

Pourquoi le diagnostic de neuroborréliose aiguë reste-t-il difficile ? De la physiopathologie au diagnostic en passant par l'abduction et le théorème de Bayes

Why can it be sometimes difficult for clinicians to diagnose acute Lyme Neuroborreliosis ? From physiopathology to diagnosis, via abductive reasoning and Bayes theorem

C. Godefroid, F. Buttafuoco, T. Richard, A. Goubella et M. Vanhaeverbeek

Service de Médecine interne, C.H.U. Charleroi, Site André Vésale, Montigny-le-Tilleul

RESUME

Le diagnostic de neuroborréliose aiguë peut s'avérer difficile si elle est considérée comme une pathologie infectieuse " classique ".

A l'aide d'un cas clinique, nous illustrons les difficultés rencontrées et nous proposons deux pistes de réflexion qui aideront à établir le diagnostic :

- *d'une part, nous expliquons comment la compréhension du comportement de l'agent pathogène, qui s'apparente à un comportement parasitaire, permettra de choisir et d'interpréter les examens complémentaires ;*
- *d'autre part, nous développons de manière concrète la forme clinique du théorème de Bayes pour illustrer l'intérêt d'une approche rationnelle bayésienne et abductive qui devra être privilégiée par rapport au raisonnement hypothético-déductif classique.*

Rev Med Brux 2014 ; 35 : 440-4

ABSTRACT

The diagnosis of acute neuroborreliosis may be difficult if it's regarded as a " classical " infectious disease.

Through a clinical case, we illustrate the difficulties met and we suggest two ways of reflexion to assist in the diagnosis :

- *firstly, we explain how the comprehension of the behavior of the pathogen agent, which is similar to a parasitic behavior, can help to choose and interpret the results of additional tests ;*
- *secondly, we develop practically the clinical form of Bayes's theorem to demonstrate the interest of a rational Bayesian and abductive approach which should be preferred to the classical hypothetical and deductive reasoning.*

Rev Med Brux 2014 ; 35 : 440-4

Key words : Bayes, neuroborreliosis, abduction

INTRODUCTION

La maladie de Lyme est transmise par les tiques du genre *Ixodes* et causée par 3 espèces du spirochète *Borrelia* (*B. burgdorferi*, *B. afzelli*, *B. garinii*)¹. Certaines régions du monde (Amérique du Nord, Europe et Asie) sont plus à risque mais la maladie peut être identifiée dans tous les arrondissements de notre pays. L'incidence en Belgique en 2009 était de 6,4/100.000 habitants². La maladie atteint de manière équivalente les hommes et les femmes et, en ce qui concerne

l'âge, la distribution est bimodale ; un premier pic est noté pour les sujets de 5 à 19 ans et un deuxième pic après 30 ans.

Depuis sa découverte, le diagnostic de certaines formes de cette maladie reste problématique³. Cela s'explique par des présentations cliniques très variées, par des séroprévalences élevées dans la population générale mais aussi par un comportement particulier de l'agent pathogène qui s'apparente à un comportement parasitaire. Nous sommes loin d'une

maladie " infectieuse " classique avec une causalité forte où le diagnostic reposerait sur la mise en évidence de l'agent pathogène par l'examen direct (comme en témoigne le mauvais rendement des hémocultures⁴⁻⁶).

Le but du présent travail est, sur base d'un cas clinique illustratif, de démontrer comment l'utilisation rationnelle bayésienne des tests cliniques disponibles peut aider à l'établissement du diagnostic.

CAS CLINIQUE

Nous présentons ici le cas d'une patiente de 64 ans qui se présente aux urgences pour une paralysie faciale droite périphérique et une faiblesse du membre inférieur gauche.

L'anamnèse révèle que 2 à 3 semaines auparavant, un " bouton " était apparu dans la région costale gauche, suivi d'un érythème douloureux. Le diagnostic de zona avait alors été posé et un traitement par aciclovir avait été débuté 5 jours avant son admission. Vingt-quatre heures après le début de ce traitement, la patiente note l'apparition d'une faiblesse du membre inférieur gauche et une diminution de la sensibilité à la face interne des avant-bras. Deux jours avant l'admission, la patiente décrit une déviation de la bouche vers la droite.

Il s'agit d'une patiente retraitée, vivant au sud du pays, qui a pour loisir principal l'entretien de son jardin. Elle n'a pas effectué de voyage récemment et n'a pas présenté de pyrexie. La patiente ne présente pas d'antécédent majeur, elle est actuellement traitée par son gynécologue pour une incontinence urinaire apparue plusieurs mois auparavant.

Son examen physique confirme la paralysie faciale périphérique droite, une parésie du membre inférieur gauche, une sensibilité symétrique et l'absence de signe méningé. La biologie révèle une hyponatrémie et une absence de séroconversion en IgM anti-*Borrelia* et anti-EBV, les IgG étant positives dans les deux cas. La radiographie de thorax et l'IRM cérébrale se révèlent être sans particularité. La ponction lombaire réalisée montre un taux de protéines élevé à 296 mg/dl et de leucocytes à 427/mm³ (80 % de lymphocytes). L'examen direct et la culture sont négatifs ainsi que la recherche de mycobactérie et les PCR HSV, VZV et *Borrelia*.

Sur quel(s) argument(s) le clinicien peut-il classer ce tableau en neuroborréliose aiguë et décider de traiter ?

LES MANIFESTATIONS CLINIQUES SONT LIEES A LA BIOLOGIE PARTICULIERE DE LA BACTERIE QUI A UN COMPORTEMENT PARASITAIRE

Les manifestations cliniques peuvent être divisées en 3 stades : la forme localisée précoce caractérisée par l'érythème migrant (dans le mois) ; la forme disséminée précoce avec atteinte neurologique

et/ou cardiaque (semaines, mois) ; la forme disséminée tardive avec arthrite, atteinte neurologique type polyneuropathie ou encéphalopathie... (mois, années)⁷. Lors de la forme disséminée précoce, l'atteinte neurologique est souvent associée à une triade clinique : méningite lymphocytaire, paralysie faciale uni ou bilatérale et radiculopathies motrices ou sensitives⁸.

Borrelia burgdorferi est une bactérie appartenant au groupe des spirochètes, tels *Treponema pallidum* et *Leptospira interrogans*. Ces bactéries partagent des caractéristiques morphologiques telles qu'un corps spiralé et la présence de flagelles qui leur confèrent une motilité accrue dans certains milieux particulièrement visqueux et ainsi la capacité de pénétrer dans les tissus hôtes (6 % des gènes chromosomiques ont été identifiés comme intervenant dans la motilité et le chémo-tactisme)⁹.

Lors de la morsure de la tique, il y a dissémination hématogène au cours de laquelle la bactérie va montrer un tropisme pour des organes tels que la peau, le cœur, le système nerveux, les articulations et les yeux. Des études ont démontré la présence de certains types de *Borrelia* ou de leur ADN au niveau sanguin, au niveau de la peau, des liquides articulaires et du LCR dès la phase précoce de la maladie¹⁰.

Néanmoins, la maladie de Lyme résulterait en fait plutôt de la réponse immunopathologique humaine au *Borrelia*. Il a d'ailleurs été démontré que les stratégies d'évasion immunitaire du *Borrelia*, visant sa réplication et sa survie au sein de l'hôte, semblent primer sur d'éventuels facteurs de virulence⁹. Le *Borrelia* se distingue par la taille réduite de son génome qui justifie probablement son mode de vie en " parasite " ; sa machinerie enzymatique étant particulièrement limitée, il survit aux dépens de son hôte. Certaines études réalisées sur des souris mutées ont permis de démontrer que, lors de l'infection initiale par le *Borrelia*, plusieurs composants du système immunitaire inné (activation du complément, cellules présentatrices d'antigène...) intervenaient mais ne parvenaient pas à contrôler parfaitement l'infection¹¹. De même, dans un second temps, alors que l'on a pu démontrer la présence d'anticorps dirigés contre des protéines bactériennes, la réponse du système immunitaire acquis ne permet pas l'éradication de l'infection par *Borrelia burgdorferi*⁹. En fait, ce micro-organisme exprime un certain nombre de lipoprotéines permettant la colonisation et la persistance chez l'hôte⁹, ce qui rappelle précisément les mécanismes pathogènes de parasites tels que le *Trypanosome Brucei*¹².

Au niveau du SNC plus précisément, se produit une réaction inflammatoire périvasculaire et vasculaire liée à l'adhérence de la bactérie à l'endothélium avec relargage de médiateurs inflammatoires recrutant à leur tour des globules blancs au niveau des tissus périvasculaires. Les autopsies montrent en effet, au niveau histologique, des vasculites lymphocytaires¹³.

DIAGNOSTIC

L'absence de *gold standard* diagnostique^{10,14} impose au clinicien de réfléchir en termes d'abduction^{15,16} et d'objectivation bayésienne de l'inférence abductive.

1) **La génération d'hypothèses dans sa forme abductive** : l'abduction est un raisonnement intuitif qui consiste à sélectionner dans une collection d'hypothèses la plus probable, ce qui est l'inverse d'un raisonnement déductif classique par élimination. Il s'agit donc d'une reconnaissance d'un modèle clinique probable.

2) **Objectivation bayésienne** : la forme clinique du théorème de Bayes propose de calculer une probabilité "*a posteriori*" (sous forme d'*odds*) au départ d'une probabilité "*a priori*" et d'un rapport de vraisemblance qui résume les caractéristiques opérationnelles d'un test utilisé.

Forme clinique du théorème de Bayes¹⁷ :

$odds \text{ pré-test} \times LR = odds \text{ post-test}$ avec $odds = P/(1-P)$

2.a. Estimation d'une probabilité *a priori*

Le diagnostic de neuroborréliose aiguë va reposer sur la reconnaissance d'un tableau clinique permettant de définir une probabilité *a priori* qui sera alors subjective. Ensuite, nous aurons recours aux sérologies sanguines qui, au vu de leur haute sensibilité à cette phase de la maladie¹⁸, permettront (conformément à la règle de Sackett¹⁹) de rejeter le diagnostic si elles sont négatives.

2.b. Caractéristiques opérationnelles et rapports de vraisemblance des tests utilisés dans le diagnostic de la neuroborréliose^{3,7,10,20}

Alors que la culture du LCR n'est positive que dans 10 % des cas, la recherche d'anticorps dans le LCR est positive dans plus de 80 % des cas. Néanmoins il faut garder à l'esprit que des sérologies positives dans le LCR ne sont pas synonymes de neuroborréliose ; elles peuvent être le témoin d'une infection ancienne ou d'un passage d'anticorps à travers la barrière hémato-méningée. On s'aidera alors de l'analyse du

LCR ; en effet, si les anomalies typiques (pléocytose lymphocytaire et un taux élevé de protéines) sont présentes, cela permettra de confirmer la présence d'une infection récente²⁰. En ce qui concerne la PCR (technique d'amplification génique), celle-ci s'avère être d'un très mauvais rendement, tant au niveau de la sensibilité que de la spécificité (qui restent difficilement quantifiables en raison d'un manque de standardisation des techniques)²¹. Les faux-négatifs peuvent être expliqués en grande partie par la faible quantité de spirochètes dans les tissus infectés. Les faux-positifs peuvent résulter d'une contamination ou d'un mauvais choix d'amorce. En ce qui concerne l'imagerie, l'IRM ne montre généralement pas de spécificités liées à la maladie.

Actuellement, il n'existe donc pas de test biologique de référence permettant avec certitude d'exclure ou d'affirmer la présence d'une neuroborréliose (tableau). Il s'agira donc d'utiliser ces différents tests à bon escient en tenant compte de différents paramètres tels que la séroprévalence dans la population générale.

A titre d'exemples :

- dans le cas d'arguments cliniques forts, avec probabilité *a priori* élevée, les tests sérologiques permettront de confirmer le diagnostic ;
- dans la maladie de Lyme tardive, un test sérologique négatif permettra d'écarter le diagnostic ;
- des sérologies positives ne prouveront jamais que les manifestations cliniques sont dues à la maladie de Lyme.

3) Application

Appliquons le théorème de Bayes à ce cas précis. La probabilité *a priori*, au vu de la prévalence de la maladie dans nos régions et du tableau clinique (triade : paralysie faciale, radiculopathie et méningite lymphocytaire) est subjectivement élevée, disons 70 %.

- Si la recherche d'anticorps dans le LCR s'avère négative :

Tableau : Caractéristiques opérationnelles et rapports de vraisemblance des tests utilisés dans le diagnostic de la neuroborréliose^{3,7,10,20,23}

Test	Sensibilité	Spécificité	LR+	LR-	Remarques
Anticorps dans le LCR	80-90 %	± 90 %	8,5	0,1667	Dans 10 à 20 % des cas, pas d'anticorps durant les 6 premières semaines
Anomalies LCR + Anticorps	70 %	96 %	17,5	0,3125	
PCR dans le LCR	< 50 %	Variable selon les études			Manque de standardisation des techniques
Culture dans le LCR	< 10-50 % (selon les études)	Non applicable			

LR : *likelihood ratio* ; PCR : *polymerase chain reaction* ; LCR : liquide céphalorachidien.

proba pré-test / (1-proba pré-test) x (1-sensibilité) / spécificité = proba post-test / (1- proba post-test)
 $0,7/(1- 0,7) \times (1- 0,85)/0,9 = 0,38$ (odds post-test).
 Probabilité post-test = 28 %.

- Si la recherche d'anticorps dans le LCR s'avère positive :

proba pré-test / (1-proba pré-test) x sensibilité / (1-spécificité) = proba post-test / (1- proba post-test)
 $0,7/(1- 0,7) \times 0,85/(1- 0,9) = 19,83$ (odds post-test).
 Probabilité post-test = odds post-test / (1+ odds post-test) = 0,95 = 95 %.

Ceci peut être schématisé sur un nomogramme de Fagan (figure).

Dans le cas de notre patiente, la recherche d'anticorps dans le LCR est revenue positive.

4) Décision clinique et traitement

La probabilité *a posteriori* est suffisante pour poser le diagnostic et débiter un traitement.

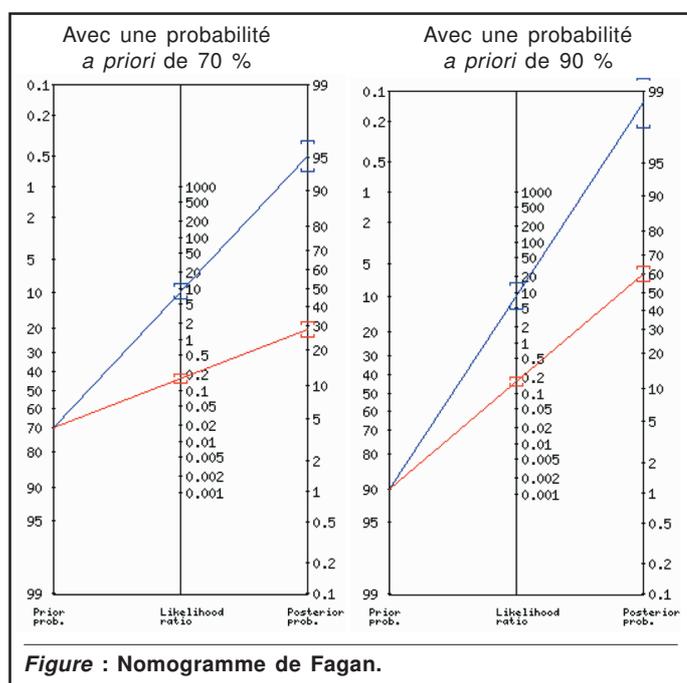


Figure : Nomogramme de Fagan.

Le traitement consiste en l'administration de doxycycline ou de ceftriaxone à des doses et pour des durées variant selon la forme de la maladie²².

Notre patiente a bénéficié d'un traitement par ceftriaxone durant 14 jours.

CONCLUSIONS

Borrelia B., à l'instar des spirochètes et des trypanosomes, présente un comportement tout à fait singulier, rappelant fréquemment celui des parasites. La connaissance de cette physiopathologie nous permet d'appréhender les difficultés rencontrées lors du diagnostic ; le faible taux de spirochètes retrouvé dans le sang limite l'intérêt de l'examen direct ; la pauvreté de la machinerie enzymatique du *Borrelia* nécessite un milieu de culture complexe et exigeant.

Il reste essentiel d'évoquer le diagnostic de neuroborréliose aiguë dès que l'on se trouve,

notamment, face à une paralysie faciale non isolée, face à des radiculopathies motrices/sensitives ou encore face à une méningite lymphocytaire.

Le diagnostic ne pourra être fait qu'en se basant sur la probabilité clinique qui sera, si nécessaire, confirmée et pondérée par l'utilisation rationnelle bayésienne de tests biologiques.

Dans le cas de la neuroborréliose aiguë, attirons l'attention sur les caractéristiques opérationnelles faibles de la mise en culture du LCR et de la PCR sur LCR.

La démarche du clinicien sera tenue en échec si ce dernier ne prend pas conscience du fait que son raisonnement doit être abductif et bayésien et non hypothético-déductif comme classiquement enseigné.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

- Rizzoli A, Hauffe H, Carpi G, Vourc HG, Neteler M, Rosa R : Lyme borreliosis in Europe. Euro Surveill 2011 ; 16
- Surveillance des Maladies Infectieuses par un Réseau de Laboratoires de Microbiologie 2010. Institut Scientifique de Santé Publique, 2011
- Prasad A, Sankar D : Overdiagnosis and overtreatment of Lyme neuroborreliosis are preventable. Postgrad Med J 1999 ; 75 : 650-6
- Maraspin V, Ruzic-Sabljić E, Cimperman J *et al.* : Isolation of *Borrelia burgdorferi sensu lato* from blood of patients with erythema migrans. Infection 2001 ; 29 : 65-70
- Maraspin V, Ogrinc K, Ruzic-Sabljić E, Lotric-Furlan S, Strle F : Isolation of *Borrelia burgdorferi sensu lato* from blood of adult patients with borreliac lymphocytoma, Lyme neuroborreliosis, Lyme arthritis and acrodermatitis chronica atrophicans. Infection 2011 ; 39 : 35-40
- Arnez M, Ruzic-Sabljić E, Ahcan J, Radsel-Medvescek A, Pleterski-Rigler D, Strle F : Isolation of *Borrelia burgdorferi sensu lato* from blood of children with solitary erythema migrans. Pediatr Infect Dis J 2001 ; 20 : 251-5
- Schnarr S, Franz JK, Krause A, Zeidler H : Infection and musculoskeletal conditions : Lyme borreliosis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2006 ; 20 : 1099-118
- Pachner AR, Steere AC : The triad of neurologic manifestations of Lyme disease : meningitis, cranial neuritis, and radiculoneuritis. Neurology 1985 ; 35 : 47-53
- Tilly K, Rosa PA, Stewart PE : Biology of infection with *Borrelia burgdorferi*. Infect Dis Clin North Am 2008 ; 22 : 217-34, v
- Aguero-Rosenfeld ME : Lyme disease : laboratory issues. Infect Dis Clin North Am 2008 ; 22 : 301-13, vii
- Liu N, Montgomery RR, Barthold SW, Bockenstedt LK : Myeloid differentiation antigen 88 deficiency impairs pathogen clearance but does not alter inflammation in *Borrelia burgdorferi*-infected mice. Infection Immunity 2004 ; 72 : 3195-203
- Pays E, Vanhamme L, Perez-Morga D : Antigenic variation in *Trypanosoma brucei* : facts, challenges and mysteries. Curr Opin Microbiol 2004 ; 7 : 369-74

13. Oksi J, Kalimo H, Marttila RJ *et al.* : Inflammatory brain changes in Lyme borreliosis. A report on three patients and review of literature.
Brain : a journal of neurology 1996 ; 119 (Pt 6) : 2143-54
14. Nadelman RB, Wormser GP : Lyme borreliosis.
Lancet 1998 ; 352 : 557-65
15. Wouters E : La méthode abductive chez Simenon.
Liège, du CEFAL, 1998
16. Stanley DE, Campos DG : The logic of medical diagnosis.
Perspect Biol Med 2013 ; 56 : 300-15
17. Sox HC : Medical decision making. Stoneham, Butterworth, 1988
18. Pfister HW, Wilske B, Weber K : Lyme borreliosis : basic science and clinical aspects. Lancet 1994 ; 343 : 1013-6
19. Sackett DL : Clinical epidemiology : a basic science for clinical medicine. 2nd ed. Boston, Little, Brown, 1991
20. Halperin JJ : Nervous system Lyme disease.
Infect Dis Clin North Am 2008 ; 22 : 261-74, vi
21. Cerar T, Ogrinc K, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Strle F, Ruzic-Sabljić E : Validation of cultivation and PCR methods for diagnosis of Lyme neuroborreliosis.
J Clin Microbiol 2008 ; 46 : 3375-9
22. 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.
Clin Infect Dis 2006 ; 43 : 1089-134
23. Robertson J, Guy E, Andrews N *et al.* : A European multicenter study of immunoblotting in serodiagnosis of lyme borreliosis.
J Clin Microbiol 2000 ; 38 : 2097-102

Correspondance et tirés à part :

C. GODEFROID
C.H.U. Charleroi, Site André Vésale
Service de Médecine interne
Route de Gozée 706
6110 Montigny-le-Tilleul
E-mail : cgodefro@ulb.ac.be

Travail reçu le 26 juin 2013 ; accepté dans sa version définitive le 14 mars 2014.