEVE, selon le type de forêt (source : Office fédéral de la santé publique (OFSP)). Le risque d'être mordu par des tiques est particulièrement présent au printemps et en automne. Dans le même contexte d'infection du SNC (système nerveux central), mais par résurgence, les infections sexuellement transmissibles sont en augmentation, notamment la syphilis et ses complications nerveuses. Le constat est alarmant et traduit un retour des comportements sexuels à risque. Les critères diagnostiques, les dépistages et les traitements font actuellement l'objet de consensus qui sont rappelés dans cette revue.

NEUROBORRÉLIOSE

La borréliose de Lyme est bien documentée sur différents sites, surtout celui du CDC (Center for diseases control) (www.CDC.gov/lyme) et de l'OFSP (www.ch.ch, Dossiers>Vacances et santé>Tiques). Cette infection est causée par des spirochètes de la famille des *Borrelia burgdorferi* (*sensu lato*). En Europe, *B. garinii* et *B. afzelii* sont les agents infectieux les plus fréquents pour l'homme alors qu'en Amérique, c'est *B. burgdorferi* qui prédomine. L'infection précoce est suivie par une dissémination dans les semaines qui suivent. Les symptômes peuvent se développer une à douze semaines (en général quatre à six semaines) après la morsure de tique. Seulement 40 à 50% des patients se souviennent de la morsure de tique et seulement 20 à 30% rapportent une infection cutanée locale (érythème migrant (EM)). La neuroborréliose fait référence aux complications neurologiques de la borréliose de Lyme¹ et a été définie en Europe selon les critères de l'EFNS (European Federation of Neurological Societies) (tableau 1).² Les symptômes cliniques diffèrent en Europe et en Amérique, probablement en raison de différentes espèces de bactéries. Plus de 95% des patients peuvent être classés en neuroborréliose précoce (durée des signes et symptômes < 6 mois), alors que les 5%



restant vont présenter une neuroborréliose tardive (durée des signes et symptômes > 6 mois, évolution chronique reflétant probablement la persistance de la bactérie dans le tissu nerveux) (tableau 2).

Tableau 1. Critères de la neuroborréliose²

Neuroborréliose définitive ^a (3 critères nécessaires)	Neuroborréliose probable ^b (2 critères nécessaires)
1. Symptômes neurologiques suggestifs (exclusion du diagnostic différentiel) 2. Pléiocytose du liquide céphalorachidien 3. Production intrathécale d'Ig contre <i>B. burgdorferi</i> ^c	
^a Ces critères ne s'appliquent pas à la forme tardive avec polyneuropathie où les critères suivants doivent être remplis pour un diagnostic définitif: 1. neuropathie périphérique; 2. acrodermatite chronique atrophiante (ACA); 3. production intrathécale d'Ig contre <i>B. burgdorferi</i> . ^b Si le critère 3. n'est pas rempli, après une durée de six semaines, la démonstration d'IgG sériques contre <i>B. burgdorferi</i> doit être démontrée. ^c La sensibilité du test en Europe est d'environ 55% (ce critère est non requis dans les critères américains).	

Tableau 2. Classification de la neuroborréliose²

Neuroborréliose précoce (symptômes neurologiques < 6 mois) <ul style="list-style-type: none">Avec manifestations restreintes au système nerveux périphérique (SNP) (nerfs crâniens, racines spinales, nerfs périphériques (syndrome de Bannwarth))Avec manifestations du système nerveux central (SNC)
Neuroborréliose tardive (symptômes neurologiques > 6 mois) <ul style="list-style-type: none">Avec manifestations du SNPAvec manifestations du SNC

Quelles manifestations cliniques?

La neuroborréliose précoce (durée des symptômes < 6 mois) comprend, isolément ou en association, les manifestations ci-dessous.

Manifestations touchant le système nerveux périphérique (SNP)

- Le syndrome de Bannwarth est une méningo-radicalite avec composante névralgique au premier plan (86%) souvent associé à une parésie (61%) et à des céphalées (41%).² Le début est aigu, deux à six semaines après l'EM. Les déficits peuvent toucher plusieurs dermatomes, sans syndrome vertébral. Le syndrome persiste des mois, pouvant s'améliorer sans traitement. C'est la complication la plus commune en Europe qui apparaît chez 20% des patients suite à l'EM. Il existe une pléiocytose du LCR (liquide céphalorachidien). Les mécanismes supposés sont d'ordres infectieux et vasculitiques.
- La neuropathie crânienne est fréquente, survenant souvent dans les trois semaines après l'EM, même si ce dernier peut suivre l'atteinte neurologique. On retrouve typiquement une pléiocytose du LCR. La paralysie du septième nerf crânien (paralysie faciale) est la plus fréquente, bilatérale dans 40% des cas.
- Le syndrome de Guillain-Barré (SGB) peut être déclenché par *B. burgdorferi*. Il n'y a par contre pas de pléiocytose mais en général une protéinorachie à l'examen du LCR (dissociation albumino-cytologique). Les cas se traitent comme un SGB idiopathique, associé à une antibiothérapie spéci-

fique. D'autres manifestations neurologiques touchant le SNP peuvent inclure des atteintes des plexus nerveux ou une mononévrite multiple (5-10% des patients).

- La méningite est une complication fréquente, isolée ou précédée d'un EM et associée aux autres manifestations neurologiques. Elle s'exprime par des céphalées (30-90%), des symptômes généraux et une fièvre peu élevée.

Manifestations touchant le système nerveux central

- A ce stade, les atteintes du SNC sont rares. Les patients peuvent présenter une myélite ou une encéphalite et le LCR révèle la méningite.
- Avec la méningite, certains patients peuvent présenter des signes d'encéphalopathie modérée pouvant se manifester par une somnolence, une labilité émotionnelle, des troubles de la mémoire et de concentration, à la résolution lente sur des mois sans traitement. L'EEG peut être anormal, mais l'IRM cérébrale est classiquement normale.

Autres constatations

- Des myalgies sont courantes. L'EMG et l'IRM musculaires peuvent être anormaux, avec ou sans élévation des CK.
- Les manifestations sont identiques chez l'enfant, mais sont souvent moins sévères, dominées par la méningite aseptique et la neuropathie faciale (55%).

Neuroborréliose tardive (durée des symptômes > 6 mois)

Cette forme rare est aussi appelée neuroborréliose chronique ou encéphalomyélite progressive. Elle diffère du stade précoce par son potentiel de sévérité et l'absence d'amélioration sans traitement. Elle s'exprime par la persistance de la borrelie dans le système nerveux. Le LCR est anormal mais s'agissant d'une forme tardive, le nombre de cellules peut être normal. On recherche des bandes oligoclonales dans le LCR, et une synthèse intrathécale d'Ig dirigés contre *B. burgdorferi*. Il existe une sérologie positive pour *B. burgdorferi*. Les notions de morsure de tique, d'EM ou de syndrome de Bannwarth sont très souvent absentes. La latence entre l'infection et les manifestations est de quelques mois. Les symptômes sont graduels, mais peuvent être aigus. Il n'y a en général pas de syndrome méningé ni de fièvre.

Manifestations touchant le système nerveux périphérique

Les manifestations incluent une mononeuropathie, radiculopathie ou polyneuropathie et s'expriment par des paresthésies variables. En Europe, la polyneuropathie s'accompagne typiquement d'une acrodermatite chronique atrophiante (ACA).

Manifestations touchant le système nerveux central

Les manifestations incluent une vasculite cérébrale, une myélite, une rhombo-encéphalite ou une encéphalite progressive pouvant évoluer vers un syndrome tétra-parétique et spastique avec ataxie et troubles urinaires. La pathologie comprend une méningite et/ou une vasculite inflammatoire leptoméningée. L'EEG et l'IRM cérébrale sont souvent anormaux. Les spirochètes sont rarement mis en évidence.



Post-Lyme disease syndrome

Si les symptômes persistent au-delà de six mois après un traitement standard, cette condition est souvent nommée *post-lyme disease syndrome* (PLDS). Cette entité clinique peut se présenter avec les troubles fonctionnels suivants: fatigue, arthralgies, myalgies, difficultés de concentration. Ces troubles se présentent dans les suites de l'infection, avec exclusion d'autres causes. Les antibiotiques n'ont plus d'impact reconnu pour cette situation.

Différences entre la neuroborréliose européenne et américaine

Au contraire de la forme européenne, la neuroborréliose américaine présente plus fréquemment un EM, une arthrite et une méningite. L'atteinte radiculaire est moins douloureuse et l'ACA est plus rare. De plus, la forme tardive touchant le SNC est souvent moins dramatique que celle rencontrée dans la forme européenne.

Quelle prévention?

Elle passe par le port de vêtements protecteurs, l'utilisation de répulsifs, et la recherche systématique des tiques sur la peau après une exposition potentielle. Une prophylaxie postmorsure de tique est possible par la prise d'un seul comprimé de 200 mg de doxycycline. Après une première infection, il est possible d'être réinfecté et de développer un EM; les patients souffrant d'une infection sévère comme une arthrite ou une neuroborréliose sont cependant immunisés. Il n'y a pas de vaccin disponible.

Quand évoquer le diagnostic?

Le diagnostic de neuroborréliose est évoqué à la conjonction d'une exposition potentielle dans une zone à risque, avec l'apparition de manifestations cliniques compatibles, décrites ci-dessus. Les recommandations de l'EFNS² pour le diagnostic de neuroborréliose sont décrites dans le [tableau 1](#).

Liquide céphalorachidien

Dans les formes européennes, le LCR présente une leucorachie entre 10-1000 (typiquement 100-200) leucocytes/mm³, à prédominance lympho-monocytaire avec des plasmocytes, une protéinorachie (pouvant atteindre jusqu'à 3 g/l), et la présence de bandes oligoclonales d'Ig dans le LCR. Il existe des anticorps spécifiques anti-*B. burgdorferi* dans le LCR ([tableau 1](#)). Les anomalies biologiques varient avec le temps, maximales entre la troisième et la huitième semaine, pouvant persister plusieurs mois. Les bandes oligoclonales persistent des années. Une cellularité normale du LCR est rare mais peut exister notamment dans les stades très précoces de la maladie, chez les patients immunosupprimés mais également dans des cas d'infections par d'autres espèces de spirochètes comme le *B. afzelii*. Par contre, les patients avec une polyneuropathie associée à une ACA ont souvent un LCR normal.

Quels tests diagnostiques?

Le diagnostic sérologique repose sur une approche en deux étapes, avec un premier test de dépistage (en principe un ELISA), très sensible, qui est confirmé par un test plus

spécifique (en principe un immunoblot). Ne pas pratiquer ce test de confirmation expose à des diagnostics erronés en raison des nombreuses réactions faussement positives dues à l'antigénicité croisée avec d'autres bactéries. En cas de dépistage douteux ou d'une clinique évocatrice, un immunoblot devrait être considéré. Il faut aussi connaître le risque de faux positif (dont la syphilis). L'autre difficulté est liée à la zone d'endémicité élevée de la Suisse (20-40% des tiques sont infectées), la prévalence de l'infection asymptomatique variant de 5 à 35%.³ Par conséquent, on ne peut attribuer à *B. burgdorferi* des pathologies sans prendre en compte les manifestations cliniques. Récemment, des tests de dépistage basés sur l'utilisation d'antigènes de *B. burgdorferi* purifiés ou recombinants ont été développés dans l'espoir d'une meilleure spécificité permettant de se passer de tests de confirmation.⁴⁻⁶ Cependant, on ne peut pas encore considérer cette approche comme établie.⁷ Démontrer une réponse anticorps spécifique de *B. burgdorferi* ne signifie donc pas forcément la présence d'une infection active et il n'existe pas actuellement de marqueur sérologique susceptible de refléter l'activité de la maladie ou d'être utilisé comme marqueur de réponse au traitement.

Le diagnostic de neuroborréliose ([tableau 1](#)) nécessite la démonstration de la présence d'anticorps dans le LCR dirigés contre des antigènes microbiens. Or, des anticorps spécifiques sériques peuvent passer dans le LCR chaque fois que la barrière hémato-encéphalique est rompue par la réaction inflammatoire cérébro-méningée, quelle que soit son origine. Il convient donc d'analyser simultanément le LCR et le sérum, et de rapporter la concentration des anticorps spécifiques à un marqueur de rupture de la barrière comme l'albumine, ou les immunoglobulines totales. On considère généralement qu'un tel rapport supérieur à deux (anticorps spécifiques dans le LCR par rapport au sérum plus de deux fois plus élevés; selon un protocole validé par le laboratoire) est indicatif d'une production intrathécale spécifique d'Ig contre *B. burgdorferi* et donc d'une neuroborréliose. Ce rapport est plus spécifique que sensible, surtout dans les toutes premières semaines de la maladie,^{8,9} et doit être mis en perspective avec l'ensemble des données cliniques.

Quel rôle pour la détection de l'ADN de *B. burgdorferi* par *polymerase chain reaction* (PCR) dans le LCR? La sensibilité de cette approche est trop faible, de l'ordre de 20% dans les cas documentés.¹⁰ Ce manque de sensibilité dans le LCR contraste avec celle plus élevée dans les biopsies de l'EM ou les prélèvements articulaires. La PCR peut cependant aider dans certains cas, notamment si les symptômes durent depuis < 6 semaines, ceci en l'absence de production intrathécale spécifique d'Ig.

Comment traiter?

Les adultes avec neuroborréliose précoce possible ou définitive devraient recevoir une antibiothérapie. Les antibiotiques classiques sont la ceftriaxone (2 g/jour) ou la pénicilline IV (24 MU/jour) pendant 14 à 21 jours.^{2,7} Le traitement alternatif est la doxycycline PO (2 × 100 mg/jour) pour la même durée. Une étude européenne a analysé 102 patients avec neuroborréliose (avec atteinte du SNP ou méningite), traités par ceftriaxone ou doxycycline pendant qua-



torze jours, et a démontré l'équivalence des traitements.¹¹ Les patients avec atteinte du SNC devraient être traités avec la ceftriaxone (2 g/jour) IV pendant quatorze jours au minimum et ceux présentant une forme tardive de neuroborréliose devraient recevoir trois semaines d'antibiothérapie. Notons que les antibiotiques n'ont pas d'effet sur la fatigue postneuroborréliose.¹² Il n'y a pas d'évidence permettant d'affirmer la persistance d'une infection par *B. burgdorferi* après un traitement antibiotique adéquat.

MÉNINGO-ENCÉPHALITE Verno-ESTIVALE

La méningo-encéphalite verno-estivale (MEVE) (ou *Früh-sommer-Meningoenzephalitis* (FSME) ou encéphalite à tiques) est une encéphalite virale due à un arbovirus de la famille des *flaviviridae*, largement répandue en Russie et en Extrême-Orient et est en progression en Europe. En Suisse, le nombre de cas déclaré est d'environ 100 à 200 par année. Elle fait partie des méningo-encéphalites transmissibles à l'homme par morsure de tique, d'où leur nom (en anglais: *Tick-Borne Encephalitis* = TBE). Elle représente un réel problème de santé publique du fait de sa gravité.

Les tiques qui hébergent le virus TBE ne se trouvent que dans certaines régions, appelées foyers naturels (zones d'endémie). En Suisse, presque tous les cantons du Plateau sont concernés (en Romandie: Jura, Neuchâtel, Fribourg, Vaud et Valais (régions de Mutt (Rarogne) et de Finges)). Dans les zones d'endémie, environ 1% (0,5 à 3%) des tiques sont porteuses du virus. A ce jour, on ne connaît pas de région comptant des tiques infectées par la MEVE au-dessus de 1500 mètres d'altitude.

Quelles manifestations cliniques?

La maladie se déroule en deux stades. Le premier, d'incubation, voit le virus se multiplier dans les ganglions régionaux en aval du lieu de morsure par la tique, et passe dans la circulation générale en provoquant un syndrome grippal d'une à deux semaines. C'est le seul stade où le virus est détectable dans le sang. La plupart du temps l'infection se termine là, jugulée par le système immunitaire.

Si le patient n'est pas spontanément guéri à ce stade (10% des cas), le virus entame une nouvelle répllication sans symptôme apparent (phase de rémission, de deux à sept jours), avant d'envahir le SNC. Il se développe alors le deuxième stade de l'infection, neuro-méningé, comprenant: fièvre, céphalées, signes méningés, obnubilation, agitation, puis déficits d'allure poliomyélitique aux niveaux cervical et bulbaire, avec parésie bibrachiale et une insuffisance respiratoire. La guérison est possible sans séquelle dans deux tiers des cas, mais la mortalité est de 1 à 2%; un tiers des patients présentent des séquelles résiduelles, dont la probabilité augmente avec l'âge.

Quand évoquer le diagnostic?

Le diagnostic de MEVE est évoqué devant tout tableau de méningo-encéphalite.

Quels tests sérologiques pour confirmer la méningo-encéphalite verno-estivale?

Comme mentionné plus haut, le virus est détectable dans

le sang par PCR durant la phase fébrile initiale. Par contre, dès l'apparition des anticorps IgM puis IgG présents durant la phase méningo-encéphalitique, la virémie devient rapidement indétectable.¹³ Le virus n'est que rarement détectable dans le LCR.¹³ Or, c'est à cette phase que le diagnostic est envisagé, et c'est donc bien la sérologie qui joue un rôle diagnostique crucial en démontrant des réponses IgM et IgG spécifiques du virus. Les tests ne permettent pas la distinction entre des anticorps résultant de l'infection ou d'une vaccination (des infections malgré une vaccination ont été observées dans dix cas documentés en Suisse ces dernières années). Il faut également connaître le risque de réaction croisée avec tous les flavivirus (Dengue, vaccin fièvre jaune, *West Nile virus*, etc.). Enfin, les réponses anticorps observées dans le LCR évoluent en parallèle à celles observées dans le sérum, de sorte qu'il n'y a pas d'intérêt à tester en plus le LCR.¹⁴ Il n'existe pas de traitement efficace contre l'infection liée au virus de la MEVE.

Quelle prévention?

Il existe un vaccin sûr et efficace pour se protéger de la maladie. L'OFSP recommande à toutes les personnes qui habitent ou travaillent dans une zone à risque ou y séjournent temporairement (généralement dès l'âge de six ans) de se faire vacciner contre la MEVE: le vaccin est pris en charge par l'assurance-maladie obligatoire.

NEUROSYPHILIS

La syphilis est l'infection sexuellement transmise qui génère le plus de curiosité sur les aspects historique, épidémiologique, clinique, biologique et thérapeutique. La résurgence significative de la syphilis en Occident date d'une dizaine d'années et a encouragé le rétablissement en Suisse de la déclaration obligatoire en 2006. Depuis, le nombre de cas ne cesse d'augmenter, avec une incidence actuelle entre 12 et 14 pour 100 000 habitants, avec 1107 cas déclarés en 2012 (www.bag.admin.ch). La difficulté diagnostique est liée à l'oubli de l'infection initiale pouvant être pauci-symptomatique ou passer complètement inaperçue et à la négligence du contexte de prise de risque sexuel. La coexistence avec une infection VIH est bien documentée.^{15,16}

Quelles manifestations cliniques?

La forme primaire se résume au chancre cutané ou muqueux mais la dissémination hématogène est rapide, avec envahissement des méninges. Trois à six semaines après l'apparition du chancre, la syphilis secondaire se développe avec l'apparition d'une atteinte cutanéomuqueuse (roséole ou syphilides papulo-érosives), fièvre, méningite, hépatite, ostéite, iridocyclite. La neurosyphilis fait partie des complications tardives de l'infection (plus d'un an depuis le chancre), avec des manifestations variées,^{17,18} de type:

- méningites (céphalées, asthénie, troubles du caractère) ou craniopathie (atteinte des nerfs oculomoteurs, du VII, VIII avec surdité et vertiges).
- Méningo-encéphalite (ancienne paralysie générale), se caractérisant par une symptomatologie neuropsychiatrique, avec troubles du comportement. D'autres signes peuvent se voir, à type de crises comitiales, signes focaux et anomalies



pupillaires (d'Argyll Robertson). A un stade évolué est observé le tableau d'une démence avec des signes neurologiques focaux.

- Méningovascularite, avec tableau d'AVC le plus souvent carotidien associé à une méningite lymphocytaire.
- Myélites, avec trois formes cliniques, la myélite aiguë transverse, la myélite avec atteinte des cordons latéraux de la moelle et le tabès (syndrome radiculo-cordonal postérieur et douloureux, avec parfois arthropathies, crises viscérales et signe d'Argyll Robertson).

La neurosyphilis asymptomatique est définie par des tests biologiques sériques et du LCR compatibles avec l'infection du système nerveux; en l'absence de traitement, jusqu'à 87% de ces cas vont développer une complication neurologique.

Quels tests pour confirmer la neurosyphilis?

Le diagnostic microbiologique de la syphilis repose en routine sur les méthodes sérologiques qui sont disponibles dans de nombreux laboratoires (tableau 3). Les méthodes directes (microscopie sur fond noir, immunofluorescence, inoculation à l'animal), au contraire, restent l'apanage de structures spécialisées. Quant aux méthodes moléculaires, elles gardent pour le moment un statut de recherche appliquée.

Les sérologies de dépistage dans le sang sont liées à des méthodes à antigènes non tréponémiques: VDRL (*Veneral Disease Research Laboratory*), ou RPR (*Rapid Plasma Reagin test*), et les tests de validation sont liés à des méthodes à

antigènes tréponémiques: TPHA (*Treponema Pallidum Haemagglutination Assay*), FTA (*Fluorescent Treponemal Assay*), ELISA.

Des recommandations existent et sont les suivantes: dans un contexte de contagie récent, un VDRL et un TPHA négatifs n'excluent pas le diagnostic de syphilis débute. Un contrôle sérologique sur un deuxième prélèvement est indispensable afin de suivre la cinétique des anticorps dans le temps. En l'absence de signes cliniques, le diagnostic de syphilis latente repose essentiellement sur l'interrogatoire qui doit retrouver la notion de syphilis acquise antérieurement chez le (la) patient(e) ou chez son (sa) partenaire (< 1 an pour la syphilis latente précoce), de sérologies antérieures positives ou d'une séroconversion documentée, de prise d'antibiotiques (ou non). Dans le doute, il vaut mieux traiter le patient afin de couvrir une éventuelle syphilis latente et mettre en place un suivi sérologique. Les sérologies de syphilis peuvent rester positives si le traitement est instauré tardivement. C'est la diminution du VDRL qui permet de suivre l'efficacité du traitement.

Le diagnostic biologique de neurosyphilis (tableau 4) repose sur des arguments non spécifiques (hypercellularité du LCR, hyperprotéinorachie) et sur les tests sérologiques. Un VDRL positif dans le LCR est en faveur d'une atteinte du SNC, mais un VDRL négatif n'exclut pas une neurosyphilis. Les indications à la ponction lombaire sont résumées dans le tableau 5.

Comment traiter?

La recherche et le traitement du (des) partenaire(s) font partie de la prise en charge. La pénicilline reste le meilleur traitement de la neurosyphilis, en utilisant de fortes doses de benzathine pénicilline G en injection IV (20 MU/jour pendant quatorze jours). La ceftriaxone est une alternative.^{15,16} En cas d'allergie à la pénicilline, la doxycycline (100 mg/2x/jour PO) pendant 28 jours reste le choix le plus consensuel (Europe et Etats-Unis). La réaction de Jarisch-Herxheimer se produit dans 10 à 20% des cas dans les 24 heures après le début du traitement. L'utilisation de la corticothérapie

Tableau 3. Diagnostic de laboratoire de la syphilis

Diagnostic	Direct	Indirect
Sérum		ELISA RPR/VDRL TPHA/TPPA FTA
Liquide céphalorachidien (LCR)		RPR/VDRL TPHA/TPPA FTA
Cutanéomuqueux	PCR et fond noir	
Quotients (synthèse intrathécale d'Ig): IgG index normal < 0,75 IgM index normal < 0,07		IgG(mg/l) LCR/IgG sérum: albumine mg/l LCR/ albumine sérum IgM(mg/l) LCR/IgM sérum: albumine mg/l LCR/ albumine sérum
Index de Vienne normal < 70		TPHA LCR: albumine LCR x1000/albumine sérum

Remarques:

1. Sérologies de dépistage. Méthodes ELISA très sensibles, non utilisées dans le LCR.
2. Les tests de validation RPR(ou VDRL)-TPHA(ou TPPA)-FTA sont les tests de référence pour le diagnostic et le suivi après traitement (RPR ou VDRL).
3. Fond noir: uniquement sur chancre ou lésions cutanées péri-orificielles secondaires, peu sensible, accessible uniquement dans les centres de référence IST (infections sexuellement transmissibles) (dont le Service de dermatologie, Genève).
4. PCR *Treponema pallidum*: technique utilisée de plus en plus, très prometteuse pour le chancre mais pas pour le diagnostic de neurosyphilis.^{16,19}

Tableau 4. Critères diagnostiques de neurosyphilis dans le liquide céphalorachidien

- TPHA ou FTA positif et pléiocytose du LCR (> 5-10/mm³)
- ou RPR/VDRL+
- ou index TPHA de Vienne > 70

Tableau 5. Quand la ponction lombaire est-elle indiquée dans la syphilis?

- En présence de signes cliniques neurologiques évoquant une neurosyphilis
- En cas de symptômes oculaires ou auditifs associés à une syphilis
- En cas de suspicion clinique de forme tertiaire: gomme ou cardiovasculaire
- Patient VIH+: en cas d'infection tardive asymptomatique, ou d'infection latente de durée indéterminée. Un taux critique de < 350 CD4 ou VDRL > 32 a été associé à la présence d'une neurosyphilis chez des patients asymptomatiques¹⁶

VDRL: Veneral Disease Research Laboratory; RPR: Rapid Plasma Reagin test; TPHA: *Treponema pallidum* Haemagglutination Assay; FTA: fluorescent *Treponemal* Assay.



systématique initiale n'est pas établie et ne se fait que lors d'un suivi très spécialisé.

Suivi après traitement

Une diminution de quatre titres des taux sériques du VDRL (ou RPR) est attendue dans les six à douze mois. Une ponction lombaire de contrôle est conseillée à six et à douze mois pendant le suivi. Si les taux restent positifs et qu'une réinfection est écartée, un deuxième traitement antibiotique est conseillé.¹⁹ La prise en charge intègre également celle du partenaire et des autres maladies sexuellement transmissibles. ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêt en relation avec cet article.

Implications pratiques

- > La neuroborréliose peut se présenter sous forme précoce ou tardive et entraîner des atteintes neurologiques très variées incluant atteinte musculaire, méningite, radiculopathie (rachidienne, crânienne ou syndrome de Guillain Barré), myélite et encéphalopathie
- > Dans le stade neuro-méningé de la méningo-encéphalite verno-estivale, la guérison est possible sans séquelle dans deux tiers des cas, mais la mortalité est de 1 à 2%
- > Le nombre de cas de syphilis ne cesse d'augmenter en Suisse depuis près de dix ans. Une corrélation entre la clinique et plusieurs tests positifs est nécessaire pour poser le diagnostic de neurosyphilis

Adresses

Pr Pascal Meylan, Institut de microbiologie et Service des maladies infectieuses
Département des laboratoires
Pr Thierry Kuntzer, Service de neurologie
Département des neurosciences cliniques
CHUV et Université de Lausanne, 1011 Lausanne
pascal.meylan@chuv.ch
thierry.kuntzer@chuv.ch

Dr Laurence Toutous Trelu, Service de dermatologie et Service des maladies infectieuses
Dr Patrice H. Lalive
Unité de neuro-immunologie et sclérose en plaques
Service de neurologie
Département des neurosciences cliniques
et Service de médecine de laboratoire
Département de médecine génétique et de laboratoire
HUG, 1211 Genève
laurence.trelu@hcuge.ch
patrice.lalive@hcuge.ch

Bibliographie

- * Hu LT. In the clinic. Lyme disease. *Ann Intern Med* 2012;157:ITC2-2-16.
- ** Myglund A, Ljøstad U, Fingerle V, et al., European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol* 2010;17:8-16.
- Fahrer H, van der Linden SM, Sauvain MJ, et al. The prevalence and incidence of clinical and asymptomatic Lyme borreliosis in a population at risk. *J Infect Dis* 1991;163:305-10.
- Aguero-Rosenfeld ME, Wang G, Schwartz I, Wormser GP. Diagnosis of Lyme borreliosis. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:484-509.
- Wormser GP, Schriefer M, Aguero-Rosenfeld ME, et al. Single-tier testing with the C6 peptide ELISA kit compared with two-tier testing for Lyme disease. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013;75:9-15.
- Porwancher RB, Haggerty CG, Fan J, et al. Multiplex immunoassay for Lyme disease using VlsE1-IgG and pepC10-IgM antibodies: Improving test performance through bioinformatics. *Clin Vaccine Immunol* 2011;18:851-9.
- Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet* 2012;379:461-73.
- Djukic M, Schmidt-Samoa C, Lange P, et al. Cerebrospinal fluid findings in adults with acute Lyme neuroborreliosis. *J Neurol* 2012;259:630-6.
- Cerar T, Ogrinc K, Strle F, Ruzic-Sabljić E. Humoral immune responses in patients with Lyme neuroborreliosis. *Clin Vaccine Immunol* 2010;17:645-50.
- Lebech AM. Polymerase chain reaction in diagnosis of *Borrelia burgdorferi* infections and studies on taxonomic classification. *APMIS Supplementum* 2002;1-40.
- * Ljøstad U, Skogvoll E, Eikeland R, et al. Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: A multicentre, non-inferiority, double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol* 2008;7:690-5.
- Klempner MS, Hu LT, Evans J, et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med* 2001;345:85-92.
- * Saksida A, Duh D, Lotric-Furlan S, et al. The importance of tick-borne encephalitis virus RNA detection for early differential diagnosis of tick-borne encephalitis. *J Clin Virol* 2005;33:331-5.
- Gunther G, Haglund M, Lindquist L, Skoldenberg B, Forsgren M. Intrathecal IgM, IgA and IgG antibody response in tick-borne encephalitis. Long-term follow-up related to clinical course and outcome. *Clin Diag Virol* 1997;8:17-29.
- Thurnheer MC, Weber R, Toutous Trelu L, et al. Occurrence, risk factors, diagnosis and treatment of syphilis in the prospective observational swiss HIV Cohort Study. *AIDS* 2010;24:1907-16.
- ** French P, Gomberg M, Janier M, et al. IUSTI: 2008 European guidelines on the management of syphilis. *Int J STD AIDS* 2009;20:300-9.
- Lukehart SA, Hook EW, Baker-Zander SA, et al. Invasion of the central nervous system by *Treponema pallidum*: Implications for diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* 1988;109:855-62.
- Flood J M, Weinstock HS, Guroy ME, et al. Neurosyphilis during the AIDS epidemic, San Francisco, 1985-1992. *J Infect Dis* 1998;177:931-40.
- Workowski KA. Sexually transmitted diseases treatment guideline 2010. *Center for Disease Control and Prevention. MMWR* 2010;59(RR12):1-110.

* à lire
** à lire absolument