Méningo-encéphalite de lyme révélée par une hyponatrémie

Jean-Frédéric Pierre

▶ **To cite this version:**

Jean-Frédéric Pierre. Méningo-encéphalite de lyme révélée par une hyponatrémie. Sciences du Vivant [q-bio]. 2004. hal-01732624

HAL Id: hal-01732624
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732624

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

1773a1

UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY I

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

2004

N° 114

Double.

SCD-UHP - NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Jean-Frédéric PIERRE

le 20 octobre 2004

MENINGO-ENCEPHALITE DE LYME REVELEE PAR UNE HYPONATREMIE

A propos de trois cas.

Examinateurs de la thèse :

M. MAY T.	Professeur	Président
M. KAMINSKY P.	Professeur	Juge
M. DUCROCQ X.	Professeur	Juge
M. EVON P.	Docteur en Médecine	Juge

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1
D 007 229772 9

SCD-UHP - NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

VU

NANCY, le **30 août 2004**
Le Président de Thèse

Professeur **Th. MAY**

NANCY, le **20 septembre 2004**
Le Doyen de la Faculté de Médecine
par délégation

Mme le Professeur **M.C. BENE**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **27 septembre 2004**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **J.P. FINANCE**

UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY I

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

2004

N°

SCD-UHP - NANCY
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale
par

Jean-Frédéric PIERRE

le 20 octobre 2004

MENINGO-ENCEPHALITE DE LYME REVELEE PAR UNE HYPONATREMIE

A propos de trois cas.

Examinateurs de la thèse :

M. MAY T.	Professeur	Président
M. KAMINSKY P.	Professeur	Juge
M. DUCROCQ X.	Professeur	Juge
M. EVON P.	Docteur en Médecine	Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Assesseurs	
du 1er Cycle :	**Mme le Docteur Chantal KOHLER**
du 2ème Cycle :	**Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**
du 3ème Cycle :	**Mr le Professeur Hervé VESPIGNANI**
de la Vie Facultaire :	**Mr le Professeur Bruno LEHEUP**

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Georges GRIGNON – Professeur Jacques ROLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET
Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Marcel RIBON
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT
Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT
Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET
Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT
Philippe CANTON – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU - Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT
Michel WEBER – Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*

Professeur Bernard FOLIGUET

3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur François PLENAT - Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

2ème sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT - Professeur Michel CLAUDON
Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM - Professeur Jacques FELBLINGER
Professeur René ANXIONNAT

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2ème sous-section : *(Physiologie)*

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3ème sous-section : *(Biologie cellulaire)*

Professeur Claude BURLET

4ème sous-section : *(Nutrition)*

Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*

Professeur Alain LE FAOU – Professeur Alain LOZNIEWSKI

2ème sous-section : *(Parasitologie et mycologie)*

Professeur Bernard FORTIER

3ème sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)*

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

2ème sous-section : *(Médecine et santé au travail)*

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3ème sous-section : *(Médecine légale et droit de la santé)*

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)*

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2ème sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3ème sous-section : *(Immunologie)*

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : *(Génétique)*

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : *(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)*

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2ème sous-section : *(Réanimation médicale)*

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)*

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : *(Thérapeutique)*

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : ***(Neurologie)***

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2ème sous-section : ***(Neurochirurgie)***

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3ème sous-section : ***(Psychiatrie d'adultes)***

Professeur Jean-Pierre KAHN

4ème sous-section : ***(Pédopsychiatrie)***

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5ème sous-section : ***(Médecine physique et de réadaptation)***

Professeur Jean-Marie ANDRE

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2ème sous-section : ***(Chirurgie orthopédique et traumatologique)***

Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)***

Professeur François DAP

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : ***(Pneumologie)***

Professeur Yves MARTINET - Professeur Jean-François CHABOT

2ème sous-section : ***(Cardiologie)***

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL – Professeur Christian de CHILLOU

3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)***

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie)***

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2ème sous-section : ***(Chirurgie digestive)***

-

3ème sous-section : ***(Néphrologie)***

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4ème sous-section : ***(Urologie)***

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1ère sous-section : ***(Médecine interne)***

Professeur Francis PENIN – Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

2ème sous-section : ***(Chirurgie générale)***

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1ère sous-section : ***(Pédiatrie)***

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET

2ème sous-section : ***(Chirurgie infantile)***

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

3ème sous-section : ***(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)***

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY
Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : ***(Endocrinologie et maladies métaboliques)***

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

5ème sous-section : ***(Biologie et médecine du développement et de la reproduction)***

Professeur Hubert GERARD

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : ***(Oto-rhino-laryngologie)***

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : ***(Ophtalmologie)***

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3ème sous-section : ***(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)***

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : ***(Anatomie)***

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

2ème sous-section : ***(Cytologie et histologie)***

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET
Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***

Docteur Yves GRIGNON – Docteur Béatrice MARIE
Docteur Laurent ANTUNES

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER
Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT
Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN

2ème sous-section : ***(Physiologie)***

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

4ème sous-section : ***(Nutrition)***

Docteur Didier QUILLIOT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : ***(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)***

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION
Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2ème sous-section : ***(Parasitologie et mycologie)***

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : ***(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)***

Docteur François ALLA

4ère sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication (type biologique)***

Docteur Pierre GILLOIS

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***

Docteur François SCHOONEMAN

3ème sous-section : ***(Immunologie)***

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4ème sous-section : ***(Génétique)***

Docteur Christophe PHILIPPE

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : ***(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)***

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)***

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT
Docteur Damien LOEUILLE

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5ème sous-section : ***(Biologie et médecine du développement et de la reproduction)***

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19ème section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN

32ème section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS
Médecine Générale
Docteur Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL

==========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel BOULANGE
Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT
Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Paul VERT – Professeur Jean PREVOT – Professeur Jean-Pierre GRILLIAT
Professeur Philippe CANTON – Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Gilbert THIBAUT
Professeur Daniel SCHMITT

==========

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

A notre maître et président de thèse,
Monsieur le Professeur Thierry May,
Professeur de Maladies Infectieuses et Tropicales.

Nous le prions de trouver, dans ce travail, le témoignage de notre profond respect et nos sincères remerciements.

A notre maître et juge,
Monsieur le Professeur Pierre Kaminsky,
Professeur de Médecine Interne.

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de juger notre travail. Puisse-t-il trouver dans cette thèse, le témoignage de notre sincère reconnaissance et de notre profonde gratitude.

A notre maître et juge,
Monsieur le Professeur Xavier Ducrocq,
Professeur de Neurologie.

Nous sommes sensible à l'honneur qu'il nous a fait en acceptant d'être notre juge.
Nous le prions de croire en nos sincères remerciements et en notre profonde estime.

A notre juge,
Monsieur le Docteur Philippe EVON,
Docteur en médecine.

Il nous a fait la gentillesse et le grand honneur de nous confier ce travail de thèse et d'en assurer la direction. Nous tenons à lui témoigner toute notre reconnaissance pour son soutien, sa patience et sa disponibilité.
Nous le prions de trouver, dans ce travail, le témoignage de notre profond respect et nos sincères remerciements.

A maman....

A Emmanuelle, mon amour…

A Papa, pour m'avoir donné la vocation et les moyens d'y parvenir…

A Karine, pour toute sa générosité et son soutien…

A Alexandre, mon petit frêre…

A Mamy, pour son soutien, sa générosité et son affection…

A mes regrétés grands-parents, qui ont toujours crus en mon avenir…

A Sandrine, pour son amitié…

A tous mes Amis…

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

Sommaire

SOMMAIRE **15**

INTRODUCTION **23**

LES CAS CLINIQUES **25**

1. Cas Clinique n°1: Madame P. **26**

1.1. Hospitalisation à Bar-le-Duc le 8 novembre 1994 26

1.1.1. Antécédents 26

1.1.1.1. Médicaux 26

1.1.1.2. Chirurgicaux 26

1.1.2. Habitus 26

1.1.3. Traitement actuel 26

1.1.4. Histoire de la maladie 27

1.1.5. Examen clinique 27

1.1.5.1. Examen neurologique 27

1.1.5.2. Examen de l'appareil locomoteur 28

1.1.5.3. Examen cardio-pulmonaire 28

1.1.6. Examens complémentaires 28

1.1.6.1. Biologie 28

1.1.6.2. Examens paracliniques 30

1.1.6.2.1. Radiographie pulmonaire 30

1.1.6.2.2. Echographie abdominale 30

1.1.6.2.3. Scanner cérébral 31

1.1.7. Démarche diagnostique 31

1.2. Séjour en service spécialisé en neurologie à Saint-Julien au CHU de Nancy du 17/11/94 au 2/12/94 33

1.2.1. Examen clinique d'entrée 33

1.2.2. L'Imagerie par résonance magnétique (IRM) 33

1.2.3. Evolution 33

1.3. Transfert à Bar-le-Duc le 2/12/1994 34

1.3.1. Examen clinique 34

1.3.2. Ponction lombaire 34

1.4. Evolution 35

1.5. Conclusion 35

2. Cas Clinique n°2 : Madame BR. 35
2.1. Hospitalisation à Bar-le-Duc le 14 novembre 2000 dans le service de cardiologie 35
2.1.1. Antécédents 36
2.1.1.1. Médicaux 36
2.1.1.2. Chirurgicaux 36
2.1.2. Traitement actuel 36
2.1.3. Histoire de la maladie 36
2.1.4. Examen clinique 36
2.1.4.1. Examen neurologique 37
2.1.4.2. Examen de l'appareil locomoteur. 37
2.1.4.3. Examen cardio-pulmonaire. 37
2.1.5. Examens complémentaires 37
2.2. Hospitalisation dans le service de médecine interne à compter du 19 septembre 2000 39
2.2.1. Examen clinique d'entrée 39
2.2.1.1. Examen neurologique 39
2.2.1.2. Examen cardio-pulmonaire 39
2.2.1.3. Examen digestif 39
2.2.2. Evolution 39
2.2.3. Examens complémentaires 40
2.2.3.1. Biologie 40
2.2.3.2. Examens paracliniques 40
2.2.3.2.1. Radiographie de la colonne lombaire 40
2.2.3.2.2. Radiographie pulmonaire 41
2.2.4. Evocation d'une maladie de Lyme 41
2.3. Evolution 43

3. Cas Clinique n°3 : Monsieur BR 43
3.1. Intervention du SAMU à domicile le 09/07/1998 puis hospitalisation dans le service de cardiologie jusqu'au 27/07/1998 43
3.1.1. Antécédents 44
3.1.1.1. Médicaux : 44
3.1.1.2. Chirurgicaux 44
3.1.2. Habitus 44
3.1.3. Traitement actuel 44
3.1.4. Histoire de la maladie 44
3.1.5. Examen clinique 45
3.1.5.1. Examen neurologique 45
3.1.5.2. Examen cardio-pulmonaire 45
3.1.5.3. Examen digestif 45
3.1.6. Examens complémentaires 45
3.1.6.1. Biologie 45
3.1.6.2. Examens paracliniques 47

3.1.6.2.1. Electrocardiogramme 47
3.1.6.2.2. Electroencéphalogramme 47
3.1.6.2.3. Echographie abdominale 47
3.1.6.2.4. Scanner cérébral du 10 Juillet 47
3.1.7. Evolution 47
3.2. Hospitalisation en endocrinologie du 30 juillet au 7 août 1998 49
3.3. Hospitalisation du 29 août au 4 septembre 1998 50
3.4. Intervention du SAMU à domicile le 22/9/98 52
3.5. Séjour en cardiologie du 22/09/98 au 24/09/98 52
3.6. Consultation du 16 octobre 1998 55

LA MALADIE DE LYME 56

1. Historique 57
1.1. L'érythème chronique migrant - ECM(erythema chronicum migrans) 57
1.2. La méningo-radiculite 57
1.3. Le Lymphocytome cutané bénin (27,23) 58
1.4. L'acrodermatite chronique atrophiante ou maladie de Pick-Herxheimer (7) 58
1.5. La maladie de Lyme (62,63) 59

2. Epidémiologie 60
2.1. Généralités 60
2.2. En France : centre national de référence des borrélia(CNR) - rapport annuelle d'activité de l'année 2002 et 2003 de l'institut Pasteur (49) 61

3. L'hôte : la tique et l'agent pathogène : Borrelia Burgdorferi 62
3.1. L'hôte : la tique – vecteur des borrélioses 62
3.1.1. Classification 62
3.1.2. Morphologie 63
3.1.2.1. Le corps 63
3.1.2.2. Les pattes 64
3.1.2.3. Morphologie interne 64
3.1.3. Cycle 64
3.1.4. Pathogénie 66
3.1.5. Limiter la transmission 68
3.1.6. Epidémiologie d'ixodes ricinus en France – rapport CNR 2002 – 2003 (49) 68
3.2. Borrelia Burgdorferi 69
3.2.1. Classification 69
3.2.2. Morphologie 70
3.2.3. Biologie 71
3.2.4. Microscopie 71
3.2.5. Culture (33,36,48,64) 71
3.2.5.1. Mise en culture des prélèvements 72

3.2.5.2. Observation des cultures 72
3.2.6. Diagnostic biologique ou bactériologique (25, 44,53,57,67) 73
3.2.6.1. Les prélèvements 73
3.2.6.1.1. Les prélèvements pour un examen bactériologique ou une recherche d'ADN par PCR. 73
3.2.6.1.2. Prélèvements pour sérologie 74
3.2.6.2. L'examen direct 74
3.2.6.2.1. Microscopie à fond noir 74
3.2.6.2.2. Immunofluorescence 75
3.2.7. Techniques d'identification 75
3.2.8. Diagnostic de la borréliose de Lyme par amplification génique 75
3.2.9. Les techniques sérologiques 77
3.2.9.1. Immunofluorescence indirecte 77
3.2.9.2. ELISA (Enzyme-linked immunoabsorbent assay) 79
3.2.9.3. Le western blot ou immuno-empreinte 80
3.2.9.4. Interprétation des résultats 81
3.2.10. Données épidémiologiques en France - rapport du CNR 83
3.2.10.1. En 2002, dans les forêts bretonnes 83
3.2.10.2. En 2003, en Meuse (49) 83

4. Biologie 83

5. Clinique 84
5.1. Phase primaire : l'érythème chronique migrans (61) 84
5.2. Phase secondaire 85
5.2.1. Neurologique : 85
5.2.2. Cardiaque : 86
5.2.3. Rhumatologique (55,58) 87
5.2.3.1. Oligoarthrites régressives 87
5.2.3.2. Arthralgies 87
5.2.4. Dermatologique : le lymphocytome cutané bénin 88
5.2.5. Oculaire : (20,54) 89
5.3. Phase tertiaire 89
5.3.1. Encéphalomyélites : 89
5.3.2. L'ACA ou maladie de Pick-Hersheimer 89

6. Manifestations neurologiques ou neuroborréliose 91
6.1. Historique 91
6.2. Epidémiologie 92
6.3. Physiopathologie 92
6.3.1. Une atteinte auto-immune (59) 92
6.3.2. Dissémination chronique de Borrelia 92
6.3.3. L'infection concomitante (32) 92

6.4. Manifestations cliniques 93
6.4.1. Manifestation précoce (26) 93
6.4.1.1. La méningite lymphocytaire 93
6.4.1.2. Atteinte des paires crâniennes 95
6.4.1.3. Atteinte neurologique périphérique : syndrome de Garin-Bujadoux-Bannwarth 95
6.4.1.4. Les encéphalites 96
6.4.1.5. Les encéphalomyélites 97
6.4.2. Les manifestations tardives 97
6.5. Les examens complémentaires 99
6.5.1. L'imagerie par résonance magnétique 99
6.5.2. La ponction lombaire (tableau 20) 99
6.5.3. L'EEG – Electro-encéphalogramme 100
6.5.4. L'EMG – Electromyogramme 100
6.6. Diagnostic 100
6.7. Diagnostics différentiels des méningites 101
6.7.1. La méningoencéphalite herpétique 101
6.7.2. La méningoencéphalite tuberculeuse 101
6.7.3. La listériose 102
6.7.4. L'encéphalite à tiques (30) 102
6.7.5. La leptospirose 102
6.8. Traitement (42) 103

7. Le diagnostic de maladie de Lyme 103

8. Le traitement 105

LES HYPONATREMIES 107

1. Introduction 108

2. Physiologie de l'eau et du sodium 108
2.1. Répartition 108
2.1.1. Le bilan du sodium 109
2.1.1.1. Entrées de sodium : 109
2.1.1.2. Sorties de sodium : 109
2.1.2. Le bilan de l'eau 110
2.1.2.1. Entrées d'eau: 110
2.1.2.2. Sorties d'eau: 110
2.1.3. Osmolalité extracellulaire et intracellulaire 110
2.1.3.1. Définitions 110
2.1.3.2. Etat d'hydratation du secteur extracellulaire et bilan du sodium 113
2.1.3.3. Etat d'hydratation du secteur intracellulaire et osmolalité extracellulaire 114
2.2. Régulation 114

2.3. L'hormone antidiurétique HAD ou vasopressine 114
2.3.1. Métabolisme 114
2.3.2. Catabolisme 115
2.3.3. Action 115
2.3.3.1. Au niveau du rein 116
2.3.3.2. Au niveau générale 116
2.3.3.3. Au niveau cellulaire 116

3. Physiopathologie et étiologies (figure 1) 117
3.1. Hyponatrémie de déplétion 117
3.1.1. Mécanisme 117
3.1.2. Etiologies 117
3.2. Hyponatrémie de dilution 119
3.2.1. Mécanisme 119
3.2.2. Etiologie 119
3.2.2.1. Sécrétion inapproprié d'ADH 119
3.2.2.2. Sécrétion approprié d'ADH 120
3.3. Hyponatrémie de dilution par inflation hydrosodée 120
3.3.1. Mécanisme 120
3.3.2. Etiologies 120
3.4. Fausses hyponatrémies 120

4. Clinique 121

5. Diagnostic 122
5.1. En cas d'hyponatrémie, il faut mesurer l'osmolalité plasmatique : 122
5.2. Evaluer le compartiment extracellulaire cliniquement : 122
5.3. Mesurer la natriurèse 122

6. Traitement (17) (figure 2) 122
6.1. Hyponatrémie aiguë: 123
6.2. Hyponatrémie chronique: 123
6.3. Traitement symptomatique 125
6.3.1. Hyponatrémie de déplétion 125
6.3.2. Hyponatrémie de dilution 125
6.3.3. Hyponatrémie par inflation hydrosodée 125
6.4. Traitement préventif 125

7. Syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH) 126
7.1. Historique : 126
7.2. Physiopathologie 126
7.3. Causes : 127
7.3.1. Sécrétion d'ADH par une tumeur maligne : 127
7.3.2. Sécrétion inadapté d'ADH par la post-hypophyse : 127

7.3.3. Causes médicamenteuses +++ : 128
7.3.3.1. Médicaments stimulant la sécrétion d'ADH : 128
7.3.3.2. Médicaments augmentant la sensibilité du tube collecteur à l'effet de l'ADH : 128
7.3.3.3. Idiopathique (très rare) 129
7.4. Diagnostic 129
7.4.1. Clinique 129
7.4.2. Biologique 130
7.4.2.1. Signes cardinaux 130
7.4.2.2. Acide urique 130
7.4.2.3. Urée 130
7.4.2.4. Équilibre acidobasique 131
7.4.2.5. Équilibre phosphocalcique 131
7.4.2.6. Albumine 131
7.4.2.7. Modifications érythrocytaires 132
7.4.3. Dosages hormonaux et test de perfusion 132
7.5. Diagnostic différentiel 132
7.5.1. Diagnostic d'une hyponatrémie 132
7.5.2. Syndrome de perte de sel (Cerebral salt wasting syndrome) 132
7.6. Traitement 133
7.6.1. Traitement étiologique du SIADH 133
7.6.2. Restriction hydrique 133
7.6.3. Traitement incisif de l'hyponatrémie 133
7.6.4. Traitement des situations prolongées 134

DISCUSSION 136

1. Les cas cliniques 137
1.1. Le cas de Madame P 137
1.1.1. Le diagnostic de SIADH 137
1.1.2. Le diagnostic de méningo-encéphalite de Lyme 138
1.1.2.1. La forme neurologique : 139
1.1.2.2. Les diagnostics différentiels sont : 139
1.1.2.3. La confirmation biologique : 140
1.1.3. Evolution avec le traitement 140
1.2. Le cas de Madame Br 142
1.2.1. Le diagnostic de SIADH 142
1.2.2. Le diagnostic de neuroborréliose 142
1.2.2.1. La forme neurologique 142
1.2.2.2. Les diagnostics différentiels 143
1.2.3. Evolution avec le traitement 144
1.3. Le cas de Monsieur Br. 146
1.3.1. Le diagnostic de SIADH 146

1.3.2. Le diagnostic de neuroborréliose 146
1.3.3. Evolution après traitement 148
1.4. Synthèse des cas cliniques 149

2. SIADH et neuroborréliose 150

CONCLUSION 152

BIBLIOGRAPHIE 154

Introduction

La maladie de Lyme est une maladie infectieuse due à un spirochète Borrelia Burgdorferi transmis par les tiques. Elle débute habituellement par une lésion cutanée pathognomonique l'érythème *migrans* correspondant au stade primaire ou infection localisée.

Après quelques jours ou quelques semaines, le spirochète peut s'étendre par voie hématogène à de nombreux sites pouvant provoquer des lésions cutanées, cardiaques, rhumatologiques, oculaires et neurologiques appartenant au stade 2 ou infection disséminée.

Des mois voire des années plus tard, peuvent se développer des manifestations rhumatologiques, neurologiques ou dermatologiques chroniques, définissant le stade 3 ou infection persistante.

Les étapes essentielles de la maladie sont similaires dans le monde entier malgré l'existence de variations régionales.

Les manifestations neurologiques sont diverses de l'atteinte radiculaire à celle de l'encéphale. La méningo-encéphalite, souvent décrite dans la littérature, peut être responsable de divers désordres clinico-biologiques.

Il nous a été donné d'observer trois cas cliniques présentant des troubles neurologiques centraux avec une hyponatrémie mais l'anamnèse, la notion de morsure de tique (pour deux d'entres-eux), des rachialgies, nous ont conduit à porter le diagnostic de méningo-encéphalite de Lyme compliquée d'une hyponatrémie. Nous vérifierons s'il s'agissait bien de méningo-encéphalite de Lyme en se basant sur les données cliniques et biologiques et nous discuterons de la responsabilité de l'infection dans l'hyponatrémie.

SCD-UHP - NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

Les cas cliniques

1. Cas Clinique n°1: Madame P.

1.1. Hospitalisation à Bar-le-Duc le 8 novembre 1994

Madame P, âgée de 72 ans, retraitée, est hospitalisée dans le service de médecine interne de l'hôpital de Bar-le-Duc à compter du 8 novembre 1994 à la demande de son médecin traitant devant un tableau de syndrome dépressif majeur avec altération de l'état général. Elle a été victime de plusieurs chutes une semaine auparavant avec une suspicion de tassement d'une vertèbre lombaire devant la persistance de lombalgies.

1.1.1. Antécédents

1.1.1.1. Médicaux

- Hypertension artérielle traitée par bêtabloquant,
- Syndrome dépressif ancien.

1.1.1.2. Chirurgicaux

- Hystérectomie et annexectomie pour salpingite chronique vers l'âge de 35 ans.

1.1.2. Habitus

Elle est mariée, et a 3 enfants.

1.1.3. Traitement actuel

- Clomipramine 75mg (antidépresseur imipraminique), un comprimé par jour le soir,
- Acébutolol 200 mg (bêtabloquant), un demi comprimé matin et soir,
- Alprazolam 0,25 (anxiolytique), si angoisse.

1.1.4. Histoire de la maladie

La patiente présente depuis de nombreuses années une asthénie, qui s'est aggravée récemment avec l'apparition d'un syndrome dépressif majeur ainsi qu'une perte d'intérêt pour les activités quotidiennes devenues quasi inexistantes, symptomatologie s'accentuant depuis environ 2 mois.

Dans les 15 jours précédant l'hospitalisation, elle a présenté deux chutes associées à des vertiges, avec persistance de lombalgies ainsi qu'une fracture des os propres du nez.

1.1.5. Examen clinique

À l'admission, la tension artérielle est mesurée à 140 mmHg de systolique et 90 mmHg de diastolique. Elle est apyrétique.

1.1.5.1. Examen neurologique

Il n'y a pas de désorientation temporo-spatiale, pas de troubles mnésiques, ni de céphalée. L'asthénie est très intense avec un interrogatoire ressenti comme fatiguant. Il existe une perte d'intérêt pour les actes de la vie courante avec une activité quasi inexistante.

On ne met pas en évidence de syndrome méningé, il n'y a pas de signe de focalisation neurologique, pas de signe de Babinski. On constate une hypertonie généralisée sans déficit musculaire. Il existe une instabilité à la marche associée à une marche à petits pas avec perte du ballant des bras fixés en flexion. Le regard est fixe, il existe une amimie, il n'y a pas de tremblement.

L'ensemble de ses signes se résumant à un syndrome extrapyramidal.

1.1.5.2. Examen de l'appareil locomoteur

On retrouve une douleur dorso-lombaire, reproduite à la pression des épineuses des vertèbres D11-D12 sans signe neurologique associé. Il existe des hématomes au niveau des bras et des jambes consécutifs aux chutes.

1.1.5.3. Examen cardio-pulmonaire

Les bruits du cœur sont réguliers, il existe un souffle systolique au foyer mitral. L'auscultation pulmonaire est libre.

Le reste de l'examen clinique est sans particularité.

1.1.6. Examens complémentaires

1.1.6.1. Biologie

La biologie à l'entrée est résumée dans le tableau 1.

Les premiers examens biologiques mettent en évidence une hyponatrémie à 118 mmol/l, une hypokaliémie à 2,8 mmol/l, une hypochlorémie à 76 mmol/l associées à une hypo-osmolalité à 230 mOsm/Kg d'eau. La VS et la PCR sont augmentées. La numération formule sanguine est normale. La thyroide fonctionne noramalement.

L'ensembe des résultats du ionogramme nécessite un complément de bilan au niveau urinaire et hormonale résumé ci-après dans le tableau 2.

Numération formule sanguine	
Globules blancs (4,8 à 10,8 10~3/mm3)	9,9
Globules rouges 4,20 à 5,40 10~6/mm3)	4,9
Hémoglobine (12,0 à 16,0 g/100ml)	14,6
Hématocrite (37,0 à 47%)	43,1
Volume globulaire (81,0 à 99,0 micron3)	87,9
Taux globulaire (27,0 à 32,0 pg)	29,8
Concentration globulaire moyenne (33,0 à 36,0 g/100ml)	33,9
Indice distribution globulaire (11,5 à 14,5%)	12,6
P.N Neutrophiles (% - 1400 à 6500/mm3)	73,3 - 7257
P.N Eosinophiles (% - <700/mm3)	0,6 - 59
P.N Basophiles (% - 0 à 200/mm3)	0,3 - 30
Lymphocytes (% - 1200 à 3400/mm3)	16,6 - 1643
Monocytes (% - 200 à 1000/mm3)	9,2 - 911
Plaquettes (250 à 350 10~3/mm3)	315

Biochimie du sang	
Sodium (135 à 145 mmol/l)	**118 (↘)**
Potassium (3,5 à 5,0 mmol/l)	**2,8 (↘)**
Chlore (95 à 105 mmol/l)	**76 (↘)**
Bicarbonnates (24 à 32 mmol/l)	29
Protides (60 à 75 g/l)	78
Glycémie (3,9 à 5,5 mmol/l)	**7,3 (↗)**
Urée (3,3 à 6,7 mmol/l)	**3 (↘)**
Osmolalité plasmatique 280 - 303 mOsm / kg d'eau plasmatique.	**230 (↘)**
Trou anionique	13
VS 1ère heure	**19 (↗)**
VS 2ème heure	**45 (↗)**
Gamma GT (8 à 38 UI/l)	31
Phosphatase alcaline (73 à 207 UI/l)	209
Protéine C Réactive (<12 mg/l)	**29 (↗)**
T4 Libre (9,0 à 24,0 pmol/l)	15,8
TSH (0,2 à 4,5 mUI/l)	2,1

Tableau 1 : biologie à l'entrée

Biochimie du sang	
Cortisol à 8h (150 à 300 mcg/l)	289
Vasopressine (0 à 8 pg/ml) - ADH	**11 (↗)**

Biochimie des urines	
Volume des urines (l)	1,7
temps de recueil (h)	24
débit minute (ml/mn)	1,18
sodium urinaire (mmol/l)	96
soit (mmol/24h) N 150 à 250	163
potassium urinaire (mmol/l)	50
soit (mmol/24h) N 50 à 200	86
chlore urinaire (mmol/l)	112
soit (mmol/24h) N 170 à 250	190
Osmolalité urinaire (mOsm/kg)	**570 (↗)**

Tableau 2 : complément de biologie

On se retrouve devant un tableau biologique évocateur d'un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (SIADH) avec une osmolalité plasmatique diminuée, une osmolalité urinaire augmentée, une vasopressine (autrement appelée hormone anti-diurétique ADH) augmentée et une uricémie diminuée. Le tout est associé à un tableau clinique d'augmentation du volume extra cellulaire avec une T.A augmentée.

1.1.6.2. Examens paracliniques

1.1.6.2.1. Radiographie pulmonaire

Le cliché pratiqué retrouve essentiellement des séquelles de BK avec un chancre calcifié.

1.1.6.2.2. Echographie abdominale

L'examen montre une structure homogène du foie, une lithiase vésiculaire et le reste de l'examen est sans particularité.

1.1.6.2.3. Scanner cérébral

Réalisé sans puis avec injection de produit de contraste

L'examen ne montre pas d'anomalie à l'étage sous-tentoriel ; à l'étage sus-tentoriel, le système ventriculaire est visualisé de manière symétrique, des images hypodenses en regard du système ventriculaire en particulier au niveau des corps des ventricules évoquent des zones de démyélinisation de la substance blanche. Il n'y a pas de prise de contraste suspecte évoquant en particulier un processus intracrânien.

1.1.7. Démarche diagnostique

À ce stade de l'hospitalisation, l'examen clinique, les résultats biologiques et les examens paracliniques sont en faveur d'une atteinte neurologique associée à un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (ADH), une ponction lombaire est alors pratiquée le 17 novembre dont les résultats sont notés dans le tableau 3.

Liquide céphalo-rachidien	
Chimie	
Aspect liquide	eau de roche
Chlorure (119 à 130 mmol/l)	**105 (↘)**
Glycorachie (2,3 à 4,1 mmol/l)	3,9
Protéinorachie (0,2 à 0,4 g/l)	**0,78 (↗)**
Cytologie - Numération	
Hématie (/mm3)	1
Leucocytes (/mm3)	**43 (↗)**
Aspect	non altéré
Cytologie - Formule	
Polynucléaires (%)	1
Lymphocytes (%)	**78 (↗)**
Cellules Histio-Mono (%)	21
Bactériologie	
Examen direct	non effectuée
Cultures	négative après 48H

Tableau 3 : Analyse du LCR sur ponction lombaire

Cette ponction met en évidence une hypercytose de type lymphocytaire avec une protéinorachie augmentée et une hypochlorémie.

L'analyse anatomopathologique du LCR montre que le liquide est « eau de roche » avec une cellularité nettement augmentée. On retrouve d'une part des cellules méningothéliales banales, d'autre part de nombreux petits lymphocytes matures associés à quelques plasmocytes. L'aspect cytologique évoque plus un LCR inflammatoire à prédominance lympho-histiocytaire qu'un lymphome.

Deux hypothèses diagnostiques sont alors évoquées : le lymphome cérébral ou la méningo-encéphalite d'origine infectieuse. Le tableau étant peu évocateur de listériose, se pose la question d'une maladie de Lyme d'autant que la patiente se promène souvent en forêts et que, d'après la famille, elle aurait été victime d'une piqûre de tique au mois de juin avec notion d'un placard érythémateux de la cheville interprété à l'époque comme une manifestation allergique.

Dans ces hypothèses, le bilan est complété par des sérologies de Lyme (cf tableau 4) sur le prélèvement sanguin et sur le LCR puis la patiente est mise sous antibiotique intraveineux par Céftriaxone 4g/J à visée thérapeutique dans l'hypothèse d'une neurroborréliose ainsi que sous Solumédrol IV 80mg /J dans l'hypothèse du lymphome.

Concomitamment, elle bénéficie de perfusions de sérum salé isotonique et de diurétique permettant de corriger lentement l'hyponatrémie.

Séro-diagnostic de la borréliose de Lyme par Immunofluorescence indirecte	
IgG sérum (significatif >= 1/64)	positif au 1/128^{e}
IgM sérum (significatif >= 1/32)	positif au 1/16^{e}
IgG LCR (significatif >= ¼)	positif au ¼^{e}
IgM LCR (significatif >= ½)	positif au ½^{e}

Tableau 4 : analyse sérologique sur sérum et LCRà la recherche d'une borréliose de Lyme

Les résultats sérologiques sont en faveur d'une infection par Borrelia.

Afin de compléter le bilan et notamment éliminer formellement le lymphome, la patiente est transférée dans le service de neurologie à Saint-Julien au CHU de Nancy pour avis et pour réaliser une imagerie par résonance magnétique cérébrale.

1.2. Séjour en service spécialisé en neurologie à Saint-Julien au CHU de Nancy du 17/11/94 au 2/12/94

1.2.1. Examen clinique d'entrée

La patiente présentait une importante akinésie avec une marche quasiment impossible, une difficulté au démarrage et un piétinement. Le réflexe de clignement oculaire était quasiment inépuisable, il existait une roue dentée bilatérale prédominant au membre supérieur gauche. Toutefois, il n'y avait aucune désorientation temporo-spatiale ni altération des fonctions supérieures. L'oculomotricité extrinsèque et intrinsèque était normale. Il n'y avait pas de syndrome pyramidal ni cérébelleux associé. L'examen des paires crâniennes était normal.

1.2.2. L'Imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM montrait une leucoencéphalite typique probablement d'étiologie virale qui se révèle par des hypersignaux de la substance blanche.

1.2.3. Evolution

Sur le plan clinique, on note une amélioration de la marche, mais il persiste une akinésie majeure.

Sur le plan biologique, la ponction lombaire montrait une amélioration de la cellularité ainsi qu'une normalisation de la biochimie, l'hyponatrémie a disparu.

Au vu de ces résultats, il est pris la décision de poursuivre l'antibiothérapie par Céftriaxone pendant un mois.

L'hypothèse d'une réelle maladie de Parkinson révélée par une infection a fait réaliser un test de l'Apomorphine qui était totalement négatif.

1.3. Transfert à Bar-le-Duc le 2/12/1994

1.3.1. Examen clinique

L'examen d'admission retrouve une patiente présentant une amélioration de la thymie, elle se sent beaucoup moins lasse. On note une diminution de l'hypertonie extrapyramidale. La marche est possible sans aide.

1.3.2. Ponction lombaire

La ponction lombaire réalisée le 14 décembre pour le suivi est normale.
(cf tableau 5)

La patiente quitte le service le 13 décembre sous Monocline 100mg deux comprimés par jour pendant 15 jours.

Liquide céphalo-rachidien du 14 décembre	
Chimie	
Aspect liquide	eau de roche
Chlorure (119 à 130 mmol/l)	119
Glycorachie (2,3 à 4,1 mmol/l)	3,9
Protéinorachie (0,2 à 0,4 g/l)	**0,41 (↗)**
Cytologie - Numération	
Hématie (/mm3)	1
Leucocytes (/mm3)	**2**
Aspect	-
Cytologie - Formule	
Polynucléaires (%)	-
Lymphocytes (%)	-
Cellules Histio-Mono (%)	-
Bactériologie	
Examen direct	non effectuée
Cultures	négative après 48H

Tableau 5 : analyse du LCR

1.4. Evolution

La patiente est revue une première fois en consultation le 17 janvier 1995. Il persiste une asthénie avec hypersomnie (la patiente dort environ 16 heures par jour). L'examen clinique retrouve la persistance de l'amimie et une certaine akinésie à la marche qui est cependant beaucoup plus rapide que lors de la sortie du service un mois auparavant. Il n'y a plus d'hypertonie, pas de tremblement. Il persiste une humeur dépressive. Le reste de l'examen clinique est sans particularité. La natrémie est contrôlée à 144 mmol/l.

Elle est ensuite revue le 1er février 1995 par un neurologue qui constate une nette amélioration clinique, avec notamment une quasi disparition de la symptomatologie neurologique, mais il persiste une asthénie importante.

1.5. Conclusion

La patiente a présenté une méningo-encéphalite probablement en rapport avec une maladie de Lyme associé à une hyponatrémie consécutive à un SIADH.

A noter, un bilan biologique réalisé le 23/12/1999 montre une natrémie normale à 135 mmol/l.

2. *Cas Clinique n°2 : Madame BR.*

2.1. Hospitalisation à Bar-le-Duc le 14 novembre 2000 dans le service de cardiologie

Madame BR, âgée de 82 ans, est adressée en hospitalisation par le médecin remplaçant pour une suspicion d'accident vasculaire cérébral devant un tableau de vertiges avec chutes depuis une semaine.

2.1.1. Antécédents

2.1.1.1. Médicaux

- Hypertension artérielle,
- Syndrome dépressif ancien,
- Arythmie supra-ventriculaire.

2.1.1.2. Chirurgicaux

Pas d'antécédent chirurgical particulier.

2.1.2. Traitement actuel

- Propanolol 40 mg (bêtabloquant) un comprimé le matin,
- Valsartan 80 mg (antagoniste de l'angiotensine II) un comprimé le matin,
- Tianeptine 12,5 mg (antidépresseur non imipraminique) un comprimé matin, midi et soir.

2.1.3. Histoire de la maladie

Depuis une semaine, la patiente présente des vertiges avec chutes. Le matin même de l'hospitalisation sont apparus des troubles de type désorientation associés à des propos incohérents constatés par sa fille. La marche est décrite comme ataxique la veille par une amie. Celle-ci est impossible au jour de l'hospitalisation, c'est pourquoi, dans l'hypothèse d'un problème vasculaire cérébral, la patiente est admise dans le service de cardiologie.

2.1.4. Examen clinique

A l'admission, la tension artérielle est mesurée à 200 mmHg de systolique et 90 mmHg de diastolique. Elle est apyrétique, la fréquence cardiaque est mesurée à 80 battements par minutes.

2.1.4.1. Examen neurologique

Il existe une légère confusion, la marche est impossible, il n'y a pas de déficits sensitivo-moteurs, les réflexes ostéo-tendineux sont présents et symétriques. Le réflexe cutané plantaire est en flexion. L'épreuve de Romberg est positive avec une chute en arrière et à droite.

2.1.4.2. Examen de l'appareil locomoteur.

On note de multiples hématomes consécutifs aux chutes. La patiente signale une douleur au genou droit depuis sa dernière chute.

2.1.4.3. Examen cardio-pulmonaire.

Les bruits du cœur sont réguliers, il n'y a pas de souffle audible, absence d'oedème des membres inférieurs. Les pouls périphériques sont perçus.

L'examen pulmonaire est normal.

Le reste de l'examen clinique notamment digestif est sans particularité.

2.1.5. Examens complémentaires

Le bilan biologique à l'entrée est résumé dans le tableau 6.

Les premiers examens mettent en évidence une hyponatrémie à 124 mmol/l et une hypochlorémie à 85 mmol/l associées à une hypo-osmolalité à 241 mOsm/ Kg d'eau. La VS et la PCR sont très légèrement augmentées. La kaliémie, la numération formule sanguine et la fonction rénale sont normales.

Numération formule sanguine	
Globules blancs (4,8 à 10,8 10~3/mm3)	8,5
Globules rouges 4,20 à 5,40 10~6/mm3)	3,95
Hémoglobine (12,0 à 16,0 g/100ml)	13,2
Hématocrite (37,0 à 47%)	39,1
Volume globulaire (81,0 à 99,0 micron3)	98,9
Taux globulaire (27,0 à 32,0 pg)	33,5
Concentration globulaire moyenne (33,0 à 36,0 g/100ml)	33,8
Indice distribution globulaire (11,5 à 14,5%)	12,3
P.N Neutrophiles (% - 1400 à 6500/mm3)	5738
P.N Eosinophiles (% - <700/mm3)	60
P.N Basophiles (% - 0 à 200/mm3)	26
Lymphocytes (% - 1200 à 3400/mm3)	1632
Monocytes (% - 200 à 1000/mm3)	1046
Plaquettes (250 à 350 10~3/mm3)	300

Biochimie du sang	
Sodium (135 à 145 mmol/l)	**124(↘)**
Potassium (3,5 à 5,0 mmol/l)	3,7
Chlore (95 à 105 mmol/l)	**85(↘)**
Bicarbonnates (24 à 32 mmol/l)	32
Protides (60 à 75 g/l)	74
Glycémie (3,9 à 5,5 mmol/l)	7
Urée (3,3 à 6,7 mmol/l)	3,5
Créatinine (44 à 106 mcmol/l)	76
Osmolalité plasmatique 280 - 303 mOsm / kg d'eau plasmatique.	**241(↘)**
Trou anionique	7
VS 1ère heure	14
VS 2ème heure	32
Protéine C Réactive (<12 mg/l)	15

Tableau 6 : le bilan biologique d'entrée

Une tentative de correction de l'hyponatrémie par apport de près de 20 grammes de sel par jour associé à une restriction hydrique fut un échec.

Il est alors décidé son transfert dans le service de médecine interne après modification du traitement médicamenteux avec arrêt du valsartan, remplacé par un inhibiteur calcique (félodipine 5 mg) en raison de fortes variations des chiffres tensionnels.

2.2. Hospitalisation dans le service de médecine interne à compter du 19 septembre 2000

2.2.1. Examen clinique d'entrée

La patiente est apyrétique. La tension artérielle est mesurée à 180 mmHg de systolique et 80 mmHg de diastolique, la fréquence cardiaque est à 80 battements par minute.

2.2.1.1. Examen neurologique

A l'arrivée dans le service, la patiente présente un coma réactif avec un score de glasgow à 8. Les réflexes cutanés plantaires sont en flexion, les réflexes ostéo-tendineux sont abolis. L'examen oculaire retrouve des pupilles en myosis fixe.

2.2.1.2. Examen cardio-pulmonaire

L'examen cardio-pulmonaire est sans particularité.

2.2.1.3. Examen digestif

L'abdomen est souple, indolore, pas de défense.

A noter la mise en place d'une sonde urinaire pour réaliser des analyses biochimiques d'urines fiables.

L'interrogatoire familial retrouve la notion de lombalgie depuis le 20 septembre 2000. La palpation de la colonne lombaire réveille une douleur. Il n'y a pas de signe de Lasègue, il n'y a pas de déficit moteur.

2.2.2. Evolution

La restriction hydrique et le resodage lent qu'ont permis la reprise de la conscience sont poursuivis. La patiente se plaint régulièrement de lombalgies basses à recrudescence nocturne sans irradiation.

2.2.3. Examens complémentaires

2.2.3.1. Biologie

Les résultats clinico-biologiques précédents imposent un complément de bilan résumé dans le tableau 7.

Biochimie du sang	
Cortisol à 8h (150 à 300 mcg/l)	289
Vasopressine (<4,70 pg/ml) (ADH)	**6,71 (↗)**
Dopamine (65 à 400 µg/24H)	80
TSH (O,20 à 4,50 mUI/l)	1,61

Biochimie des urines	
Volume des urines (l)	0,5
temps de recueil (h)	24
débit minute (ml/mn)	0,35
sodium urinaire (mmol/l)	123
soit (mmol/24h) N 150 à 250	**62 (↘)**
potassium urinaire (mmol/l)	47
soit (mmol/24h) N 50 à 200	**23 (↘)**
chlore urinaire (mmol/l)	132
soit (mmol/24h) N 170 à 250	**66 (↘)**
Adrénaline (0 à 20 µg/24H)	16,8
Noradrénaline (15 à 80 µg/24H)	40,4
Dopamine (65 à 400 µg /24H)	210

Tableau 7 : complément d'analyse

Au vu de ces résultats, il apparaît une augmentation de la vasopressine, il n'existe pas d'anomalie de la fonction surrénalienne.

Le tableau clinico-biologique est en faveur d'un syndrome de sécrétion inapproprié d'ADH.

2.2.3.2. Examens paracliniques

2.2.3.2.1. Radiographie de la colonne lombaire

On retrouve des lésions arthrosiques diffuses.

2.2.3.2.2. Radiographie pulmonaire

L'examen radiographique est sans anomalie notable.

2.2.4. Evocation d'une maladie de Lyme

En raison de la présence de ces lombalgies de rythme inflammatoire, l'interrogatoire est approfondi et permet de retrouver la notion d'un érythème en dessous du genou droit il y a quelques mois chez cette patiente qui jardine beaucoup.

Une ponction lombaire à la recherche d'une neuroborréliose est alors pratiqué. (cf tableau 8)

LCR	
Chimie	
Aspect liquide	eau de roche
Chlorure (119 à 130 mmol/l)	**108** (↘)
Glycorachie (2,3 à 4,1 mmol/l)	3,0
Protéinorachie (0,2 à 0,4 g/l)	**1,33** (↗)
Cytologie - Numération	
Hématie (/mm3)	42
Leucocytes (/mm3)	**232** (↗)
Aspect	non altéré
Cytologie - Formule	
Polynucléaires (%)	2
Lymphocytes (%)	95
Cellules Histio-Mono (%)	3
Bactériologie	
Examen direct	non effectuée
Cultures	négative après 48H

Tableau 8 : analyse du LCR après ponction lombaire

Celle-ci témoigne d'une infection méningée avec une hypercytose de type lymphocytaire, une hyperprotéinorachie et une hypochlorémie.

Les sérologies de la maladie de Lyme sont effectuées :

- Sérodiagnostic de la borréliose de Lyme sur L.C.R réalisé par immunoenzymologie ELFA VIDAS

IgG et IgM anti borrélia Burgdorferi : indice 5,56 – sérologie positive

- Sérodiagnostic de la borréliose de Lyme sur sérum réalisé par immunoenzymologie ELFA VIDAS

IgG et IgM anti borrélia Burgdorferi : indice 4,82 – sérologie positive

- Recherche d'anticorps anti B. Burgdorferi par Western Blot sur liquide céphalorachidien réalisé par le laboratoire Pasteur

présence d'IgG anti-p21
présence d'IgG anti-p23
présence d'IgG anti-p28
présence d'IgG anti-p37
présence d'IgG anti-p39
présence d'IgG anti-p41
présence d'IgG anti-p60
présence d'IgG anti-p93

Conclusion : sérologie positive, profil compatible avec une maladie de Lyme

- Recherche d'anticorps anti B. Burgdorferi par Western Blot sur plasma réalisé par le laboratoire Pasteur

présence d'IgG anti-p23
présence d'IgG anti-p28
présence d'IgG anti-p30
présence d'IgG anti-p39
présence d'IgG anti-p41

présence d'IgG anti-p60

présence d'IgG anti-p93

Conclusion : sérologie positive, profil compatible avec une maladie de Lyme

Au vu de ces résultats, le diagnostique de méningo-encéphalite de Lyme est posé, un traitement par antibiotique par Céftriaxone 2g par jour en intramusculaire est alors débuté permettant une régression en 48H des lombalgies.

Madame Br quitte le service le 3 octobre 2000 sous antibiotique. Elle est admise en maison de repos.

La natrémie à la sortie est de 135 mmol/l.

2.3. Evolution

La patiente est revue en consultation un mois après. Les douleurs lombaires ont disparu, il n'existe plus de trouble des fonctions supérieures, l'asthénie est moins marquée. Le contrôle biologique de la natrémie est normal avec un résultat de 137 mmol/l.

3. Cas Clinique n°3 : Monsieur BR

3.1. Intervention du SAMU à domicile le 09/07/1998 puis hospitalisation dans le service de cardiologie jusqu'au 27/07/1998

Le SAMU est appelé chez Monsieur BR., homme de 75 ans, en bon état général, qui présente une somnolence inhabituelle dans son fauteuil avant le déjeuner. À l'arrivée des secours, l'homme est conscient, le score de Glasgow est à 15 sans signe de focalisation neurologique. La tension artérielle initialement à 80 mmHg de systolique et 60 mmHg de diastolique est remontée spontanément sans remplissage à 110/80. La glycémie capillaire est mesurée à 1,11 g/l. Il est admis en hospitalisation.

3.1.1. Antécédents

3.1.1.1. Médicaux :

- Hypertension artérielle,
- Stimulateur cardiaque depuis juillet 1994 pour maladie de l'oreillette,
- Valvulopathie mitrale,
- Dysenterie amibienne en 1949,
- Hypothyroïdie après traitement par amiodarone découverte en juin 98.

3.1.1.2. Chirurgicaux

- Opération de la cataracte de l'œil droit.

3.1.2. Habitus

Il est marié.

3.1.3. Traitement actuel

- Metoprolol LP 200 mg, un demi comprimé matin et soir,
- Flecainide 100 mg, un comprimé matin et soir,
- Hydrochlorothiazide 12,5 mg et Lisinopril 20 mg, un comprimé le matin,
- Acide acétylsalicylique 250 mg, un sachet à midi.

3.1.4. Histoire de la maladie

Le patient a présenté un malaise en fin de matinée dans son fauteuil avec prodromes à type de sueurs, somnolence, accompagné d'une perte de connaissance. Il ne répondait pas aux stimulations de son épouse qui le trouvait pâle. On retrouve la notion d'un épisode équivalent un an auparavant.

3.1.5. Examen clinique

La tension artérielle est à 120 mmHg de systolique et 70 mmHg de diastolique. La glycémie capillaire est mesurée à 1,79g, le patient est apyrétique. On note une exophtalmie. L'interrogatoire retrouve une perte de poids de 8 kg en 3 mois.

3.1.5.1. Examen neurologique

Le score de glasgow est à 15. Il n'y a pas de déficit sensitivo-moteur, ni de signe de focalisation neurologique, les réflexes ostéotendineux sont présents et symétriques. On retrouve un signe de babinski à gauche. Il semble exister une hémianopsie latérale homonyme droite. Il y a une amnésie totale des faits.

3.1.5.2. Examen cardio-pulmonaire

Il n'y a pas de doléance particulière. Les bruits du cœur sont réguliers, il n'y a pas de douleur thoracique, on retrouve à l'auscultation un souffle mitral systolique. Les mollets sont souples, il n'y a pas de signe de phlébite, ni oedèmes des membres inférieurs.

Sur le plan respiratoire, il n'y a pas de dyspnée, pas de toux, pas d'expectoration ; L'auscultation retrouve quelques crépitants en base gauche.

3.1.5.3. Examen digestif

On note une constipation, l'abdomen est souple et indolore.

3.1.6. Examens complémentaires

3.1.6.1. Biologie

Les examens biologiques sont résumés dans le tableau 9.

Ils mettent en évidence une hyponatrémie à 125 mmol/l, une hypochlorémie à 92 mmol/l associées à une hypo-osmolalité plasmatique à 244 mOsm/Kg d'eau. La TSH est augmentée témoignant de la persistance de l'hypothyroidie.

Numération formule sanguine	
Globules blancs (4,8 à 10,8 10~3/mm3)	4,3
Globules rouges 4,20 à 5,40 10~6/mm3)	4,49
Hémoglobine (12,0 à 16,0 g/100ml)	15,1
Hématocrite (37,0 à 47%)	44,8
Volume globulaire (81,0 à 99,0 micron3)	99,8
Taux globulaire (27,0 à 32,0 pg)	33,6
Concentration globulaire moyenne (33,0 à 36,0 g/100ml)	33,7
Indice distribution globulaire (11,5 à 14,5%)	11,8
P.N Neutrophiles (% - 1400 à 6500/mm3)	3289
P.N Eosinophiles (% - <700/mm3)	4
P.N Basophiles (% - 0 à 200/mm3)	4
Lymphocytes (% - 1200 à 3400/mm3)	486
Monocytes (% - 200 à 1000/mm3)	516
Plaquettes (250 à 350 10~3/mm3)	138

Biochimie du sang	
Sodium (135 à 145 mmol/l)	**125** (↘)
Potassium (3,5 à 5,0 mmol/l)	4,6
Chlore (95 à 105 mmol/l)	**92** (↘)
Bicarbonnates (24 à 32 mmol/l)	29
Protides (60 à 75 g/l)	76
Glycémie (3,9 à 5,5 mmol/l)	7,5
Urée (3,3 à 6,7 mmol/l)	5,7
Osmolalité plasmatique 280 - 303 mOsm / kg d'eau plasmatique.	**244** (↘)
Trou anionique	4
VS 1ère heure	12
VS 2ème heure	27
Gamma GT (8 à 38 UI/l)	47
Phosphatase alcaline (73 à 207 UI/l)	190
Protéine C Réactive (<12 mg/l)	**63** (↗)
T4 Libre (9,0 à 24,0 pmol/l)	10,7
TSH (0,2 à 4,5 mUI/l)	**10,2** (↗)

Tableau 9 : Biologie sanguine

3.1.6.2. Examens paracliniques

3.1.6.2.1. Electrocardiogramme

Il inscrit un rythme électro-entrainé normal.

3.1.6.2.2. Electroencéphalogramme

Il inscrit un rythme de fond un peu lent sans anomalie majeure, ni asymétrie, ni signe en foyer. Absence d'image paroxystique.

3.1.6.2.3. Echographie abdominale

Demandée dans le cadre de l'altération de l'état général, le foie est de contours réguliers, d'échostructure homogène. La vésicule est transsonique non lithiasique. Il n'y a pas de dilatation des voies biliaires intrahépatiques, pas d'anomalie au niveau des reins, ni de la rate.

3.1.6.2.4. Scanner cérébral du 10 Juillet

Réalisé sans injection de produit de contraste

Il ne montre pas d'hématome sous-dural, extra-dural, ou intra-cérébral. Il n'y a pas de signe de ramollissement oedémato-hémorragique, ni de syndrome de masse.

3.1.7. Evolution

Les contrôles de la fonction thyroïdienne retrouvent une TSH augmentée avec une T3 T4 normales témoignant de la persistance de l'hypothyroïdie.

Le bilan a été complété par une HGPO qui montre l'absence totale de pics d'hyperglycémie avec une glycémie à jeun à 0,80g/l puis à 1 g/l à 30 minutes puis à 0,90 g/l à 60 minutes et enfin 1 g/l à 90 minutes. Ces résultats, associés à l'hyponatrémie, ont conduit à suspecter une insuffisance surrénalienne et à explorer la

fonction surrénalienne mais le cycle du cortisol et la cortisolurie sont dans les limites de la normale.

Durant son séjour hospitalier, Monsieur Br. ne présente pas de nouveaux malaises.

À sa demande, il bénéficie d'une permission du 17 au 19 juillet 1998 mais à son retour, le patient présente une paralysie faciale gauche de type périphérique.

Un nouveau scanner cérébral centré au niveau du tronc cérébral est réalisé ne montrant pas de lacune ischémique.

Un écho-doppler des vaisseaux du cou est effectué montrant une sténose à 45 % de la carotide interne gauche et une sténose à 25 % de la carotide interne droite.

La présence d'une paralysie faciale gauche périphérique et d'un signe de babinski gauche intrigue et une artériographie artérielle est demandée afin d'éliminer une sténose serrée d'une artère vertébrale, mais celle-ci s'est avérée normale.

Le patient quitte le service le 27 juillet avec une prescription de kinésithérapie pour sa paralysie faciale.

Aucun diagnostic formel ne peut être établi même si l'on suspecte de micros accidents vasculaires cérébraux. Un rendez-vous est pris en consultation d'endocrinologie le 7 août pour explorer les anomalies endocriniennes découvertes.

Or, le médecin traitant contacte le service devant l'aggravation de l'état clinique de Monsieur Br. depuis son retour à domicile avec inappétence totale ce qui précipite son hospitalisation dans le service d'endocrinologie le 30 juillet.

3.2. Hospitalisation en endocrinologie du 30 juillet au 7 août 1998

L'examen clinique d'entrée retrouve une baisse d'état général du patient avec anorexie et ralentissement psychomoteur. Le reste de l'examen est sans particularité.

Le bilan biologique d'admission retrouve (cf tableau 10) la persistance de l'hyponatrémie. Celle-ci est suspectée être à l'origine des signes neurologiques.

On constate deux éléments essentiels, la vasopressine est normale et la natriurèse est diminuée.

Biochimie du sang	
Sodium (135 à 145 mmol/l)	**127** (↘)
Potassium (3,5 à 5,0 mmol/l)	4,3
Chlore (95 à 105 mmol/l)	**94** (↘)
Bicarbonates (24 à 32 mmol/l)	24
Protides (60 à 75 g/l)	76
Glycémie (3,9 à 5,5 mmol/l)	5
Urée (3,3 à 6,7 mmol/l)	8,7
Osmolalité plasmatique 280 - 303 mOsm / kg d'eau plasmatique.	**249** (↘)
Trou anionique	9
VS 1ère heure	6
VS 2ème heure	15
Protéine C Réactive (<12 mg/l)	6

Biochimie des urines	
Volume des urines (l)	0,6
temps de recueil (h)	24
débit minute (ml/mn)	0,42
sodium urinaire (mmol/l)	27
soit (mmol/24h) N 150 à 250	**16(↘)**
potassium urinaire (mmol/l)	59
soit (mmol/24h) N 50 à 200	**36(↘)**
chlore urinaire (mmol/l)	**26(↘)**
soit (mmol/24h) N 170 à 250	16
Osmolalité urinaire (mOsm/kg)	833(↗)

Tableau 10 : analyse biologique

Cette hyponatrémie est d'origine mixte avec d'une part une déplétion sodée (natriurèse effondrée en l'absence d'une cause digestive associée), d'autre part une

sécrétion inappropriée d'ADH (clearance de l'eau libre négative : osmolalité plasmatique abaissée à 249 et osmolalité urinaire des 24 H élevée à 833 mOsm/kg).

Le traitement par Hydrochlorothiazide 12,5 mg et Lisinopril 20 mg est donc arrêté.

Devant les troubles neurologiques associés à la paralysie faciale périphérique, un bilan étiologique à la recherche d'une origine infectieuse est réalisé notamment à la recherche d'une maladie de Lyme. Une sérologie est alors demandée.(cf tableau 11)

Séro-diagnostic de la borréliose de Lyme – technique ELISA	
IgG sérum (significatif > 6)	Négatif à 2
IgM sérum (significatif >10)	Positif à 16
Western Blot IgM	positif avec protéine 23,41,48 kDa

Tableau 11 : sérologie de borréliose de Lyme sur sérum

Le résultat est positif et compatible avec une infection récente à Borrelia.

L'amélioration clinique conduit à laisser sortir le patient le 7 août avec une convocation dans un mois pour contrôler l'évolution avec un bilan biologique et une ponction lombaire.

3.3. Hospitalisation du 29 août au 4 septembre 1998

Monsieur Br. est brièvement hospitalisé pour la réalisation d'une série d'examens complémentaires. Il n'a aucune doléance particulière hormis une asthénie qui reste intense.

Les résultats des examens biologiques sont résumés dans les tableaux 12, 13 et 14.

Biochimie du sang	
Sodium (135 à 145 mmol/l)	**130** (↘)
Potassium (3,5 à 5,0 mmol/l)	3,8
Chlore (95 à 105 mmol/l)	94
Bicarbonnates (24 à 32 mmol/l)	28
Protides (60 à 75 g/l)	55
Glycémie (3,9 à 5,5 mmol/l)	130
Urée (3,3 à 6,7 mmol/l)	3,8
Trou anionique	5

Tableau 12 : biochimie sanguine

LCR du 1/9	
Chimie	
Aspect liquide	eau de roche
Chlorure (119 à 130 mmol/l)	**110** (↘)
Glycorachie (2,3 à 4,1 mmol/l)	1,8
Protéinorachie (0,2 à 0,4 g/l)	**1,21** (↗)
Cytologie - Numération	
Hématie (/mm3)	2
Leucocytes (/mm3)	**30**(↗)
Aspect	non altéré
Cytologie - Formule	
Polynucléaires (%)	4
Lymphocytes (%)	**84** (↗)
Cellules Histio-Mono (%)	**12**
Bactériologie	
Examen direct	non effectuée
Cultures	négative après 48H

Tableau 13 : analyse du LCR après ponction lombaire

Au vu de ces résultats montrant une méningite lymphocytaire avec une sérologie de Lyme positive, une antibiothérapie par Céftriaxone intraveineuse est débutée le 1er septembre, mais une éruption cutanée au 4ème jour fait suspecter une allergie à cet antibiotique et un relais par tétracycline est instauré.

Séro-diagnostic de la borréliose de Lyme - technique ELISA	
IgG sérum (significatif > 6)	Positive à 26
IgM sérum (significatif >10)	Non fait

Tableau 14 : sérologie sur sérum

La sérologie sur sérum est positive avec un taux d'IgG très significatif.

Le patient quitte le service le 4 Septembre et est convoqué pour une nouvelle hospitalisation le 23/09/1998.

3.4. Intervention du SAMU à domicile le 22/9/98

Monsieur BR. est pris en charge en raison d'un malaise à domicile avec sensation de grande fatigue, sueurs profuses, sensation de faim. La notion de perte de connaissance est imprécise mais retenue.

La tension artérielle à 135 mmHg de systolique et 70 mmHg de diastolique, la glycémie capillaire est mesurée à 0,65 g/l.

La conscience est normale. Il n'y a pas de signe de focalisation neurologique, ni de déficit constaté. Les réflexes ostéotendineux sont présents et symétriques. Les bruits du cœur sont réguliers. L'abdomen est souple et indolore.

Le patient est alors admis dans le service de médecine B – cardiologie.

3.5. Séjour en cardiologie du 22/09/98 au 24/09/98

Le traitement actuel à domicile comporte:

- Metoprolol LP 200 mg, un demi comprimé matin et soir,
- Flecainide 100 mg, un comprimé matin et soir,

- Hydrochlorothiazide 12,5 mg et Lisinopril 20 mg, un comprimé le matin,
- Doxycycline 100 mg, deux comprimés par jour,
- Ticlopidine 250 mg jusqu'à la veille avec relais prévu par Acide Acétylsalicylique,
- Levothyroxine 50 µg, un comprimé le matin,
- Oxatomide 30 mg un comprimé le midi et le soir.

Le patient bénéficie d'un bilan standard de malaise qui se révèle infructueux.

Les résultats des examens biologiques sont résumés dans le tableau 15.

Biochimie du sang	
Sodium (135 à 145 mmol/l)	142
Potassium (3,5 à 5,0 mmol/l)	5,2
Chlore (95 à 105 mmol/l)	109
Bicarbonates (24 à 32 mmol/l)	28
Protides (60 à 75 g/l)	65
Glycémie (3,9 à 5,5 mmol/l)	5,9
Urée (3,3 à 6,7 mmol/l)	12,2
Osmolalité plasmatique 280 - 303 mOsm / kg d'eau plasmatique.	278
Trou anionique	5

Tableau 15 : biochimie du sang

L'ionogramme s'est normalisé avec une natrémie à 142 mmol/l. L'osmolalité est presque redevenue normale.

Le patient devant être hospitalisé le lendemain pour bilan de contrôle, celui-ci est réalisé pendant son séjour en cardiologie.

Le 23/09, une ponction lombaire est réalisée.(cf tableau 16,17)

LCR	
Chimie	
Aspect liquide	eau de roche
Chlorure (119 à 130 mmol/l)	123
Glycorachie (2,3 à 4,1 mmol/l)	2,6
Protéinorachie (0,2 à 0,4 g/l)	**0,65**
Cytologie - Numération	
Hématie (/mm3)	2
Leucocytes (/mm3)	**16**
Aspect	non altéré
Cytologie - Formule	
Polynucléaires (%)	-
Lymphocytes (%)	-
Cellules Histio-Mono (%)	-
Bactériologie	
Examen direct	non effectuée
Cultures	négative après 48H

Tableau 16 : analyse du LCR après ponction

Les résultats montrent une nette régression de la méningite avec une quasi normalisation des paramètres biologiques du LCR et du ionogramme notamment de la natrémie. Cela témoigne d'une réponse au traitement antibiotique.

Séro-diagnostic de la borréliose de Lyme - technique ELISA	
IgG LCR (significatif > 4)	Positive à 16
IgM LCR (significatif >10)	Non fait

Tableau 17 : sérologie sur LCR

La sérologie pratiquée sur le LCR par technique ELISA laisse apparaître une nette positivité orientant vers une infection méningée à Borrelia.

Après quelques jours d'observation, le patient quitte le service de cardiologie avec le diagnostic de malaise vagal et est convoqué en consultation le 16 octobre 1998.

3.6. Consultation du 16 octobre 1998

L'examen clinique retrouve un patient en bon état général, il a récupéré son tonus habituel. Sur le plan neurologique, on note de discrètes séquelles de sa paralysie faciale gauche. La force musculaire, les réflexes sont symétriques. Le reste de l'examen clinique est sans particularité.

Le contrôle biologique objective une natrémie dans les limites de la normale.

Le diagnostic de neuroborréliose de Lyme avec une paralysie faciale et une méningo-encéphalite de Lyme associé à une hyponatrémie avec SIADH est retenu.

La maladie de Lyme

1. Historique

1.1. L'érythème chronique migrant - ECM(erythema chronicum migrans)

C'est la manifestation la plus fréquente et la plus caractéristique de la maladie de Lyme.

Elle est connue depuis 1909, date à laquelle un dermatologue suédois, Afzelius, décrivit pour la première fois cet érythème. (3)

En 1913, Lipschütz en définit les critères cliniques. (41)

En 1978, Asbrink parvient à isoler des spirochètes d'une lésion d'ECM par injection de broyats cutanés dans un testicule de lapin en 1978.(7)

Le rôle de la tique est suspecté depuis le début, mais l'agent pathogène responsable reste longtemps inconnu.

1.2. La méningo-radiculite

En 1922, Garin et Bujadoux décrivent pour la première fois une méningo-radiculite survenant après une piqûre de tique avec un érythème fessier. L'analyse du liquide céphalorachidien retrouvait une majorité de lymphocyte.(24)

En 1941, le neurologue allemand Bannwarth décrit une association d'atteintes radiculaires sévères, d'une méningite lymphocytaire et de paralysie des nerfs crâniens prédominante sur le nerf facial.(10,11)

En 1973, Hörstrup et Ackermann regroupent sous le nom de syndrome de Garin-Bujadoux-Bannwarth les manifestations de méningo-radiculite.(1)

1.3. Le Lymphocytome cutané bénin (27,23)

En 1906, Jadassohn présente un cas de pseudo leucémie, il s'agit d'une hématodermie curieuse car purement cutanée et d'évolution favorable.

Il faut attendre 1943 pour que Bafverstedt crée l'entité « Lymphadenosis benigna cutis ».(9)

En 1948, sur des travaux de Lennhoff, l'analyse de prélèvements de LCB met en évidence des structures ressemblant à des spirochètes.(40)

En 1950, il fut constaté la guérison de la plupart des lymphomes cutanés bénins après administration d'une antibiothérapie par Pénicilline lors de travaux de Bianchi.

1.4. L'acrodermatite chronique atrophiante ou maladie de Pick-Herxheimer (7)

C'est l'atteinte la plus ancienne connue de la maladie de Lyme.

Taylor puis Buchwald en décrivirent les phases inflammatoires et atrophiques de la maladie en 1876 et 1883.

Puis, en 1894, Pick la désigne sous le nom d'érythromélie

Trois ans plus tard, Kaposi la décrit sous le nom de dermatite atrophiante.

C'est en 1902 que Herxheimer et Hartmann l'étudient en détail et lui donne son nom.

1.5. La maladie de Lyme (62,63)

La borréliose fut découverte en 1975 dans la ville de Lyme du Connecticut (USA) lors de la survenue d'une épidémie d'oligoarthrite touchant initialement les enfants.

Une étude réalisée par l'équipe de rhumatologie de Yale montra une atteinte articulaire chez 39 enfants et 12 adultes. Tous étaient porteurs d'une arthrite d'une ou plusieurs articulations avec œdème durant en moyenne une semaine.

Deux membres de l'équipe, Steere et Malawista constatèrent que sur plusieurs zones géographiques des USA, les cas se groupaient en foyers avec prédominance dans les zones rurales et étaient souvent précédés par une lésion cutanée érythémateuse extensive.

Les examens biologiques réalisés sur les patients étudiés montraient une biologie normale sans syndrome inflammatoire, ni présence anticorps anti-nucléaires et de facteurs rhumatoïdes. Sur les ponctions articulaires, on retrouvait une lymphocytose.

Le caractère isolé de l'arthrite avec absence de syndrome inflammatoire, la répartition saisonnière et géographique, orienta les chercheurs vers une origine infectieuse avec l'hypothèse suggérée d'une transmission par la piqûre d'un arthropode.

La description de nombreuses formes cliniques conduit la même équipe à regrouper l'ensemble des manifestations sous la dénomination de maladie de Lyme.

En 1981, Burgdorfer (14) parvient à isoler le spirochète responsable dans les intestins des tiques de la région de Lyme. Puis, le même spirochète fut isolé dans le sang des patients porteurs de la maladie.

2. Epidémiologie

2.1. Généralités

La maladie de Lyme est une zoonose transmise par les tiques *Ixodes* du groupe *ricinus*.

Ces tiques sont caractérisées par la grande variété d'hôte qu'elles touchent, des petits mammifères aux plus gros (gibier), ainsi que les oiseaux et les reptiles, lesquels constituent des réservoirs plus ou moins importants de la bactérie Borrélia.

C'est une maladie très largement répandue dans les régions tempérées et froides de l'hémisphère nord, de la Chine à l'Amérique du Nord et de la Scandinavie à l'Afrique du Nord.

Actuellement, elle est la première des maladies vectorielles sur l'ensemble de sa distribution, avec 15 000 cas annuels en moyenne aux États-Unis, plus de 50 000 en Europe, où il semble exister un gradient positif d'ouest en est.

En France, l'incidence de la maladie est mal connue et estimée à environ 9,4 cas pour 100 000 habitants dans le cadre des diagnostics effectués en médecine générale. Il existe également de grande disparité d'une région à l'autre. Des études faites en milieu naturel montrent que les tiques infectées sont très largement répandues sur l'ensemble du territoire français, à l'exception d'une petite bande de territoire en zone méditerranéenne.

La maladie est transmise en France principalement par Ixodes Ricinus. Si toutes ne sont pas porteuses de borrélia, on retrouve dans certaines zones de répartitions une infection de plus de 25% d'entre-elles par B. Afzelii ou B. Garinii.

Des foyers endémiques existent dans plusieurs régions françaises dont l'Alsace (où l'incidence annuelle, 30-60/100 000 habitants, est 2-4 fois supérieure à la moyenne française), la Sarthe, ou encore la Bretagne.

Les individus les plus exposés sont ceux travaillant à l'extérieur tels que les jardiniers, campeurs, marcheurs, chasseurs et agents ONF... On notera le rôle de la forêt broussailleuse ou la présence d'herbes hautes. Les tiques se positionnent à l'extrémité des herbes dans l'attente d'une proie: mammifères dont les cervidés, les canidés, voire l'homme, les rongeurs.

2.2. En France : centre national de référence des borrélia(CNR) - rapport annuelle d'activité de l'année 2002 et 2003 de l'institut Pasteur (49)

En 2002 et 2003, le CNR a réalisé une surveillance épidémiologique des cas de la borréliose de Lyme observés en médecine libérale dans le département de la Meuse pour répondre à plusieurs objectifs : développer des méthodes de typage de Borrelia, expertiser les tests sérologiques et les résultats des sérologies positives et contribuer à la surveillance épidémiologique en collaboration avec l'Institut de Veille Sanitaire.

La surveillance épidémiologique a été effectuée uniquement par sondage des personnels de santé (soit médecins libéraux ou hospitaliers, soit aux biologistes qui acceptent de transmettre les résultats des sérologies effectuées). Les cas ont été définis selon les critères suivants :

- Cas certain : érythème migrant ou sérologie positive
- Cas probable : clinique évocatrice et sérologie manquante ou incomplète
- Cas douteux : suspicion clinique sans confirmation sérologique

La Meuse a été choisi comme département pilote en raison de la fréquence élevée de la maladie de Lyme dans l'est de la France, de la sensibilisation des acteurs de santé par la diffusion d'un CD-Rom consacré à cette affection, et du concours apporté par le Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins de Meuse.

En 2002, seul 12,5% des médecins ont répondu favorablement et ont déclaré 24 cas dont 19 considérés comme certain permettant d'estimer l'incidence des cas certains à 79 cas / 100000 habitants dans le département. Ce résultat est à comparer à l'incidence nationale estimée à 9,4 / 100000 habitants en 2000 soit une nette augmentation qui s'explique par le fait que l'est de la France est considérée comme l'une des régions les plus touchées par la maladie.

De cette étude, il en ressort la prépondérance des lésions d'érythème migrant avec une fréquence de 84%, ont été signalé 2 cas de neuroborréliose et un cas de myocardite.

En 2003, 15 % des médecins ont répondu favorablement, 36 cas ont été déclarés avec 25 cas considérés comme certains. L'incidence est estimée à 83,9/100 000 Hab. L'érythème migrant est une nouvelle fois la forme clinique prépondérante avec une incidence de 88%.

3. *L'hôte : la tique et l'agent pathogène : Borrelia Burgdorferi*

3.1. L'hôte : la tique – vecteur des borrélioses

3.1.1. Classification

Les tiques sont du groupe des acariens appartenant à la classe des arachnides rattachés à deux familles.

- les *Ixodidae* ou " tiques dures " (694 espèces), ainsi nommées du fait de la présence d'une plaque dorsale dure, et constituant la famille la plus importante en nombre et en pathologie humaine et vétérinaire;
- les *Argasidae* ou " tiques molles " (177 espèces), qui présentent un tégument mou.

Toutes les tiques sont hématophages, mais seules certaines espèces sont responsables de la maladie de Lyme.

Leur nom vient du grec *ixôdês*, signifiant gluant.

En Europe, on retrouve principalement Ixodes Ricinus et Ixodes dammini aux Etats-Unis.

Genre et espèce :	Ixodes ricinus
Famille :	Ixodidae
Sous ordre :	Ixodoidea
Ordre :	Acarien métastigmate
Sous classe :	Arachnoidea
Classe :	Chélicérate
Phyllum :	Arthropode

3.1.2. Morphologie

On distingue essentiellement 2 parties : Le corps et les pattes

3.1.2.1. Le corps

Lorsque la femelle est à jeûn, le corps est plat et ovalaire mesurant environ 3 à 4 mm devenant sphérique lors du repas et pouvant mesurer jusqu'à 10 mm de longueur.

On distingue 2 parties :

- le capitulum : c'est la portion antérieur qui comporte elle-même deux parties :
    - l'une basale ou basis capitulati portant deux dépressions percées par les aires poreuses
    - l'autre distale possédant

- l'hypostome, rostre muni de dents permettant l'ancrage,
- une paire de chélicères servant de couteaux tranchants pour dilacérer les tissus,
- une paire de pédipalpes latéraux à quatres articles

- l'idiosome : c'est la portion postérieure, elle est faite d'une alternance de zones extensibles faites d'une cuticule souple et de zones dures chitinisées. Sur la face ventrale on retrouve l'orifice génital et anal. Les ixodidae n'ont pas d'œil.

3.1.2.2. Les pattes

L'adulte et la nymphe en comptent huit alors que les larves n'en ont que six.

Chacune se divise en six segments : coxa, trochanter, genua, tibia, tarse et deux griffes.

La première paire de pattes est considérée comme une paire d'antennes car elle porte l'organe de Haller composé de poils sensoriels.

Les autres paires constituent l'appareil locomoteur.

3.1.2.3. Morphologie interne

La cavité interne est composée de nombreux diverticules intestinaux permettant de contenir le sang.

3.1.3. Cycle

Le cycle de développement d'Ixodes ricinus se déroule en 3 étapes et s'étale sur 3 ans, chaque stade (larve, nymphe, adulte) durant une année (avec des variations entre 2 et 6 ans).

À chaque stade, l'acarien effectue un unique repas sanguin sur un hôte vertébré différent. Ce repas ne dure que quelques jours, après quoi la digestion et la mue au stade suivant se déroulent dans la végétation.

Les larves éclosent environ 6 à 8 semaines après une ponte d'environ 2000 œufs effectuée par la femelle gorgée de sang à l'abri des prédateurs dans les végétaux. Elle meurt peu de temps après.

Leur développement après éclosion ne met qu'une dizaine de jours pour atteindre un stade adapté au repas sanguin. Pratiquement invisibles à l'œil nu et pourvues que de six pattes, elles grimpent dans la végétation pour attendre un hôte, généralement une souris ou un campagnol. Elles se hissent sur l'hôte et s'attachent à son épiderme avec leurs pièces buccales. Après deux ou trois jours de repas, pendant lesquels leur poids est multiplié par 10 à 20, elles se laissent retomber au sol où elles commencent leur développement.

Après plusieurs mois, elles muent pour se transformer en larves à 8 pattes et atteindre une taille de 1,5 à 2 mm appelées nymphes. Celles-ci prennent leur repas de sang l'année suivante, généralement sur un animal plus grand, un oiseau ou un écureuil.

Après une nouvelle mue, les femelles atteignent 4 mm de long à jeun. Elles se nourrissent sur un hôte de grande taille, bétail ou cervidé, sur lesquels elles se fixent plus longtemps, jusqu'à une semaine. Elles peuvent prélever près de 5 ml de sang pour atteindre la taille d'un petit pois.

Les mâles se fixent plus longtemps sur les mêmes hôtes de manière à pouvoir féconder les femelles, mais ne prennent que des repas sanguins frugaux et sporadiques.

Après fécondation, la femelle cherche un endroit propice dans le sol pour pondre puis meurt.

Les larves et les nymphes peuvent parasiter n'importe quel vertébré, y compris les grands animaux, mais ont tendance à piquer davantage les hôtes qui se déplacent sous le couvert de la végétation.

Les adultes grimpent plus haut (1 à 2 mètres) et s'attaquent surtout à des mammifères plus grands, de la taille d'un lièvre ou au-dessus.

Les 3 stades s'attaquent à l'homme.

On rencontre les tiques dans tous les biotopes humides et tempérés : les forêts de feuillus et leurs sous-bois, les prairies et les jardins. Elles sont présentes jusqu'à 1200 m d'altitude, exceptionnellement jusqu'à 1500 m et sont très rares dans le sud de l'Europe.

Une humidité relative élevée (> 70 %) est indispensable à leur prolifération. Les repas sanguins d' I. ricinus s'étalent de mars à octobre, ce qui donne naissance à deux sous-groupes, le premier très important devenant actif au printemps et au début de l'été, l'autre plus restreint sévissant à la fin de l'été et en automne.

En dehors des repas sanguins, les tiques peuvent survivre plusieurs semaines et même plusieurs mois tant que l'humidité de la végétation reste suffisante. Elles peuvent donc contaminer l'homme en toute saison mais le danger est maximal pendant les mois les plus chauds de l'année.

3.1.4. Pathogénie

Borrelia est probablement transmise par la salive, les produits de régurgitation ou lors de la destruction de l'acarien lorsque l'hôte cherche à s'en débarrasser.

Lors d'une dissection, on retrouve principalement les borrélia dans l'intestin des tiques, mais on sait qu'elles peuvent diffuser par le système hémolymphatique jusqu'aux glandes salivaires. La salive pourrait jouer un rôle important car I. ricinus salive abondamment pendant le repas de sang.

On considère que la tique doit rester attachée un minimum de 12 heures pour que la transmission soit possible. Lors de la piqûre, la tique s'immobilise et se fixe par l'intermédiaire de l'hypostome qui s'enfonce dans l'effraction réalisée par les chélicères. Elle est le plus souvent non douloureuse. Les agents pathogènes sont transmis essentiellement par la salive au moment de la piqûre.

L'homme est un hôte accidentel, avec un risque accru pour les forestiers, garde de chasse, promeneurs etc....Le site de fixation correspond le plus souvent aux zones d'exposition avec une majorité aux membres inférieurs.

Dans le cas de l'homme, on pense que ce sont les nymphes infestées qui sont responsables de la plupart des transmissions. La proportion de nymphes infestées peut varier entre 0 et 50 % mais oscille généralement entre 10 et 30 %. Les larves sont rarement infestées (moins de 5 %) donc la transmission transovarienne, de la femelle adulte aux œufs semble minimale (1 à 2 %).

Le rôle dominant des nymphes dans la transmission à l'homme peut paraître paradoxal. À chacun des stades de son existence, I. ricinus peut contaminer ses hôtes. La plupart des transmissions se produisent en mai et en juin, ce qui correspond à la période d'activité maximale des nymphes. Les adultes peuvent contaminer des lapins au laboratoire, mais dans la nature, leur rôle est minime. En effet, même si les nymphes ont bénéficié d'un seul repas sanguin, (ce qui leur donne un taux moyen de contamination de 25 %) contrairement aux adultes qui ont pris deux repas sanguins (en tant que larves puis en tant que nymphes) et qui présentent par conséquence un taux de contamination double, on pourrait penser que les adultes sont plus contaminant mais la transmission à l'homme diminue fortement pendant leur saison d'activité. Plusieurs explications ont été proposées: les adultes sont plus gros, plus faciles à repérer et plus susceptible d'être enlevés rapidement, ils sont surtout actifs pendant la période la plus froide de l'année lorsque les promeneurs sont plus rares et portent des vêtements qui les protègent davantage.

3.1.5. Limiter la transmission

Initialement, pour retirer la tique, on procédait à une anesthésie par un tampon d'éther puis par une extraction douce. Cette technique doit être abandonnée, en effet l'anesthésie provoque une régurgitation de la tique et augmente par la même occasion le risque de transmission.

Il faut :

1- retirer la tique le plus vite possible, en particulier avant les 36 premières heures de fixation

2- éviter d'appliquer tout produit (éther, ...) qui risque de faire régurgiter la tique et d'accroître ainsi le risque d'infection.

3- la tirer au plus près de la peau, ce qui en général se réalise mieux à l'aide de pinces fines

4- éviter le contact direct des doigts avec la tique ou son régurgitat, car de petites blessures aux doigts favorisent la pénétration des germes

5- toujours faire suivre d'une désinfection à l'alcool le point de piqûre après arrachage.

6- conserver la tique pour identification car toutes les tiques qui piquent l'homme (notamment celles qui se fixent au niveau du cuir chevelu) ne sont pas les vecteurs de la borréliose de Lyme.

3.1.6. Epidémiologie d'ixodes ricinus en France – rapport CNR 2002 – 2003 (49)

Les études ont été menées sur les zones les plus favorables aux tiques correspondant au 2/3 nord du territoire, à l'ouest, en Bretagne, à l'est, en Alsace et Lorraine et vers le sud aux départements de l'Indre et de l'Allier. Les forêts sélectionnées ont été divisées en parcelle de 1 hectare, celles étudiées ont été choisies au hasard pour former un échantillon représentatif et enfin, les tiques ont été collectées

selon la méthode du drapeau avec relève tous les 10 mètres représentant 16 drapeaux par parcelle.

Les résultats mettent en évidence une grande variabilité de la densité en tiques d'une forêt à l'autre et même d'une parcelle à l'autre. L'une des forêts étudiées en Bretagne, montre une densité estimée à 115 tiques pour 100 mètres carrés en 2002 ainsi quand 2003.

3.2. Borrelia Burgdorferi

Cette bactérie fut d'abord considérée comme étant l'unique espèce responsable des différentes formes de la maladie de Lyme, mais l'hétérogénéité des souches B.Burgdorferi isolées sur l'homme et les tiques a conduit très rapidement à définir le complexe B.Burgdorferi sensu lato. Celui-ci est actuellement divisé en plus de dix espèces dont les 3 principales sont B.Burgdorferi sensu stricto, B.garinii et B.afzelii. Ces trois espèces sont retrouvées essentiellement en France et dans l'Europe Occidentale.

3.2.1. Classification

Borellia burdorferi est une bactérie classée selon :

- domaine : Bacteria
- phylum : Spirochaetes
- classe : Spirochaetes
- ordre : Spirochaetales
- famille : Spirochaetaceae
- genre : Borrelia

Elle appartient donc à la famille des spirochaetaceae, de l'ordre des Spirochétales qui comprend 5 genres :

- spirochaeta : non pathogène
- cristispira : non pathogène
- tréponéma : tréponéma pallidum – agent de la syphilis…
- leptospira : dont leptospira interrogans est l'agent de la leptospirose
- borrelia : agents des fièvres récurrentes, Borrélia burgdorféri, borrélia saprophytes des muqueuses

3.2.2. Morphologie

B.Burgdorféri est un spirochète de 4 à 30 microns de long pour un diamètre de 0,2 à 1 micron, flexible, très mobile, avec des mouvements de translation et de rotation. Elle a un corps cylindrique enroulé hélicoïdalement et de façon lévogyre. Les extrémités sont pointues.

Elle n'est pas visible sur les colorations de Gram.

L'enveloppe externe a une épaisseur de 10 à 12 nm, elle est élastique et peu résistante. Elle est composée à 40 % de lipides, 24 % de polyosides et de 28 % de protéines.

Les flagelles sont des filaments axiaux et sont au nombre de 15 à 20.

C'est un germe exigeant, micro aérophile, qui puise son énergie dans la fermentation des sucres et surtout du glucose avec un catabolisme aboutissant à la production d'acide lactique.

Sa culture est possible mais difficile entre 34 et 37°, sur des milieux complexes. Elle pousse lentement en 4 à 6 jours.

3.2.3. Biologie

La multiplication se fait par division transversale après constriction cytoplasmique suivie d'une division et de l'apparition de nouveaux flagelles.

3.2.4. Microscopie

Invisible au microscope à fond clair, il faut l'étudier au microscope à fond noir.

3.2.5. Culture (33,36,48,64)

L'isolement d'une souche de B.Burgdorferi sensu lato à partir de produits pathologiques est difficile en raison d'une part des exigences nutritives de ces bactéries, d'autre part en raison de la très faible densité bactérienne au sein des tissus.

Les milieux utilisés actuellement dérivent du milieu de Kelly qui fut le premier milieu mis au point pour la culture de Borrelia hermsii. Il fut modifié par Stoenner et Barbour pour donner naissance au milieu BSK II qui permet la culture des différentes espèces de Borrelia mais en dépit de nombreuses améliorations depuis sa formulation initiale, ce milieu est totalement inutilisable en routine. La culture est très lente (plusieurs semaines), coûteuse et d'un rendement très faible (de 0 à 10 %). Les tentatives de culture se font généralement sur biopsie cutanée d'EM et l'inoculation immédiate dans le BSK II. L'adjonction d'antibiotiques pour limiter les contaminations par la flore cutanée est indispensable.

Limites de la culture :

Temps d'attente : 3-4 semaines et même jusqu'à 10 semaines pour un résultat positif.

Sensibilité :

- Sur des biopsies cutanées de patients atteints d'un érythème migrant confirmé, le taux de succès est de 40 à 70 %.
- Sur des échantillons sériques de patients atteints de borréliose, la sensibilité est au mieux de 4 % (mais plus généralement de 0 %).

- Sur des échantillons de LCR de patients atteints de neuroborréliose, la sensibilité ne dépasse pas 10 %.

Si la culture n'est pas pratiquée à des fins diagnostiques, elle est très utilisée dans les laboratoires de recherche pour produire des antigènes destinés à d'autres analyses et dans ce contexte, elle mérite d'être abordée plus en détail.

On sait en effet que lors de la préparation des échantillons, les lavages successifs ont tendance à amoindrir la richesse antigénique des borrélia. Il est donc indispensable de contrôler lors de chaque étape de lavage que la souche cultivée pour préparer les antigènes-cibles d'un test sérologique ne s'est pas appauvrie en déterminants antigéniques, en particulier au niveau des protéines de surface.

Ce problème a conduit certaines équipes à privilégier l'emploi d'antigènes recombinants dans la fabrication de tests sérologiques en lieu et place de lysats de borrélia. Même si cette approche paraît logique, les résultats obtenus jusqu'à présent avec des recombinants se sont avérés très décevants, les antigènes recombinants différents manifestement des protéines bactériennes.

3.2.5.1. Mise en culture des prélèvements

La mise en culture peut s'effectuer à partir de sang, d'une biopsie cutanée, de LCR et des urines soit directement soit après centrifugation.

3.2.5.2. Observation des cultures

Les tubes sont obturés puis incubés à 33°C. Elles sont observées chaque semaine au microscope à fond noir. Le milieu se trouble lorsque la population atteint 10^7 bactéries/ml.

La culture est obtenue en moyenne après un délai de 3 à 4 semaines.

Elle est reconnue négative après un délai de 2 mois.

L'isolement de la bactérie dans les prélèvements permet une certitude diagnostique, mais elle n'est pas réalisable en routine car très complexe et rarement positive (10% des cas).

3.2.6. Diagnostic biologique ou bactériologique (25, 44,53,57,67)

Le diagnostic biologique de la borréliose de Lyme peut être réalisé soit par isolement du germe responsable, soit par détection de l'ADN de la bactérie à partir de divers produits pathologiques. Le type de prélèvement est fonction de la situation clinique.

On décrit des protéines majeurs constantes de 41 à 60 kDa et des protéines extérieures inconstantes de petit poids moléculaire : Osp A (31kDa), Osp B (34 kDa), Osp C (21-22 kDa)

3.2.6.1. Les prélèvements

3.2.6.1.1. Les prélèvements pour un examen bactériologique ou une recherche d'ADN par PCR.

Il est préférable d'effectuer les prélèvements avant la mise en route d'une antibiothérapie.

- Le prélèvement sanguin doit être effectué sur un tube citraté par ponction de sang veineux. Il est préférable de le réaliser pendant la phase primaire de l'infection. La recherche d'ADN par PCR sera de préférence effectuée sur le sérum ou le plasma.

- Les prélèvements cutanés doivent être effectués à la périphérie de l'érythème migrant, zone où les spirochètes sont les plus nombreux, puis sont déposés sur une solution physiologique tamponnée ou dans du tampon PBS et acheminés à température ambiante au laboratoire dans les plus brefs délais. Des

prélèvements biopsiques peuvent également être réalisés sur des lésions d'acrodermatite chronique atrophiante ou de lymphocytome.

- Les prélèvements de LCR doivent être effectués stérilement lorsqu'il existe des manifestations neurologiques. Une partie du liquide sera mise en culture, l'autre utilisée pour une étude sérologique ou une recherche d'ADN par PCR.

Il est également possible de réaliser un prélèvement de liquide articulaire ou un recueil des urines.

3.2.6.1.2. Prélèvements pour sérologie

La chronologie des prélèvements a son importance dans la nature des tests à effectuer qui varient selon les différents stades de la maladie et de la symptomatologie.

Pour exemple, au stade d'érythème migrans, seuls 50 % des patients développent des anticorps décelables. C'est ainsi que l'on peut détecter des IgM environ 1 à 3 semaines après l'apparition de l'érythème. Dans les stades plus tardifs comme la neuroborréliose ou l'arthrite, des taux plus élevés sont généralement retrouvés.

3.2.6.2. L'examen direct

Cette recherche de Borrelia peut théoriquement se faire à partir de produits biologiques par examen direct en microscopie à fond noir ou sur des préparations fixées après coloration.

3.2.6.2.1. Microscopie à fond noir

Elle utilise un microscope muni d'un condenseur à fond noir et son grand angle champ de vision à faible grossissement permet une bonne observation à sec.

3.2.6.2.2. Immunofluorescence

Deux techniques existent :

- Immunofluorescence direct : on utilise un sérum de lapin possédant des anticorps anti-B.Burgdorferi marqués à l'isothiocyanate de fluorescéine.
- Immunofluorescence indirecte : on utilise soit un sérum polyclonal de lapin possédant des anticorps anti-B.Burgdorferi, soit un sérum monoclonal préparé sur souris et révéler par un sérum anti-espèce marqué à la fluorescéine.

En pratique, la très faible concentration en germes présents dans les prélèvements fait que ces techniques ont une faible sensibilité et n'apportent donc que peu d'aide au diagnostic.

3.2.7. Techniques d'identification

Il existe principalement deux méthodes : l'une dite phénotypique qui étudie les caractères phénotypiques (morphologie, taille...) permet d'individualiser le genre mais non l'espèce de Borrelia ; l'autre dite génomique qui fait appel à l'amplification génique d'une fraction du génome suivi soit d'une hybridation à des sondes spécifiques d'espèces soit d'une étude du polymorphisme de restriction des produits d'amplification.

3.2.8. Diagnostic de la borréliose de Lyme par amplification génique

(4,18,35,39,45)

Ces techniques se sont développées en raison des difficultés à mettre ces bactéries en culture et de la faible sensibilité des examens sérologiques.

La faible concentration d'agents pathogènes dans les prélèvements pathologiques, souvent proche du seuil de détection de la PCR, constitue le facteur

limitant de la technique. C'est pourquoi, certains auteurs préconisent la mise en culture sur milieu BSK II pendant quelques jours auparavant.

Après une préparation de l'échantillon, il faut choisir une cible à amplifier qui doit être stable c'est-à-dire présente dans l'ensemble des souches susceptibles d'infecter l'homme. On utilisera soit une sonde spécifique du complexe B.Burgdorferi sensu lato, soit le plus souvent des sondes spécifiques à chacune des espèces répertoriées.

Conclusions sur les méthodes directes

Les résultats de l'amplification génique sont très variables d'une étude à l'autre.

Lors de la phase cutanée initiale de l'érythème migrant, le prélèvement par biopsie en périphérie de la lésion et son étude en PCR permet de montrer une légère supériorité de cette technique par rapport à la culture classique, positive dans 63 à 80 % des cas.

La recherche de la bactérie dans le sang ne peut être efficace que pendant la seule phase initiale précoce de la maladie. C'est-à-dire dans les premiers jours de l'EM. À ce stade, il semblerait que la détection par PCR soit trois fois plus sensible que la culture mais les résultats les plus optimistes ne dépassent pas 25 % de positivité.

Lors de la phase de complications de la maladie, avec par exemple des manifestations neuroméningées, culture et PCR doivent être pratiquées sur le LCR. Les résultats des études sont extrêmement variables d'une étude à l'autre avec une variation de 20 à 100% de positivité en fonction de la cible choisie et de la technique de traitement de l'échantillon.

Les résultats de PCR sont en revanche encourageants sur les biopsies synoviales dans le cadre d'arthrite.(29)

La culture des urines est toujours négative.

3.2.9. Les techniques sérologiques

Les tests les plus couramment utilisés sont l'immunofluorescence indirecte et l'ELISA. La technique d'immuno-empreinte (ou western blot) est une technique de confirmation utilisée lorsque l'un des deux tests précédents est positif ou douteux.

Les anticorps IgM spécifiques dirigés contre deux des protéines de surface de Borrelia, la flagelline et l'OspC, apparaissent généralement deux à quatre semaines après le début de l'érythème migrant pour atteindre un pic entre la sixième et la huitième semaine. Comme ces deux protéines sont exprimées par les trois espèces infectantes, tous les tests sérologiques (immunofluorescence, ELISA et western blot) les reconnaissent aisément quelle que soit la souche responsable de l'infection.

La décroissance est progressive sur quatre à six mois, mais parfois le taux d'IgM reste élevé durant une longue période indiquant une probable infection persistante comme une arthrite ou une neuroborréliose.

Les IgG spécifiques s'élèvent en général en six à huit semaines après le début de la maladie, mais peut être plus tardif. Ils englobent une large panoplie d'anticorps dirigés contre de très nombreux constituants bactériens. Les titres mesurés en immunofluorescence ou par ELISA s'élèvent régulièrement et peuvent rester très élevés pendant des années, même après un traitement réussi.

Dans les infections chroniques, la réponse devient plus spécifique de l'espèce ou même de la souche infectante. En principe, cette spécificité accrue ne pose pas de problème en sérologie.

3.2.9.1. Immunofluorescence indirecte

Cette technique a pour objectif de mettre en évidence les anticorps sériques après fixation sur un antigène représenté par une culture de B.Burgdorferi sensu lato

fixée sur une lame par l'intermédiaire d'un antisérum anti-espèce marqué à la fluorescéine.

Cet antigène est issu du culot de centrifugation d'une culture d'une souche de référence.

Le sérum est considéré comme positif quand on observe une fluorescence verte marquée des Borrelia sur fond rouge, à comparer à celle d'un sérum témoin.

Le titre du sérum correspond à la plus forte dilution dans laquelle les Borrelia fluorescentes sont encore nettement visible.

Le seuil de significativité est fixé à 1/256 dans le sérum et à 1/8 dans le LCR mais il existe de grandes disparités inter-laboratoires.

Cette technique est simple, peu coûteuse, considérée comme assez sensible, mais peu spécifique.

Ceci est surtout lié au fait que la cible des anticorps à détecter est constituée de borrélia entières. On attend donc et on observe effectivement des faux positifs lorsque les échantillons contiennent des anticorps dirigés contre d'autres spirochètes, dont le tréponème pallide. Ce problème peut revêtir plus au moins d'importance selon l'incidence de la syphilis dans la population locale.

Autre inconvénient, les méthodes ne sont pas standardisées, le seuil de positivité variant entre 1/64 et 1/256. Toutefois, les principaux inconvénients de l'immunofluorescence sont d'ordre pratique.

Enfin, l'IFI a les mêmes limites que les autres examens sérologiques.

- Bonne sensibilité mais piètre spécificité (syphilis).
- Mêmes problèmes que l'ELISA décrits par la suite

Cette méthode était la plus utilisée il y a encore quelques années mais ses limites ont conduit à la remplacer par la méthode ELISA.

3.2.9.2. ELISA (Enzyme-linked immunoabsorbent assay)

Dans cette technique, les anticorps contenus dans le sérum sont mis en présence de l'antigène fixé sur un support solide. Les complexes antigène-anticorps se fixent sur la plaque tandis qu'un lavage élimine l'excès d'anticorps. Une immunoglobuline anti-espèce humaine marquée par une enzyme est ajoutée. L'activité enzymatique est révélée par l'addition d'un substrat qui permet lorsqu'une activité enzymatique existe d'induire une coloration proportionnelle à la quantité d'anticorps.

Le sérum est considéré comme positif lorsque la densité optique est au moins égale à 3 écartypes au-dessous de la DO moyenne obtenue pour 10 sérums témoins négatifs. Les résultats sont exprimés sous forme de ratio, ceux qui sont supérieurs à 1 sont considérés comme positif.

L'ELISA offre un bon rapport qualité-prix, la technique peut être automatisée et convient généralement aux grandes et aux petites séries.

En théorie, cette méthode permettrait d'affirmer un diagnostic d'infection précoce si le test IgM est positif et, de déceler les infections tardives avec le dosage des Ig totales.

Malheureusement un résultat négatif n'exclut pas une infection précoce et un échantillon supplémentaire prélevé à quelques semaines d'intervalle peut-être nécessaire pour éclairer le diagnostic. Un résultat positif en IgG en l'absence d'IgM et de symptômes cliniques est également difficile à interpréter et peut simplement refléter une exposition antérieure à B. burgdorferi sensu lato (avec ou sans infection).

Enfin, les techniques ELISA sont censées permettre l'évaluation de l'efficacité du traitement. On s'attend à ce qu'après l'antibiothérapie, les taux d'anticorps cessent au moins de s'élever. En réalité les IgM peuvent persister 1 à 2 ans et les IgG plus

longtemps encore après éradication de l'infection. Les laboratoires souhaitant utiliser l'ELISA pour le suivi des traitements doivent se référer aux études publiées avec la méthode qu'ils ont choisie. Quelle que soit l'approche utilisée, l'ELISA ne permet pas de déterminer avec certitude que l'infection a été complètement éradiquée.

limites de l'ELISA :

- Sensibilité et spécificité dépendent du choix de l'antigène-cible.
- Jusqu'à présent, le meilleur compromis est obtenu avec des protéines naturelles.
- Dans les infections précoces, un résultat négatif peut nécessiter une deuxième prise de sang à 2 ou 3 semaines d'intervalle.
- Neuroborrélioses : un dosage sérique négatif n'exclut pas une infection.
- Patients a- ou paucisymptomatiques : un résultat positif n'indique pas nécessairement une infection, surtout en zone d'endémie.
- Suivi du traitement : les résultats doivent être interprétés avec précaution et ne permettent pas d'affirmer l'éradication.

3.2.9.3. Le western blot ou immuno-empreinte

L'objectif de cette technique est de visualiser les antigènes polypeptidiques contre lesquels est dirigée la réponse immunitaire des patients atteints de la borréliose de Lyme. C'est une méthode qualitative de deuxième intention qui ne doit être utilisé en cas de limite de positivité d'une des techniques précédentes.

La première étape consiste à la préparation de l'antigène que sont les protéines à partir de la culture bactérienne, puis une titration des protéines et enfin une électrophorèse en gel d'acrylamide. Après migration, intervient le processus de coloration des gels protéiques après transfert sur un filtre de nitrocellulose qui reproduit la migration des protéines. Cette coloration se fait par l'intermédiaire d'une réaction antigène-anticorps dont la liaison est révélée par un test immuno-enzymologique. C'est par comparaison de l'intensité de coloration par rapport à des bandes témoins que l'on détermine le seuil de positivité.

La recherche d'anticorps spécifique à certaines protéines de la bactérie augmente la spécificité du test. Les protéines sont identifiées en fonction de leur poids moléculaire et l'aspect des bandes sur le filtre.

3.2.9.4. Interprétation des résultats

L'interprétation des sérologies est très dépendante des laboratoires car le degré d'intensité de la fluorescence est laissé à l'appréciation de chacun.

Résultats sur sérum :

Au stade primaire de la maladie, le taux d'anticorps est souvent en dessous du seuil de détection, c'est pourquoi il est inutile d'effectuer ce test dans les 3 semaines suivant l'érythème migrant. La technique ELISA est alors préférable. Elle n'est positive que dans 30 à 50 % des cas. L'existence de faux positif gène également l'interprétation de la sérologie, par exemple en cas d'infection par d'autres spirochètes comme celui de la syphilis. (cf tableau 18)

Faux-positifs
Autres spirochétoses
syphilis
spirochètes saprophytes
(périodontose,...)
Leptospiroses
Rickettsioses
Méningites à virus ourlien
Infections bactériennes sévères
endocardites
septicémies
Toxoplasmose
Infection à EBV
Infection à HIV-1
Hypergammaglobulinémie
Lupus érythémateux disséminé
Polyarthrite rhumatoïde

Tableau 18 : les faux positifs en sérologie

L'interprétation des résultats nécessite de tenir compte de :

- possibilité de réactions croisées, en particulier avec d'autres agents infectieux comme Treponema pallidum ;
- les sérologies peuvent rester négatives en cas d'antibiothérapie précoce ou de présence de complexes immuns circulants ;
- la cinétique d'apparition des anticorps est lente, les IgG sont détectables après 3 mois en moyenne et seulement 50 % des patients développent des IgM dans un délai de 1 à 3 semaines, d'où l'obligation de réaliser une deuxième sérologie 3 à 4 semaines plus tard en cas de première sérologie négative ;
- la réponse anticorps varie en fonction de la forme clinique : faible dans l'érythème migrant (sérologie positive chez seulement 50 à 70 % des patients), intermédiaire dans la méningo-radiculite et forte dans l'arthrite (sérologie positive dans plus de 99 % des cas) ;
- il existe une forte séroprévalence dans les zones d'endémie ;
- une infection aiguë est difficile à affirmer biologiquement car les IgG persistent des années même après guérison et les IgM peuvent mettre plus d'un an pour disparaître après traitement et même se maintenir ou réapparaître dans les formes chroniques ;
- même si on observe en général une diminution significative du taux des Ig totales en 3 à 6 mois après l'antibiothérapie, le suivi du taux des anticorps dans l'évaluation de la réponse au traitement est de faible intérêt.

Dans le cadre de la technique du western blot, depuis 1994, aux Etats-Unis, le résultat est considéré comme positif lorsque qu'il existe des anticorps IgG dirigés contre au moins 5 des 10 protéines suivantes: 18, 21, 28 , 37 , 39 , 41 , 45 , 58 , 66 et 93 et/ou la présence IgM contre au moins deux des 8 protéines suivantes : 18, 21, 28, 37, 41, 45 ,58 et 93kDa. En Europe, il n'existe pas à ce jour de consensus sur les critères de positivité.

3.2.10. Données épidémiologiques en France - rapport du CNR

3.2.10.1. En 2002, dans les forêts bretonnes

Les tiques collectées lors des études de densité dans les forêts bretonnes ont été étudiées, soit 2138 tiques. L'ADN a été extrait sur 609 d'entre-elles et la recherche de Borrélia a été effectuée par PCR sur 547 ADNs à la recherche de deux cibles différentes, l'une plasmidique codant pour une protéine membranaire, l'autre un espace intergénique.

Les résultats mettent en évidence sur 547 tiques du bois de Soeuvres étudiées en PCR, 21 sont infectées par Borrelia selon la répartition suivante :

B garinii pour 12 tiques,

B. burdorgferi sensu stricto pour 3 tiques,

B. afzellii pour 2 tiques,

B. valaisiana pour 1 tique

Et 3 en cours d'identification

Sur l'ensemble de l'étude, la moyenne des tiques infectées est estimée à 5,26 % avec une majorité infectée par l'espèce B. garinii.

3.2.10.2. En 2003, en Meuse (49)

Les résultats diffèrent de la précédente étude de 2002, l'analyse des tiques collectées montre un taux d'infection d'environ 11 % par Borrelia. Le typage de l'espèce par PCR montre une majorité de B.afzellii avec 50%, puis B.garinii avec 30%.

4. Biologie

La biologie dans le cadre de la maladie de Lyme est peu spécifique, on peut noter une augmentation de la vitesse de sédimentation, une augmentation transitoire des transaminases et des lacticodéhydrogénases, une anémie modérée et une hyperleucocytose.

5. *Clinique*

La maladie de Lyme est de survenue saisonnière entre mai et novembre avec un pic en juin et juillet. Elle est inscrite au tableau n°19 comme maladie professionnelle.

Elle regroupe l'ensemble des manifestations dues à Borrelia Burgdorferi qui est classé en 3 phases.

5.1. Phase primaire : l'érythème chronique migrans (61)

C'est la manifestation la plus fréquente et la plus pathognomonique de la maladie.

Après une incubation de 3 à 30 jours, 60 % à 83 % des sujets développent un EM qui correspond au stade primaire de la maladie.

Il s'agit d'une macule ou une papule érythémateuse dans la région de piqûre de la tique avec une bordure annulaire d'extension centrifuge et un centre plus clair. Elle est indurée et peut parfois présenter un centre nécrotique ou vésiculaire correspondant au site de morsure de la tique. Elle est chaude au toucher et peut être prurigineuse ou présenter des paresthésies. Son diamètre est variable allant de 3 à 65 cm (en moyenne 15cm).

Dans un deuxième temps, plus rarement, des lésions de même type peuvent se multiplier. De taille plus petite, elles sont migratrices avec un centre plus induré. Cette phase de migration correspond au stade 2 de la maladie.

Leur évolution se fait sur 3 à 4 semaines avec disparition totale, mais elles peuvent récidiver.

Des formes cliniques variées peuvent exister, sans décoloration du centre, squameuses ou très étendues.

Elle est accompagnée de signes généraux à type de syndrome pseudo grippal avec fièvre, asthénie, myalgies et céphalées. On peut retrouver des adénopathies locales.

5.2. Phase secondaire

C'est la phase de dissémination septicémique de la bactérie pathogène. On peut retrouver de nouveaux ECM mais surtout il y a une atteinte viscérale ou organique qui peut être à plusieurs niveaux.

5.2.1. Neurologique :

Ces manifestations feront l'objet d'un chapître complet mais sont résumées ci-après :

- Une atteinte méningée se traduisant essentiellement par des céphalées. C'est l'étude du LCR qui en permet le diagnostic avec une hyperalbuminorachie et une hypercytose lymphocytaire.

- Une radiculo-névrite provoquant des douleurs intenses par atteinte des nerfs périphériques ainsi que les nerfs crâniens où le plus souvent touché est le nerf facial. Dans ce cas, cette atteinte peut se traduire par une paralysie faciale périphérique uni ou bilatérale (simule une paralysie faciale a frigore). Elles régressent en général en six à huit semaines. Les radiculites hyperalgiques résistent aux antalgiques habituels et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

- Une atteinte encéphalitique qui se traduit par des troubles du sommeil et de la mémoire. La guérison se fait sur plusieurs mois. C'est souvent le mode de révélation de la maladie.

- méningite lymphocytaire d'évolution prolongée

- atteinte centrale encéphalomyélite ou myélite pouvant simuler une sclérose en plaques ou bien une compression médullaire. L'antibiothérapie permet en général une guérison. L'atteinte méningée, souvent muette cliniquement, peut se traduire par des céphalées.

5.2.2. Cardiaque :

Elle concerne 4 à 8 % des sujets et apparaît dans les 3 semaines suivant l'EM. Le patient présente souvent des douleurs thoraciques, des palpitations ou une dyspnée. On retrouve des troubles du rythme dans la plupart des cas et les syncopes ne sont pas rares.

Il peut s'agir d'un bloc auriculo-ventriculaire, sino-auriculaire ou intra-ventriculaire, d'une péricardite ou d'une insuffisance cardiaque congestive.

L'évolution est favorable même si le bloc auriculo ventriculaire peut nécessiter la pose temporaire d'un pace-maker en cas de bloc de troisième degré.

Des biopsies du tissu cardiaque ont permis de mettre en évidence des Borrelia.(20,51)

Les manifestations cardiaques sont les seules à pouvoir entraîner directement la mort du patient.

Des séquelles permanentes (cardiomyopathies dilatées chroniques) ont été décrites, mais sont exceptionnelles.

Dans la plupart des cas, les examens biologiques permettent de poser le diagnostic de borréliose, mais comme pour l'érythème migrant, il faut parfois attendre quelques semaines après le début des symptômes pour obtenir des résultats sérologiques sans équivoque.

5.2.3. Rhumatologique (55,58)

Apparaissant en général dans les 6 mois après l'EM, elle peut être mono, oligo ou poly articulaire, le plus souvent au niveau des genoux et débutant par l'articulation la plus proche de la lésion cutanée. L'évolution est le plus souvent favorable, mais il peut persister dans certains cas une arthrite chronique. La radiographie met en évidence une hypertrophie synoviale et un épanchement.

On distingue deux types de manifestations pouvant survenir quelques semaines ou quelques mois après la morsure, des oligoarthrites régressives et des arthralgies.

5.2.3.1. Oligoarthrites régressives

Ces mono ou oligoarthrites sont fréquentes aux Etats-Unis (60 % des cas), plus rares en Europe (10 % des cas) et surviennent 30 à 180 jours après la morsure. L'atteinte est asymétrique et se situe au niveau des grosses articulations, le genou étant le plus touché, suivi par l'épaule, le coude, la hanche et le poignet. Le tableau classique est celui d'un genou devenant brutalement chaud, rouge, gonflé et douloureux. Elles évoluent par poussées de quelques semaines, espacées de rémissions spontanées. En l'absence de traitement ou mal traitées, elles évoluent vers la chronicité (10 % des cas).

La biopsie synoviale est peu spécifique et montre une hypertrophie villositaire et un infiltrat inflammatoire compatible avec une polyarthrite rhumatoïde.

Le liquide articulaire est clairement inflammatoire avec 500 à 11000 leucocytes/µl, avec présence de neutrophiles. La PCR ou la recherche d'anticorps sont généralement positifs mais l'examen le plus simple et le moins équivoque reste la sérologie.

5.2.3.2. Arthralgies

Plus rarement et plus précocement (quelques semaines après l'EM), on observe des épisodes douloureux pouvant toucher asymétriquement jusqu'à une dizaine d'articulations (pieds, articulations temporo-mandibulaires et mains avec un aspect

évocateur de spondylarthrite). On a décrit de véritables syndromes du canal carpien. Les poussées sont brèves (de quelques heures à une semaine) avec en moyenne trois récidives à un mois d'intervalle.

Ces douleurs migrantes et transitoires sont très différentes de l'arthrite de Lyme et sont difficiles à diagnostiquer cliniquement en l'absence d'érythème migrant. Le caractère souvent nocturne des douleurs et l'inefficacité des antalgiques et des anti-inflammatoires doivent évoquer une borréliose. La sérologie est positive.

Aux Etats-Unis, ces manifestations ont fait l'objet de controverse et ont été souvent confondues avec le syndrome de fatigue chronique. À l'inverse, dans les régions d'endémie, on a eu tendance à prescrire des antibiotiques sur base de cette présentation clinique alors que les patients n'étaient pas infectés par Borrélia. Les examens biologiques sont donc indispensables avant de traiter. À noter enfin que, non traitées, ces borrélioses secondaires peuvent guérir spontanément ou évoluer vers un stade chronique.

5.2.4. Dermatologique : le lymphocytome cutané bénin

C'est un nodule rouge violacé de 1 à 2 cm de diamètre de la face, du lobule de l'oreille ou du thorax. L'aspect est parfois tumoral, d'aspect lupoïde à la vitro-pression. La peau est violacée ou rouge-brun. Elle est le plus souvent indolore, son aspect histologique est celui d'une adénopathie sous cutanée avec une prolifération lymphocytaire correspondant à un pseudo lymphome avec infiltrat dermique profond. L'immunomarquage permet de s'assurer de l'absence de lymphome.

On le retrouve dans moins de 1 % des maladies de Lyme. Il apparaît quelques semaines à quelques mois après la piqûre de tique. Si l'évolution est spontanément favorable, elle est accélérée sous antibiotique.

5.2.5. Oculaire : (20,54)

Elles sont peu fréquentes :

- infiltrats cornéens parenchymateux
- uvéïte antérieure. L'association à des manifestations neurologiques et/ou rhumatologiques fait parfois oublier le diagnostic et envisager d'autres maladies (Behçet, sarcoïdose...)
- papillite
- neuropathie optique ischémique antérieure aiguë
- rarement des paralysies oculo-motrices
- endophtalmie

Il a été décrit des uvéites aigues évoluant vers la cécité avec à l'examen des débris du corps vitré la présence de Borrelia burgdorferi.

5.3. Phase tertiaire

Elle concerne toutes les manifestations chroniques pouvant exister comme une acrodermatite chronique atrophiante, un lymphome cutané bénin, des arthralgies chroniques, ou des séquelles neurologiques.

5.3.1. Encéphalomyélites :

atteintes médullaires isolées: paraparésies spastiques, myélite faisant évoquer une sclérose en plaques voire même des pseudo-scléroses latérales amyotrophiques.

atteintes cérébrales : troubles des fonctions supérieures de gravité variable

5.3.2. L'ACA ou maladie de Pick-Hersheimer

Elle survient plusieurs années (1 à 8 ans) après l'érythème migrant et siège en général à l'endroit de la piqûre de tique le plus souvent sur les membres inférieurs en particulier sur les faces d'extension.

L'évolution spontanée va vers une atrophie dermique laissant apparaître un réseau veineux sous jacent associé à des indurations sclérodermiformes. Celles-ci peuvent se compliquer de neuropathies périphériques ou plus rarement d'arthropathies.

Elle est rare et pathognomonique. La sérologie est positive et l'évolution sous traitement est lentement favorable.

Elle est rare aux Etats-Unis et est surtout observée en Scandinavie où elle représente la forme dominante de borréliose chronique. En Autriche, en Allemagne ou en Suisse, l'ACA est moins fréquente que l'arthrite de Lyme.

L'ACA évolue en deux étapes. La première phase est de type inflammatoire, la seconde est marquée par une atrophie ou une sclérose.

Au début, il s'agit de plaques ou de nodules violacés qui apparaissent sur la peau sous forme de lésions isolées unilatérales, préférentiellement sur la face d'extension des membres (jambes, genoux, bras, mains ou talons). La lésion s'étend habituellement depuis le site de la morsure de tique, mais peut ensuite se bilatéraliser. L'oedème est fréquent au stade inflammatoire. Certains patients développent des nodules sclérodermiformes (souvent à l'épaule) qui peuvent évoquer à tort une sclérodermie.

Au stade atrophique, la peau laisse apparaître le tissu veineux, ce qui peut évoquer à tort une phlébite ou une insuffisance veineuse. Cette présentation tardive, qui correspond à la description initiale de l'ACA, est aujourd'hui beaucoup plus rare, le diagnostic et le traitement intervenant généralement au stade inflammatoire.

L'ACA peut se développer directement mais très lentement à partir de l'érythème migrant initial ou apparaître en tant que lésion isolée. Elle est parfois associée à une arthropathie dégénérative sous-jacente. Les complications neurologiques graves sont rares même si la moitié des patients souffre de neuropathie

axonale modérée. La plupart des patients ont plus de 50 ans et les enfants sont très rarement touchés.

On a suggéré des associations entre borréliose et morphée. Cette affection, parfois appelée sclérodermie localisée, est caractérisée par un épaississement et une induration de la peau et du tissu sous-cutané dus à un dépôt de collagène. Selon la présentation, on classe les morphées en plusieurs formes, en plaque, généralisée, bulleuse, linéaire et profonde.

A l'inverse de la sclérose systémique, la morphée ne s'accompagne pas de stérodactylie, de phénomène de Raynaud ou d'atteintes profondes. En 1985, Aberer et collègues, dans une lettre au Lancet, avaient suggéré une relation de cause à effet entre infection à Borrelia et morphée. Cette publication a entraîné une très vive polémique. Même si des patients atteints de morphée se sont avérés séropositifs pour Borrelia burgdorferi sl et si de l'ADN bactérien a été détecté dans certaines lésions de morphée, l'association n'a jamais été clairement prouvée. En 2000, Weide et son équipe ont fourni des données qui semblent conclure à l'absence de toute association.

6. *Manifestations neurologiques ou neuroborréliose*

(13,37)

6.1. Historique

Les signes neurologiques accompagnant l'EM ont été précisés pour la première fois en 1922 par Garin et Bujadoux. (47)

À côté des atteintes neurologiques assez stéréotypées que sont les méningoradiculites, Borrelia Burgdorferi peut induire des tableaux neurologiques moins spécifiques et trompeurs. Ce qui a conduit Pachner a l'appelé « la grande imitatrice » (63)

6.2. Epidémiologie

Les atteintes neurologiques représentent 10 à 37 % des formes aux Etats-Unis, contre 23 à 68% en Europe selon les séries. B. garinii semble plus souvent responsable de complications neurologiques. (16,61)

6.3. Physiopathologie

Plusieurs théories et hypothèses sont évoquées pour expliquer les atteintes neurologiques. (26)

6.3.1. Une atteinte auto-immune (59)

Sigal a découvert sur une étude de sérum de patients porteur d'une neuroborréliose que des anticorps dirigé contre la flagelline de Borrelia Burgdorferi sur son épitope H9724 fixaient également la protéine 64KD de l'axone du neurone humain. Il en résulte l'hypothèse qu'il peut exister des manifestations neurologiques sans pour autant que Borrelia soit présente dans le LCR. Mais dans ce cas, on peut s'interroger sur l'efficacité des antibiotiques sur les signes neurologiques.

6.3.2. Dissémination chronique de Borrelia

J. Benjamin a montré que la recherche par PCR dans la peau, le LCR et le liquide articulaire de Borrelia chez des patients porteurs de forme chronique de Lyme par rapport à un groupe témoin est positive dans plus de 80% des cas. Cela suppose que Borrelia resterait présente dans l'organisme des patients porteur d'une forme chronique.

6.3.3. L'infection concomitante (32)

C'est l'hypothèse défendue par Kantor qui suppose la coexistence d'une infection et d'une réaction immunitaire. Selon lui, dans le sérum des patients porteurs d'infections chroniques, on retrouve à la fois des anticorps anti-borrelia et des borrelia vivantes sur des prélèvements cutanées, articulaires ou de LCR.

Il reste à expliquer pourquoi ces bactéries échappent à ces mécanismes de défense, on peut supposer des variations antigèniques ou une protection contre les défenses immunitaires.

6.4. Manifestations cliniques

6.4.1. Manifestation précoce (26)

Elle peut être de type périphérique ou central et s'accompagne pratiquement toujours d'une méningite lymphocytaire. Les atteintes périphériques sont représentées surtout par des radiculites hyperalgiques qui siègent dans la région où a lieu l'inoculation de Borrelia Burgdorferi par la piqûre de tique.

Elles sont très diverses, fréquentes et peuvent survenir à tous les stades de la maladie.

On peut retrouver un tableau de méningisme avec céphalées, douleurs cervicales et asthénie lors de la première phase de la maladie c'est-à-dire au stade de l'érythème migrant. Le LCR est le plus souvent normal.

6.4.1.1. La méningite lymphocytaire

C'est la forme la plus fréquente des manifestations neurologiques. Elle est rarement isolée et peut être associée à une atteinte périphérique (le plus souvent à une paralysie faciale dans 25 % des cas).

Cette méningite peut être latente cliniquement ou limitée à des rachialgies inflammatoires ou à un discret syndrome méningé.

Cette manifestation est très courante (80 % des malades non traités) mais discrète, pauci-symptomatique (céphalées sans raideur méningée) et décide rarement le patient à consulter en l'absence d'autres atteintes. Elle survient très tôt, dans les deux

semaines suivant la piqûre et peut régresser spontanément (avec un risque de récurrence).

Les douleurs cèdent aux antalgiques ou à l'antibiothérapie. Dans la moitié des cas, il y a association à une atteinte radiculaire périphérique. Ces associations doivent évoquer une borréliose et amener à procéder à une ponction lombaire et à effectuer une sérologie.

L'étude du LCR est l'examen fondamental pour affirmer le diagnostic de neuroborréliose (cf tableau 19).

Dans le LCR, on retrouve généralement une réaction lymphocytaire (100 lymphocytes en moyenne par µl), une protéinorachie inférieure à 3 g/litre, une synthèse intrathécale d'IgG, d'IgM et d'IgA spécifiques dans 85 % des cas.

Après traitement, la cellularité se normalise, mais la synthèse intrathécale (IgG totales et IgG spécifiques) peut persister pendant plusieurs années. (31)

	Stade 1	Stade 2	Stade 3
Cellules	N	↑↑	↑ ou N
Protéines	N	↑	N ou ↑
Glucose	N	N ou ↓	N
synthèse intrathécale d'IgG , IgM et IgA	absente	↑↑	↑

Tableau 19: Liquide céphalorachidien selon les stades de la maladie de Lyme

Des cellules d'allure pseudo-lymphomateuse sont parfois mises en évidence pouvant poser un problème de diagnostic.

6.4.1.2. Atteinte des paires crâniennes

La plus fréquente est la paralysie faciale uni- ou bilatérale c'est pourquoi, devant ce tableau clinique, il convient de bien interroger le patient à la recherche de signes évocateurs d'une maladie de Lyme. (15)

Tous les nerfs peuvent être touchés sauf le I avec prédominance du VII et du VI. Une atteinte bilatérale du VII entraîne une diplégie faciale qui peut passer pour un syndrome de Guillain-Barré. On peut observer des atteintes du nerf optique. Une paralysie faciale isolée peut évoquer une paralysie faciale a frigore. On notera que la borréliose n'est pas la cause la plus probable d'une paralysie faciale (moins de 5 %) et qu'on ne demandera un examen sérologique et une ponction lombaire que s'il y a un contexte évocateur (piqûre de tique, érythème, arthralgie).

L'évolution naturelle est généralement favorable avec une résolution spontanée en 1 à 2 mois.

6.4.1.3. Atteinte neurologique périphérique : syndrome de Garin-Bujadoux-Bannwarth

C'est une méningo-radiculite qui survient classiquement 2 à 6 semaines après l'inoculation.

Dans sa phase initiale, le patient présente des douleurs parfois intenses, diffuses, mal systématisées d'installation rapide et à paroxysme nocturne, elles peuvent être confondues avec un zona.

Elles sont radiculaires associées à des rachialgies, des myalgies et des paresthésies. Elles sont le plus souvent rebelles aux traitements antalgiques et anti-inflammatoires classiques.

Cette phase douloureuse est suivie de signes déficitaires plus marqués sur le plan moteur que sensitif, mais qui restent discrets. L'examen clinique retrouve souvent une aréflexie, ou une parésie avec amyotrophie.

Il y a souvent correspondance entre le dermatome de la piqûre et l'atteinte neurologique correspondante.

La ponction lombaire montre dans le LCR des cellules à prédominance lymphocytaire (jusqu'à 900 par µl). La protéinorachie peut atteindre 3 g/l. On cherchera à mettre en évidence une synthèse intrathécale d'anticorps pour affirmer le diagnostic de borréliose.

La plupart des symptômes régressent en quelques jours sous antibiothérapie, mais la douleur peut persister plusieurs semaines. Après traitement, la cellularité du LCR se normalise plus rapidement que la protéinorachie tandis que les anticorps peuvent persister pendant plusieurs années.

6.4.1.4. Les encéphalites

Elles sont plus rare, se présentent sous la forme de somnolence, troubles mnésiques, troubles sphinctériens pouvant se traduire par une baisse de la vigilance, une bradypsychie ou des hallucinations. Les troubles du comportement peuvent faire penser à un syndrome dépressif.

Les atteintes centrales touchent aussi bien le cerveau que le cervelet ou la moelle.

Il existe parfois des signes d'irritation pyramidale. Avec un signe de babinski et des réflexes ostéotendineux vifs.

L'association à une myélite est possible.

Il s'agit d'une atteinte de la substance blanche.

L'électroencéphalogramme est perturbé avec un ralentissement non spécifique.

Le LCR fournit un tableau identique à celui des méningites.(46)

6.4.1.5. Les encéphalomyélites

Elles se définissent comme une réaction inflammatoire cérébroméningée responsable de troubles de la conscience et/ou de signes neurologiques focaux. Elles s'associent, le plus souvent, à une fièvre et à une réaction cellulaire dans le LCR. Il s'agit d'encéphalites où il existe des signes cliniques d'atteinte médullaire se caractérisant essentiellement par un syndrome sensitivo-moteur. Il convient d'en évaluer rapidement la gravité car elles peuvent imposer des mesures symptomatiques immédiates. L'interrogatoire et un examen clinique complet sont indispensables pour orienter le diagnostic étiologique. La ponction lombaire est l'examen primordial.

Sur le plan séméiologique, on retrouve une paraparésie asymétrique, une fatigabilité musculaire, une hypertonie d'action un signe de babinski et une hyper-réflexie ostéotendineuse. Le versant sensitif se traduit essentiellement par des paresthésies et dysesthésies.

6.4.2. Les manifestations tardives

L'incidence de ces manifestations est mal connue, les enquêtes épidémiologiques faisant rarement la distinction entre neuroborrélioses secondaires et tertiaires. Elles surviennent en moyenne 5 ans après la morsure de tique.

Elles représentent une évolution et souvent une aggravation des neuroborrélioses secondaires (radiculalgies, atteintes centrales ou médullaires) et sont polymorphes. Elles posent souvent des problèmes de diagnostic différentiel d'autant plus que l'anamnèse fait rarement état de la piqûre de tique.

Dans le cas des polyneuropathies axonales, on note des paresthésies des extrémités, des atteintes radiculaires plutôt asymétriques. Les nerfs crâniens ne sont pas touchés. Le diagnostic est difficile, le LCR peut être normal, l'électromyélogramme montre une atteinte axonale distale sensitivo-motrice avec démyélinisation radiculaire proximale et seule la recherche d'anticorps spécifiques

dans le sérum et le LCR permet d'affirmer le diagnostic. L'antibiothérapie entraîne une amélioration de la clinique et de l'EMG.

Dans les encéphalites chroniques et les encéphalomyélites, on retrouve des atteintes médullaires isolées entraînant des paraparésies spastiques ou des myélites évoquant une sclérose en plaques ou une sclérose latérale amyotrophique.

Les atteintes cérébrales entraînent des troubles de la mémoire (pseudo-Alzheimer), du caractère ou de l'attention, de la confusion, de la démence, des crises d'épilepsies et des atteintes focales de type accident vasculaire ischémique dans le territoire vertébro-basilaire (atteinte thalamique) par artérite.

Les présentations de ces stades tardifs des infections à B. burgdorferi sl ont valu à la maladie de Lyme son surnom de "grand simulateur".

Pendant le stade 3 de la maladie, les manifestations chroniques peuvent se traduire par :

- Des paresthésies des extrémités

- Des paraparésies spastiques, myélites transverses pouvant évoquer une sclérose en plaques.

- Une atteinte centrale avec persistance des troubles mnésiques

(34)

Les examens biologiques classiques sont peu parlants, la PCR détecte rarement les borrélia dans le LCR qui est normal ou faiblement inflammatoire. Seule la recherche des anticorps est positive.

L'IRM montre des plaques de démyélinisation, des hyposignaux T1 et des hypersignaux T2.

L'artériographie évoque une angéite avec des sténoses segmentaires multiples.

Outre les difficultés liées au diagnostic, les neuroborrélioses chroniques posent également un problème de traitement: seuls deux tiers des cas montrent une amélioration sous antibiothérapie. On peut craindre que des formes soient autoréactives puisqu'on retrouve des anticorps spécifiques fixés sur les axones mais les borrélia sont rarement présentes dans les lésions.

6.5. Les examens complémentaires

6.5.1. L'imagerie par résonance magnétique

L'IRM constitue l'examen de référence pour toute affection neurologique, elle retrouve des plages de démyélinisation surtout de la substance blanche dans certaines neuroborrélioses.

Les lésions cérébrales se présentent sous la forme de zones d'hypersignal en séquence pondérée en T2, disséminées et dont la morphologie et la topographie sont comparables aux lésions de sclérose en plaques. Dans la maladie de Lyme, après injection de gadolinium, on observe une prise de contraste au niveau des lésions actives mais également au niveau des leptoméninges, ce qui serait un élément pour le diagnostic différentiel avec la SEP. Au niveau médullaire, on peut observer des zones d'hypersignal en séquence pondérée en T2 et des prises de contraste localisées après injection de gadolinium.

6.5.2. La ponction lombaire (tableau 20)

La sérologie dans le LCR est positive.

Le mécanisme des atteintes neurologiques est le plus souvent immunologique, on retrouve des anticorps spécifiques de Borrelia Burgdorferi qui se fixent sur les axones.

Trouble neurologique	Pléiocytose lymphocytaire	Hyperprotéinorachie	Bandes oligoclonales	Production intrathécale d'AC anti-BB
Méningite	++	++	+-	++
Encéphalite	++	++	+	++
Névrite crânienne	+	+	+-	+
Radiculite	+	+	+-	+
Neuropathie	+-	+-	+-	+-
Encéphalopathie	-	-	-	+-
Légende : ++ presque toujours ; + occasionnel ; +- variable ; - Très rare				

Tableau 20: Anomalie du LCR rencontrée dans les manifestations neurologiques de la maladie de Lyme

6.5.3. L'EEG – Electro-encéphalogramme

Il peut être utile dans certaines formes de neuroborréliose avec des troubles neurologiques à type de confusion.

6.5.4. L'EMG – Electromyogramme

Il a son intérêt dans les atteintes périphériques.

6.6. Diagnostic

En dehors d'une anamnèse et d'un examen clinique évocateur, le diagnostic est particulièrement problématique. Les spirochètes sont difficiles à isoler dans les cultures ou les biopsies. Ce sont les dosages sérologiques qui permettent une approche diagnostique plus précise. Cependant, ceux-ci témoignent d'une exposition préalable à l'agent infection et non une infection active, c'est pourquoi il est essentiel de contrôler les résultats, l'augmentation du titre des anticorps sur deux prélèvements successifs étant en faveur d'une infection active.

En revanche le diagnostic d'une atteinte du système nerveux est plus simple, en effet il n'existe aucune production locale d'anticorps dans le LCR en temps normal. Mais il convient d'être prudent car il peut exister un passage d'anticorps du sérum

dans le LCR en cas d'atteinte de la barrière hémato-encéphalique, c'est pourquoi un indice a été définit comme suit :

$$\frac{\text{Ac IgM (ou G) anti-BB dans le LCR}}{\text{Ac IgM (ou G) dans le sérum}} <> \frac{\text{Albumine (ou IgG totales) dans LCR}}{\text{Albumine (ou IgG totales) dans le sérum}}$$

La comparaison des deux rapports permet de détecter une possible atteinte de la barrière.

6.7. Diagnostics différentiels des méningites

6.7.1. La méningoencéphalite herpétique

La méningite herpétique est de début brutal avec fièvre et signes neurologiques en foyer, en particulier temporaux. La ponction lombaire ramène un liquide eau de roche semblable à celui d'une neuroborréliose. Seule la recherche de virus Herpès par PCR est intéressante. L'EEG à son intérêt car il peut mettre en évidence des signes de focalisation temporale.

6.7.2. La méningoencéphalite tuberculeuse

Dans cette pathologie, la formule du LCR est proche de celle d'une neuroborréliose avec une hypoglycorachie souvent plus sévère, mais c'est au niveau des caractéristiques cliniques qu'il convient d'être attentif. L'existence de BCG, de cutiréactions antérieurs, d'un terrain fragile (éthylisme, malnutrition, immunodépression...) peuvent orienter vers une tuberculose. On recherchera la notion de sueurs nocturnes, d'amaigrissement et de fébricule. La radiographie pulmonaire, l'intradermoréaction à la tuberculine apportent leur argument. Enfin, la culture du LCR permet d'identifier le germe responsable.

6.7.3. La listériose

La méningite à Listéria constitue une méningite aigue purulente et il est indispensable de rechercher la notion de contage. Au niveau du LCR, on retrouve à la fois des polynucléaires neutrophiles et des lymphocytes. C'est encore une fois la mise en culture du LCR qui permet un diagnostic formel

6.7.4. L'encéphalite à tiques (30)

L'encéphalite à tiques est une maladie transmise par morsure de tique. L'agent causal, le virus TBE, appartient à la famille des Flaviviridae. - La symptomatologie évolue typiquement en deux phases : un syndrome pseudogrippal aspécifique suivi, après une phase de rémission de la fièvre, de signes neurologiques (méningite, méningoencéphalite et/ou myélite) évoluant dans un contexte à nouveau fébrile. L'une ou l'autre de ces phases peut cependant manquer.

Le diagnostic de certitude repose, à l'heure actuelle, sur la mise en évidence d'IgM spécifiques dans le sang ou dans le liquide céphalorachidien, par technique Elisa. Ces anticorps sont présents dès la deuxième phase de la maladie et jusqu'à trois à dix mois plus tard. L'apparition des IgG est contemporaine de celle des IgM. Les IgG persistent plusieurs années et peuvent entraîner des réactions croisées chez les patients infectés par d'autres flavivirus.

Il n'y a pas de traitement curatif de l'infection à virus TBE. Seul un traitement symptomatique est proposé.

6.7.5. La leptospirose

La clinique et la biologie permettent dans la plupart des cas un diagnostic précis. Dans sa forme ictérique, le diagnostic différentiel avec la neuroborréliose ne se pose pas. Dans cette pathologie, le début est le plus souvent brutal avec un syndrome infectieux, associé à un syndrome méningé frustre puis apparaît l'ictère cholestatique. La biologie retrouve une atteinte hépatique.

6.8. Traitement (42)

Le traitement améliore près de deux tiers des cas. Il permet de réduire la durée de la maladie et de limiter le risque de manifestations chroniques. Les séquelles neurologiques dans les cas non traités ou traités tardivement sont évaluées à 5 % alors qu'elles sont inférieures à 1 % lorsque les patients sont traités précocement.

7. Le diagnostic de maladie de Lyme

Le diagnostic de maladie de Lyme peut être posé avec certitude lorsque l'on constate un érythème migrant pathognomonique de la maladie ou lorsqu'on isole Borrelia Burgdorferi sur un prélèvement ce qui est rarement possible.

Pour les autres cas, le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, épidémiologiques et biologiques. Les critères biologiques reposant essentiellement sur la sérologie.(50)

Il s'agit de l'association de

- Manifestations cliniques évocatrices cutanées, articulaires, neurologiques ou cardiaques selon le tableau 21.

- Notion d'exposition à une piqûre de tique dans une zone d'endémie

- Test sérologique positif en ayant éliminé les causes de fausse positivité de celui-ci

Manifestations	Stade 1	Stade 2	Stade 3
Cutanées	Érythème migrant	Érythème chronique migrant Lymphocytome	Acrodermatite chronique atrophiante Morphées ? Lésion sclérodermiforme ? Lymphocytome
Musculosquelettiques	Arthralgies migratrices Myalgies Tendinites	Arthrites migratrices Myosite Panniculite Ostéomyélite	Arthrite chronique
Neurologiques	Méningisme Céphalées	Méningite Atteinte des paires crâniennes (VII++) Neuropathie périphérique Méningoradiculite Syndrome de Guillain-Barré Encéphalite Hémiparésie, chorée Ataxie cérébelleuse	Polyneuropathies Encéphalomyélite Accident vasculaire cérébral Démence Paraparésie
Cardiaques		Bloc auriculo-ventriculaire Myopéricardite	
Oculaires	Conjonctivite	Uvéite Panophtalmie Kératite Cécité	Kératite
Hépatiques	Hépatite	Hépatite récurrente	
Lymphatiques	Adénopathie régionale Polyadénopathies	Polyadénopathies Splénomégalie	
Divers	Asthénie Orchite Douleurs abdominales	Toux Détresse respiratoire Hématurie microscopique Protéinurie Fièvre prolongée Asthénie	Asthénie

Tableau 21 : Manifestations cliniques de la maladie de Lyme

8. Le traitement

In vitro, B burgdorferi est très sensible aux cyclines (doxycycline), à l'amoxicilline, à la ceftriaxone, au céfotaxime, à l'érythromycine (moins efficace in vivo). Elle est modérément sensible à la pénicilline G, à l'oxacilline, au chloramphénicol. Elle est résistante aux aminosides, aux quinolones et à la rifampicine

Les différentes qualités requises pour l'antibiothérapie utilisée dans le traitement de la maladie de Lyme sont son efficacité in vitro et in vivo sur B burgdorferi, sa bonne tolérance, sa bonne diffusion générale et en particulier dans le LCR.

Au stade 1 de la maladie, on utilise généralement l'amoxicilline, une cycline ou éventuellement une céphalosporine de troisième génération (ceftriaxone).

Au stade 2 ou 3, la préférence va à une céphalosporine de troisième génération. Les études comparatives entre céfotaxime et ceftriaxone montrent une efficacité similaire mais la facilité de l'emploi de la ceftriaxone (une injection quotidienne) en fait le produit le plus souvent utilisé.

In vivo, le traitement antibiotique entraîne le plus souvent une amélioration aux deux premiers stades de la maladie. La réponse est plus inconstante au stade 3 où les manifestations peuvent rester chroniques.

Durant le traitement, près de la moitié des patients peuvent présenter des symptômes mineurs à type de céphalées, douleurs diffuses, asthénie. Ils pourraient être consécutifs à un phénomène immun secondaire à la destruction des spirochètes. La corticothérapie n'a pas de place dans la maladie de Lyme sauf en cas d'atteinte cardiaque sévère où 40 à 60 mg/j de prednisone semble avoir un effet bénéfique.

En conclusion, le traitement de référence est l'amoxicilline lors du stade de l'érythème migrant à la dose de 3 à 4 grammes pendant 10 à 15 jours. Une alternative est la doxycycline 200 milligrammes par jour pendant également 10 à 15 jours.

Certains auteurs américains ont montré que l'administration d'une dose unique de 200 milligrammes de doxycycline diminue le risque de développer un EM après morsure de tique avec un contact entre 36 et 72 heures.

Dans les formes sévères, notamment neurologique, le traitement de référence est le céftriaxone injectable à la dose de 2 grammes par jour pendant 3 à 4 semaines.

Il existe peu de résistance aux antibiotiques, celle-ci étant estimée à moins de 10% quel que soit l'antibiotique.

Les hyponatrémies

1. Introduction

Le cation sodium Na^+ est présent en majorité dans le secteur extracellulaire (SEC) dans l'organisme. Il constitue une bonne part de l'osmolalité efficace: il ne diffuse pas.

La natrémie étudie essentiellement la régulation de l'eau dans l'organisme. Elle est le reflet de l'état d'hydratation des patients.

L'incidence de l'hyponatrémie chez les patients hospitalisés est de 1 à 2% (5).

2. Physiologie de l'eau et du sodium

2.1. Répartition

Un adulte est composé à 60 % d'eau :

· 2/3 forme le secteur intracellulaire SIC, et 1/3 le secteur extracellulaire SEC
· Le tiers EC se divise en secteur interstitiel et plasmatique (vasculaire)
· L'eau du secteur plasmatique ne représente que 5 % du poids du corps

Dans le plasma, on trouve:

- Des protides (l'albumine)
- Des lipides (cholestérol, triglycérides)
- Des ions (sels)
- De l'eau

Le rapport du nombre d'ions sur l'eau plasmatique nous donne l'osmolalité du plasma.

2.1.1. Le bilan du sodium

Le contenu en sodium de l'organisme doit rester constant. Il faut donc que le bilan du sodium soit nul, c'est-à-dire que les entrées de sodium soient égales aux sorties de sodium.

2.1.1.1. Entrées de sodium :

L'entrée de sodium est exclusivement alimentaire. L'apport habituel est de 100 à 200 mmol/24h sous la forme de chlorure.

2.1.1.2. Sorties de sodium :

Les sorties de sodium de l'organisme sont cutanée, respiratoire, digestive et rénale. En temps normal, les sorties extrarénales sont négligeables et tout le sodium ingéré est éliminé dans les urines.

Les sorties de sodium sont régulées uniquement par le rein par l'intermédiaire :

- de l'aldostérone: stimule l'excrétion de Na+ au niveau du tube collecteur
- du facteur natriurétique auriculaire (FAN): hormone peptidique sécrétée par l'oreillette droite via l'augmentation de pression artérielle et qui inhibe l'absorption de sodium au niveau du tube collecteur.
- de l'activité adrénergique (nerfs rénaux et catécholamines): stimule l'absorption de sodium au niveau du tube proximal.
- de l'angiotensine II: stimule l'absorption de sodium au niveau du tube proximal.
- de la pression artérielle (natriurèse de pression): l'augmentation importante de la pression artérielle diminue l'absorption de sodium au niveau du tube proximal et de l'anse de Henlé.
- de la prostaglandine PGE2: inhibe la réabsorption de sodium au niveau de l'anse de Henlé et du tube collecteur.

2.1.2. Le bilan de l'eau

Le contenu en eau de l'organisme (l'état d'hydratation) doit rester constant. Il faut donc que le bilan de l'eau soit nul, c'est-à-dire que les entrées d'eau soient égales aux sorties d'eau.

2.1.2.1. Entrées d'eau:

Les entrées d'eau proviennent principalement de l'eau de boisson et de l'eau contenue dans les aliments. Elles sont régulées par la sensation de soif. Celle-ci est elle-même régulée par l'osmolalité plasmatique (osmorécepteurs dans l'hypothalamus antérieur), la pression artérielle moyenne et la volémie (volo et barorécepteur). Une osmolalité plasmatique supérieure à 300 mOsm/kg, une hypopression artérielle importante, ou une hypovolémie importante déclenchent un désir de boire.

2.1.2.2. Sorties d'eau:

Les sorties d'eau de l'organisme sont cutanées, respiratoires, digestives et rénales. Elles sont régulées uniquement par le rein. Les sorties rénales d'eau sont régulées par l'hormone antidiurétique (ADH ou vasopressine).

2.1.3. Osmolalité extracellulaire et intracellulaire

L'osmose correspond à la diffusion de l'eau entre deux compartiments séparés par une membrane semi-perméable (membrane perméable seulement à l'eau).

Au cours des phénomènes d'osmose, l'eau diffuse des faibles vers les fortes concentrations de soluté.

2.1.3.1. Définitions

- Particule osmotiquement active: particule libre ne diffusant pas à travers une membrane et entraînant donc un déplacement d'eau. (Ex: le glucose)

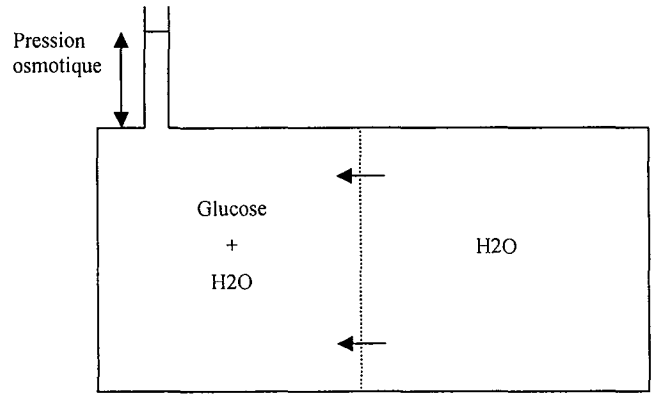


Schéma 1 : pression osmotique

- Milliosmole: pression osmotique exercée à travers une membrane semi-perméable par une millimole de particule dissoute dans un kilo d'eau (cf schéma 1).

- Osmolalité d'une solution: nombre de particules par kilo d'eau d'une solution (en mOsmol/kg d'eau). Elle est égale à la somme des concentrations de toutes les molécules, diffusibles ou non, dissoutes dans 1 Kg de solvant.

- Osmolarité d'une solution: nombre de particules par litre d'une solution (en mOsmol/l).

- Osmolalité plasmatique: nombre de particules par kilo d'eau plasmatique = 290 ± 5 mosmol/kg H_2O. L'osmolalité plasmatique est mesurable par l'abaissement du point cryoscopique (l'abaissement du point de congélation de la solution)

- Osmolarité plasmatique: nombre de particules par litre de plasma (cf schéma 2) (1 litre de plasma = 930 ml d'eau plasmatique + 70 ml de protide et lipide)

- Osmolalité plasmatique efficace: nombre de particules osmotiquement actives du plasma c'est-à-dire le nombre de particules ne diffusant pas librement à travers les membranes cellulaires (et non une membrane semi-perméable).

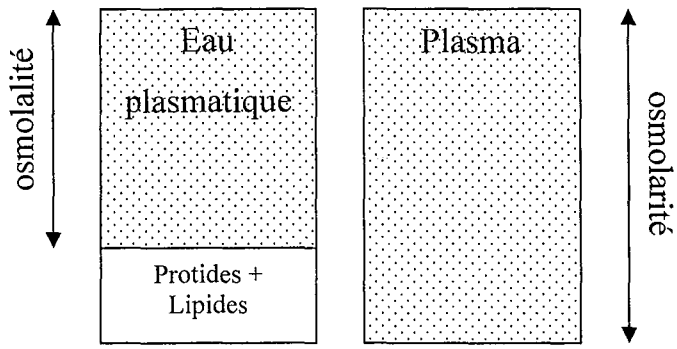


schéma 2 : osmolalité et osmolarité

- Osmolalité efficace ou tonicité est la somme des concentrations de toutes les molécules non diffusibles dissoutes dans 1L d'eau plasmatique. Seule la tonicité plamatique intervient dans les mouvements d'eau. Les solutés comme l'urée et l'alcool traversent librement les membranes cellulaires, ils augmentent l'osmolalité mais sans modifier la tonicité donc sans conséquence pour les mouvements d'eau.

L'ensemble des particules osmotiquement actives du plasma est composé à 90-95 % par les sels de sodium (NaCl, $NaHCO_3$...) et le glucose.

NaP : concentration plasmatique en sodium
GluP : concentration plasmatique en glucose
UrP : concentration plasmatique en urée

L'osmolalité plasmatique est d'environ :

$2x\ NaP + GluP + UrP = 290 \pm 5$ mosmol/ kg H2O

L'osmolalité plasmatique efficace ou tonicité est donc environ :

2x NaP + GluP = 285 ± 5 mosmol/ kg H2O.

L'osmolalité extracellulaire dépend essentiellement de la concentration extracellulaire de sodium (principale particule osmotiquement active du secteur extracellulaire qui ne diffuse pas à travers les membranes cellulaires).

L'osmolalité intracellulaire dépend essentiellement de la concentration intracellulaire de potassium (principale particule osmotiquement active du secteur intracellulaire qui ne diffuse pas à travers les membranes cellulaires).

L'eau peut traverser toutes les membranes cellulaires. Elle peut diffuser librement d'un secteur de faible osmolalité vers un secteur de forte osmolalité :

La diffusion libre de l'eau à travers les membranes cellulaires permet de maintenir l'isotonie des liquides de l'organisme: l'osmolalité extracellulaire est toujours égale à l'osmolalité intracellulaire.

2.1.3.2. Etat d'hydratation du secteur extracellulaire et bilan du sodium

La concentration plasmatique de sodium étant fixée, le volume du liquide extracellulaire est déterminé par la quantité de sodium qu'il contient.

Les modifications du bilan du sodium s'accompagnent de modification parallèle du bilan d'eau pour maintenir l'osmolalité extracellulaire (la natrémie) constante. L'hydratation du secteur extracellulaire dépend donc du bilan du sodium :

- Un bilan du sodium positif conduit à une hyperhydratation extracellulaire (HEC)
- Un bilan du sodium négatif conduit à une déshydratation extracellulaire (DEC)

2.1.3.3. Etat d'hydratation du secteur intracellulaire et osmolalité extracellulaire

Le maintien de l'isotonie des liquides de l'organisme implique que l'hydratation du secteur intracellulaire dépend de l'osmolalité extracellulaire:

- l'hypo-osmolalité extracellulaire conduit à une hyperhydratation intracellulaire (HIC)
- l'hyper-osmolalité extracellulaire conduit à une déshydratation intracellulaire (DIC)

2.2. Régulation

L'organisme régule l'osmolalité selon les phénomènes de l'osmose qui visent à maintenir une même osmolalité entre le SIC et le SEC. Il s'adapte par un mouvement d'eau libre.

Si on augmente l'osmolalité efficace (par un apport massif de NaCl par exemple) l'organisme va répondre par un mouvement d'eau libre. L'eau va diffuser du SIC vers le SEC pour en quelque sorte « diluer » le SEC et ainsi équilibrer l'osmolalité IC et EC.

2.3. L'hormone antidiurétique HAD ou vasopressine

L'hormone antidiurétique ADH ou autrement appelée vasopressine a des propriétés importantes à la fois sur le contrôle du débit urinaire et sur le métabolisme hydrique.

2.3.1. Métabolisme

La vasopressine est un polypeptide formé de neuf acides aminés (cystéine, tyrosine, phénylalanine, glutamine, asparagine, cystéine, proline, arginine et glycocolle) dont deux molécules de cystéine liées par un pont disulfure et le glycocolle est amidifié. Sa structure ressemble à celle de l'ocytocine.

Synthétisée au niveau des noyaux supra-optiques et paraventriculaires de l'hypothalamus à partir d'une préhormone, polypeptide de 168 acides aminés, la vasopressine est transportée jusqu'à la posthypophyse qui la stocke.

Sa libération dépend essentiellement de deux facteurs : l'hyperosmolarité et le volume sanguin. Celle-ci peut être provoquée dans certains cas par la prise de certains médicaments.

- L'augmentation de l'osmolarité du sang qui irrigue le complexe hypothalamo-hypophysaire déclenche la sécrétion de vasopressine. Chez les malades présentant un diabète insipide pur, il n'y a pas de réponse à l'augmentation de l'osmolarité.

- La diminution du volume des liquides extracellulaires et de la pression artérielle diminue la stimulation des barorécepteurs situés au niveau des oreillettes, des veines pulmonaires, du sinus carotidien, et augmente la sécrétion de vasopressine et inversement.

2.3.2. Catabolisme

La demi-vie plasmatique de l'HAD est de 15 à 30 minutes. Elle est inactivée par des endopeptidases plasmatiques et tissulaires, notamment celles du rein et du foie.

2.3.3. Action

L'ADH a en fait plusieurs actions. Elle peut être:

- libérée dans la circulation générale, agissant comme une hormone
- sécrétée au niveau du système porte et de l'éminence médiane
- libérée au voisinage d'autres neurones, en tant que neurotransmetteur

2.3.3.1. Au niveau du rein

L'ADH agit par l'intermédiaire de récepteurs de type adénylate cyclase sur le canal collecteur, induit l'expression de l'aquaporine 2 (canal à eau) à la surface apicale des cellules épithéliales du tube collecteur ce qui détermine le gradient osmotique cortico-papillaire et augmente la perméabilité à l'eau de l'épithélium tubulaire. Cela entraîne une réabsorption passive d'eau avec réduction du volume d'élimination urinaire.

La libération d'ADH est stimulée par l'osmolalité plasmatique (osmorécepteurs dans l'hypothalamus antérieur), la pression artérielle moyenne et la volémie (récepteur à la pression dans l'oreillette gauche, l'arc aortique et le sinus carotidien). Une osmolalité plasmatique supérieur à 280 mOsm/kg, une hypopression artérielle importante, ou une hypovolémie importante déclenche la libération d'ADH (et donc la réabsorption d'eau).

2.3.3.2. Au niveau générale

Effet vasoconstricteur: à doses plus élevées que celles qui sont nécessaires pour entraîner une rétention d'eau, l'HAD entraîne une vasoconstriction. La concentration plasmatique de vasopressine peut être suffisante pour augmenter les résistances périphériques et la pression artérielle.

Rôle dans l'hémostase: l'hormone antidiurétique a une action agrégante plaquettaire dans les conditions de stress où sa sécrétion est très augmentée.

Autres effets: l'HAD stimule la sécrétion d'ACTH.

2.3.3.3. Au niveau cellulaire

Les effets de la vasopressine résultent de la stimulation de récepteurs de type V1 et V2, le premier est responsable de la vasoconstriction en agissant au niveau des cellules musculaires lisses artériolaires, le deuxième de l'effet antidiurétique en agissant au niveau du rein.

3. Physiopathologie et étiologies (figure 1)

Trois situations s'offrent à nous dans le cadre d'une hyponatrémie:

- Le SEC est inflaté : il y a une rétention hydrosodée
- Le SEC est normal : la quantité de sels dans l'organisme est appropriée
- Le SEC est déplété : on a perdu de l'eau et du sel.

3.1. Hyponatrémie de déplétion

où le pool sodé est franchement diminué par rapport à l'eau totale dont la diminution reste modérée: il y a déshydratation extracellulaire avec hyperhydratation intracellulaire.

Elle correspond à une perte de sels et d'eau, mais il existe proportionnellement une plus grande perte de sels que d'eau pour engendrer cette hyponatrémie. Il y a donc déshydratation extracellulaire avec hyperhydratation intracellulaire.

3.1.1. Mécanisme

On se trouve par exemple dans une situation de prise de diurétiques chez une personne âgée. La prise de diurétique entraîne une perte de sel et d'eau au niveau rénal, cette perte engendre une soif, la boisson compensatrice apporte plus d'eau que de sel, on se retrouve dans une situation de perte de sels : on parle d'hyponatrémie de déplétion

3.1.2. Etiologies

- Extrarénales: pertes digestives, cutanées lors des brûlures étendues ou séquestration (occlusion, ascite...).
- Rénales: diurétiques et diurèse osmotique, néphropathies avec perte de sel, insuffisance surrénale.

Osm U : osmolalité urinaire
Osm P : osmolalité plasmatique
NaU : natriurèse

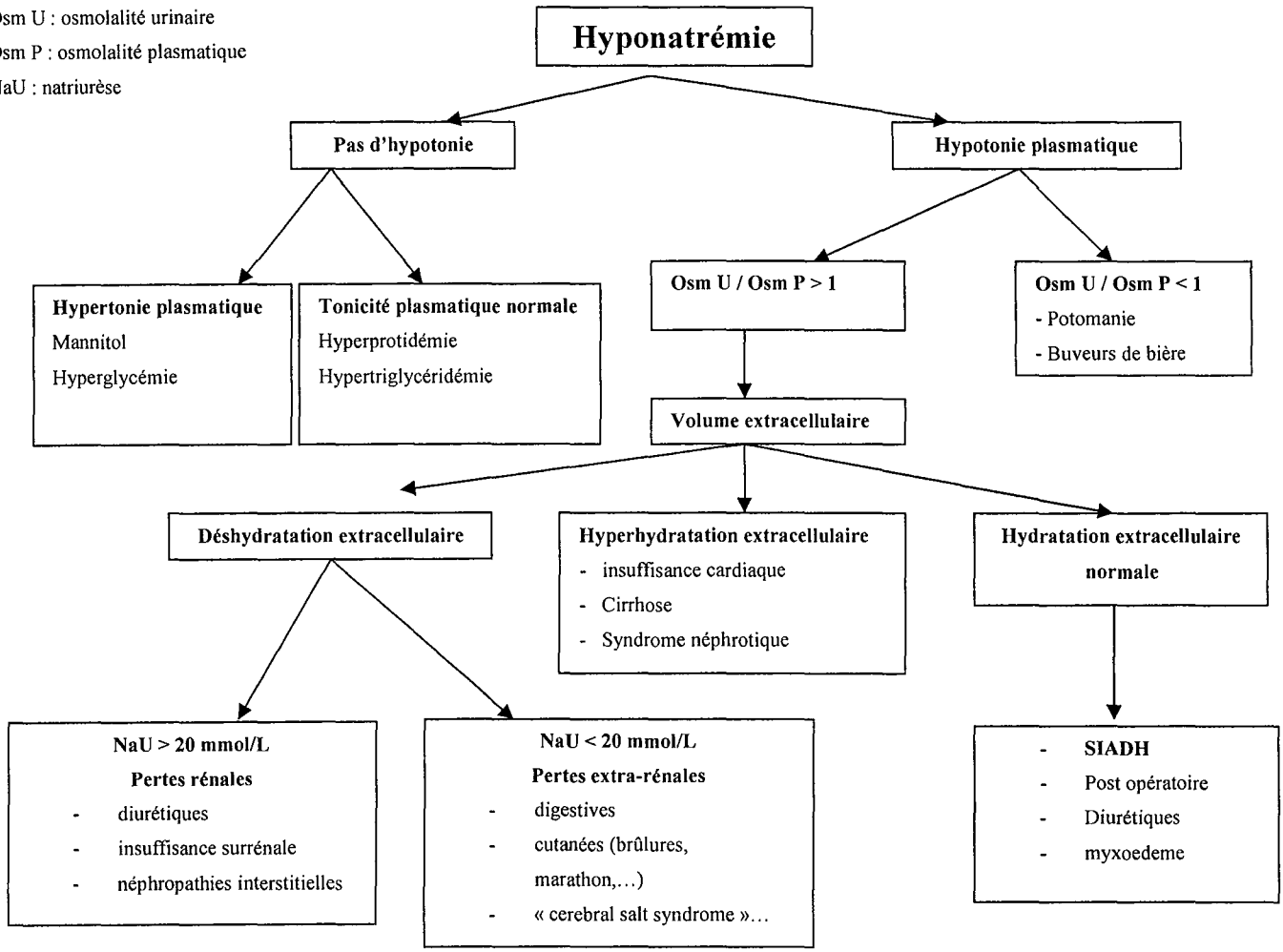


Figure 1 : Algorithme décisionnel d'une hyponatrémie

3.2. Hyponatrémie de dilution

3.2.1. Mécanisme

C'est le cas où le pool sodé est normal mais l'eau totale est augmentée: le volume extracellulaire est normal avec une hyperhydratation intracellulaire.

3.2.2. Etiologie

- Excès d'apport d'eau: potomanie et perfusions hypotoniques.
- Antidiurèse: post-opératoire et stress, SIADH, insuffisance surrénale

3.2.2.1. Sécrétion inapproprié d'ADH

Elle correspond à des valeurs d'ADH trop élevées par rapport à l'osmolalité plasmatique.

Le SIADH doit être systémiquement suspecté chez tous patients ayant :

- une hyponatrémie,
- une hypo-osmolalité plasmatique,
- une osmolalité urinaire élevée de façon inappropriée (supérieure à 100 mosmol/kg et très souvent supérieure à 300 mosmol/kg),
- une concentration urinaire de sodium habituellement supérieure à 40 mmol/l (en fait équivalente aux apports de sel quotidiens),
- une concentration plasmatique de créatinine relativement normale,
- une balance acide-base et potassique normale
- une fonction thyroïdienne et surrénalienne normale
- très souvent une concentration plasmatique d'acide urique abaissée.

Une élévation inappropriée de la libération d'ADH quelle qu'en soit la cause provoque une hyponatrémie en interférant avec le mécanisme de dilution des urines et prévenant l'excrétion de l'eau ingérée. Au cours du SIADH, un échappement partiel se développe qui tend à protéger contre l'aggravation progressive de l'accumulation d'eau et de l'hyponatrémie.

3.2.2.2. Sécrétion approprié d'ADH

Le stress, la douleur, l'insuffisance surrénalienne, l'hypothyroïdie, des hypovolémies induites par les diurétiques, ou la prise de médicaments libérant l'ADH sont autant de cause de sécrétion approprié d'ADH.

3.3. Hyponatrémie de dilution par inflation hydrosodée

Dans ce cas, l'augmentation du pool sodé est moindre que celle de l'eau totale. Il y a hyperhydratation intracellulaire et extracellulaire.

3.3.1. Mécanisme

Il correspond à une accumulation d'eau et de sel dans l'organisme. Il existe proportionnellement une plus grande rétention d'eau que de sel.

3.3.2. Etiologies

Insuffisance cardiaque (IC), Insuffisance hépato-cellulaire (IHC), syndrome néphrotique et insuffisance rénale chronique, hypoprotidémie.

3.4. Fausses hyponatrémies

Un sérum contenant une quantité suffisante de produits osmotiquement actifs ou occupant de la place dans le plasma est susceptible de voir sa natrémie abaissée de façon factice: il convient de la corriger. (8) La tonicité est alors normale mais le contenu en eau du sérum est diminué par augmentation de la phase solide.

Une « fausse hyponatrémie » est une hyponatrémie avec une osmolalité plasmatique normale.

On peut la rencontrer dans les cas :

- Hyperprotidémie (> 90 g/l) ou hyperlipidémie (> 30 g/l) : dans ce cas, la natrémie par litre de plasma est basse, mais la natrémie par kilo d'eau est normale. La natrémie est abaissée car le contenu en eau du plasma est abaissé (une partie du volume plasmatique est occupée par les protides ou les lipides). Puisque la natrémie par kilo d'eau est normale, l'osmolalité plasmatique est normale.
- Présence dans le plasma de substance osmotiquement actives (apport exogène de mannitol, concentration élevée d'urée ou de glucose).

4. Clinique

Les symptômes varient avec l'intensité de l'hyponatrémie et surtout sa rapidité d'installation ainsi que l'âge du malade (mieux tolérée par les jeunes).

- Entre 120 et 130 mmol/l, elle est le plus souvent asymptomatique.
- Quand elle est inférieure à 115 mmol/l, le patient présente des troubles digestifs et neurologiques en rapport avec l'hyperhydratation intracellulaire. Dans ce cas, on peut rencontrer une apathie, une anorexie, des nausées et un dégoût de l'eau.
- En dessous de 110 mmol/l, l'oedème cérébral provoque un coma en raison de l'impossibilité d'extension de la boîte crânienne.

5. *Diagnostic*

5.1. En cas d'hyponatrémie, il faut mesurer l'osmolalité plasmatique :

Si elle est :

- normale (280-290 mosmol/kg): il faut rechercher une hyperprotidémie ou une hyperlipidémie
- élevée (> 290 mosmol/kg) : il faut rechercher une hyperglycémie ou la prise de mannitol
- basse (< 280 mosmol/kg) : il faut rechercher une hyponatrémie hypo-osmotique

5.2. Evaluer le compartiment extracellulaire cliniquement :

- augmenté (oedèmes cliniques) : excès d'eau et de sodium, hyperhydratation extracellulaire (insuffisance cardiaque congestive, cirrhose et insuffisance hépatocellulaire, syndrome néphrotique, insuffisance rénale)
- normal : excès d'eau isolé, hyperhydratation intracellulaire (SIADH, hypothyroïdie, hypocortisolémie)
- diminué (signes cliniques de déshydratation) : déficit en eau et sodium, déshydratation extracellulaire

5.3. Mesurer la natriurèse

- basse (< 10 mEq/l) : pertes digestives, pertes cutanées, 3ème secteur
- non basse (> 20 mEq/l) : pertes rénales, insuffisance surrénalienne

6. *Traitement (17) (figure 2)*

Dans ce domaine, les avis divergent en raison des incertitudes physiopathologiques mais également en raison des problèmes méthodologiques.

L'objectif est de traiter les symptômes plutôt que de normaliser les chiffres. En raison de l'adaptation cérébrale à l'hypotonicité plasmatique qui s'établit en 48H chez l'animal, il convient de distinguer deux cas de figures : l'hyponatrémie aigue survenue en moins de 48H, et celle chronique de plus de 48H. (60)

6.1. Hyponatrémie aiguë:

Elle s'est installée en moins de 48 h (il faut avoir une natrémie de départ normale datant de moins de 48 h), il y a un risque d'oedème cérébral mortel. C'est le cas de la sécrétion aiguë d'ADH suite à stress, nausées, hypoxie, hypotension,... ou souvent dans un contexte de perfusion hypotonique.

Le traitement repose sur l'administration en urgence de soluté salé hypertonique associé au furosémide. Une prescription empirique de 1 mmol/Kg et par heure de NaCl sous forme de soluté salé 3% a été recommandée, celle-ci correspond à une perfusion de 4 à 6 ml/Kg/H. L'élévation ne doit pas dépasser plus de 15 mmol après 24H et 20 mmol après 48H. Ce traitement, administré avec prudence, doit être interrompu dès la disparition des symptômes. Une faible augmentation de l'ordre de 5% peut diminuer significativement l'oedeme cérébral.(2) Un ionogramme sanguin doit être réalisé toutes les 2 à 4 heures. (28)

6.2. Hyponatrémie chronique:

Il y a un risque de myélinolyse centropontine en cas de correction trop rapide car le cerveau s'est adapté à l'hypotonicité et elle va être toxique pour les oligodendrocytes et la myéline.

Si le volume extra-cellulaire est élevé ou normal, la restriction hydrique seule suffit souvent. Lorsqu'il est diminué, la déplétion sodée est corrigée par apport de soluté salé isotonique.

Dans le cadre d'une hyponatrémie chronique symptomatique, le traitement consiste à corriger la natrémie sans dépasser une vitesse de 1,5 à 2 mmol/L/H sans dépasser 15 mmol/24H.(2,28).

Lorsque l'hyponatrémie est asymptomatique, le traitement est essentiellement celui de la cause. L'élément clé est la restriction hydrique. La natrémie ne doit pas s'élever de plus de 1,5 mmol/L/24H.(2,28)

En cas de correction trop rapide (évaluée par un dosage de natrémie toutes les 4 heures), on procédera à la perfusion de glucosé 5 % (1 litre en 4 h entraîne une chute de 0,5 mEq/l), éventuellement associée à une injection de vasopressine (Minirin®: 1 ampoule sous-cutanée.)

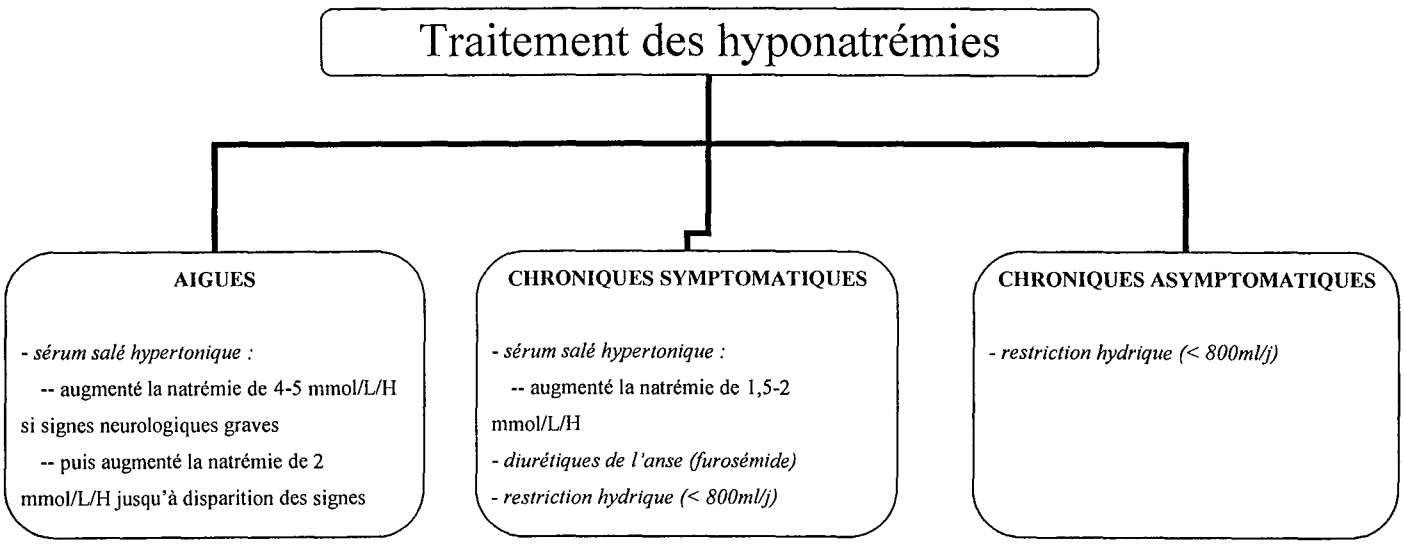


Figure 2 : Principes thérapeutiques des hyponatrémies hypotoniques

6.3. Traitement symptomatique

6.3.1. Hyponatrémie de déplétion

Elle se corrige par l'apport de sérum salé iso-tonique en respectant les règles citées précédemment.

6.3.2. Hyponatrémie de dilution

La première mesure à entreprendre est la restriction hydrique comprenant le ralentissement des perfusions.

Les diurétiques sont parfois utilisés pour réduire l'inflation hydrique. Le mannitol diminue l'hyperhydratation intracelluaire en augmentant l'osmolalité plasmatique.

6.3.3. Hyponatrémie par inflation hydrosodée

L'utilisation de diurétiques puissants est indispensable pour négativer le bilan hydrique, en sachant que si l'hyperhydratation prédomine sur le secteur interstitiel (insuffisance hépato-cellulaire), le risque est de créer une hypovolémie avec insuffisance rénale fonctionnelle.

En cas d'insuffisance rénale, l'impossibilité d'utiliser les diurétiques est un obstacle à la correction rapide de l'hyponatrémie, et si elle est profonde et/ou compliquée, l'épuration extra-rénale peut s'avérer nécessaire.

6.4. Traitement préventif

Les hyponatrémies par inflation hydrosodée doivent être prévenues par des mesures adéquates, en particulier un régime hyposodé strict.

Les hyponatrémies de déplétion sont prévenues un apport adapté aux pertes.

7. *Syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH)*

7.1. Historique :

En 1938, Winkler et al (66) font état chez certains patients d'une excrétion urinaire de chlore anormalement élevée associée à une hypochlorémie ; l'autopsie ne révèle aucune anomalie rénale.

En 1953, Leaf et al (38) observent une hyponatrémie accompagnée d'une prise de poids et d'une natriurèse élevée après administration de tannate de pitressine chez des volontaires sains, dont les apports hydriques ne sont pas limités.

En 1957, le rôle de l'hormone antidiurétique (ADH) est suspecté par Schwartz et al (56) chez deux patients atteints de carcinome bronchique.

En 1967, le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) est finalement individualisé par Bartter et Schwartz.(12) Actuellement, l'entité de syndrome de Schwartz Bartter désigne plus spécifiquement le SIADH paranéoplasique.

7.2. Physiopathologie

En cas de tumeur pulmonaire s'accompagnant de SIADH, le tissu néoplasique synthétise et libère de l'ADH ou une molécule très proche ayant les mêmes propriétés. Il existe une bonne corrélation entre les taux hormonaux plasmatiques et la réponse au traitement carcinologique voire la récidive. De même, l'ADH a été mise en évidence au sein de certaines lésions tuberculeuses.

Dans le cas de lésions intracrâniennes s'accompagnant de SIADH, leur diversité évoque une stimulation non spécifique de la libération d'ADH par la posthypophyse, au même titre que les différents désordres végétatifs d'accompagnement.

Enfin, si certains médicaments stimulent la libération d'ADH (carbamazépine, vincristine), d'autres (anti-inflammatoires non stéroïdiens, chlorpropamide) potentialiseraient son action au niveau tubulaire rénal.

L'osmolalité plasmatique est abaissée, compte tenu d'une natrémie inférieure à la normale par augmentation de la volémie. Dans tous les cas, les urines sont concentrées et leur osmolalité dépasse celle du plasma. Initialement, la natriurèse est supérieure aux apports sodés. Malgré l'hyponatrémie, l'excrétion urinaire de sodium est conservée du fait : a) de l'hypervolémie ; b) du freinage du système rénine-angiotensine ; c) d'une augmentation de la filtration glomérulaire du sodium ; d) d'une diminution de la réabsorption tubulaire sodée au niveau du tube contourné proximal, mais aussi du segment ascendant de l'anse de Henlé, du tube contourné distal, du tube collecteur ; e) de l'augmentation du facteur natriurétique (atrial ou non) . Par la suite, la natriurèse évolue parallèlement aux apports sodés. L'hypervolémie constituée reste stable et la prise de poids dépasse rarement 4 kg, évoquant l'existence d'un « échappement » à l'effet de l'ADH.

7.3. Causes :

Les situations cliniques au cours desquelles un SIADH a été observé sont très diverses. Schématiquement, les grands cadres sont représentés par les atteintes tumorales, celles du système nerveux central, les affections bronchopulmonaires, et les causes médicamenteuses.

7.3.1. Sécrétion d'ADH par une tumeur maligne :

C'est le cas du cancer broncho-pulmonaire où une substance ADH-like est secrétée.

7.3.2. Sécrétion inadapté d'ADH par la post-hypophyse :

- Affections du système nerveux central (stimulation inappropriée de l'axe

hypothalamo-hypophysaire): tumeur, AVC, traumatisme crânien, méningites, période post-opératoire (réaction à la douleur), douleur ...

- Affections intra-thoraciques (stimulation des baro ou volorécepteurs pulmonaires) : pneumopathie infectieuse +++, tuberculose, crise d'asthme ...
- Affection endocriennes : insuffisance surrénale, hypothyroïdie +++

7.3.3. Causes médicamenteuses +++ :

7.3.3.1. Médicaments stimulant la sécrétion d'ADH :

- Carbamazépine (Tégrétol)
- Neuroleptiques : Thioridazin (Melleril), Halopéridol (Haldol)
- Antidépresseurs : Amitriptyline (Laroxyl), IMAO,IRS
- Agonistes dopaminergiques : Bromocriptine (Parlodel)
- Chimiothérapie : Cyclophosphamide i.v. (Endoxan), Vincristine (Oncovin)
- Inhibiteur de la pompe à protons : Oméprazole

7.3.3.2. Médicaments augmentant la sensibilité du tube collecteur à l'effet de l'ADH :

- Carbamazépine (Tégrétol)
- AINS
- Cyclophosphamide i.v. (Endoxan)
- Chlorpropamide et Tolbutamide (sulfamides hypoglycémiants plus commercialisés en France)
- Clofibrate (hypolipémiant plus commercialisé en France)
- Médicaments analogue de l'ADH (Vasopressine)
- Desmopressine (Minirin, Octim)
- Oxytocine (Syntocinon)

7.3.3.3. Idiopathique (très rare)

Certains patients semblent avoir un SIADH en apparence idiopathique. Il s'agit habituellement de tumeurs non encore symptomatiques, le plus souvent un cancer à petites cellules du poumon ou un neuroblastome du nerf olfactif et chez des patients plus âgés, une artérite temporale giganto-cellulaire.

7.4. Diagnostic

7.4.1. Clinique

Il n'existe pas de tableau clinique spécifique du SIADH. Si une symptomatologie est présente, elle est la conséquence de l'hyponatrémie et/ou de la maladie sous-jacente.

Il existe à la phase initiale une prise de poids associée à l'hyponatrémie de dilution. La rétention hydrique liée au SIADH dépasse rarement quatre litres, ce qui expliquerait l'absence d'oedèmes interstitiels. C'est plus la rapidité de l'installation de l'hypo-osmolalité plasmatique que le niveau de natrémie qui engendre les signes cliniques d'oedème cérébral. Ces derniers voient alors se succéder céphalées, agitation, confusion, obnubilation, coma et convulsions qui, en l'absence de traitement, conduisent au décès. En d'autres termes, il s'agit d'une intoxication par l'eau et ici encore, les modalités thérapeutiques de correction de la natrémie peuvent être responsables de myélinolyse centropontine. Enfin, le diagnostic de SIADH ne doit pas être retenu en cas de nausées et de vomissements, de douleur sévère, de stress patent, d'hypotension artérielle ou encore d'hypovolémie, car il s'agit d'autant de stimuli de la libération d'ADH qui doivent être traités pour leur propre compte, même si coexiste une osmolalité plasmatique abaissée.

7.4.2. Biologique

7.4.2.1. Signes cardinaux

Les critères cardinaux ont été établis par Bartter et Schwartz en 1967 définissant un SIADH si les cinq conditions suivantes sont réunies :

- hyponatrémie (< 135 mmol/L) et hypo-osmolalité plasmatique (< 280 mOsm /L) ;
- osmolalité urinaire supérieure à l'osmolalité sanguine ;
- natriurèse conservée (> 20 mmol/L) malgré l'hyponatrémie ;
- absence d'insuffisance rénale, cardiaque, thyroïdienne, surrénale ou hépatique et de prise de diurétiques ;
- correction de l'hypo-osmolalité par la restriction hydrique.

Le critère diagnostique le plus important est l'association d'une hyponatrémie à une natriurèse paradoxalement élevée. En effet, en situation normale, la réponse rénale adaptée serait l'arrêt de l'excrétion sodée urinaire. Pendant la période initiale du syndrome, la natriurèse dépasse les apports en sodium. Lorsque l'hypervolémie est installée, le débit urinaire de sodium est égal aux apports, et en cas de restriction sodée, la natriurèse peut devenir nulle.

7.4.2.2. Acide urique

L'uricémie est le plus souvent basse, par dilution et surtout par augmentation de sa clairance rénale liée à l'hypervolémie. L'hypo-uricémie est un critère fortement évocateur mais non pathognomonique de SIADH. Elle est en effet rencontrée en cas d'insuffisance hypophysaire, de potomanie, de cirrhose ou encore lors d'un traitement diurétique. Sous restriction hydrique, elle se normalise en même temps que l'hyponatrémie.

7.4.2.3. Urée

L'urée sanguine est plus basse que ne le laisse prévoir la dilution, ici également par augmentation de sa clairance rénale (diminution de la réabsorption tubulaire avec

diminution de la concentration d'urée au niveau de la médullaire). Elle est cependant moins fréquente que l'hypo-uricémie en raison de l'influence des apports sodés sur la clairance de l'urée. Ainsi, plus les apports sodés sont faibles et plus la clairance de l'urée est importante et l'urée sanguine basse (et réciproquement). Cette relation entre clairance de l'urée et clairance du sodium est typique du SIADH et n'est pas trouvée chez le sujet sain. Enfin, la diminution de la concentration médullaire d'urée pourrait réduire la diffusion passive de sodium au niveau du segment grêle ascendant de l'anse de Henlé et expliquer, par conséquent et pour partie, la natriurèse paradoxale du SIADH.

7.4.2.4. Équilibre acidobasique

Peu de données existent sur les rapports entre hyponatrémie et équilibre acidobasique. En fait, malgré la dilution, la concentration plasmatique de bicarbonate est le plus souvent normale au cours du SIADH. En cas d'hyponatrémie aiguë, le milieu intracellulaire libère du bicarbonate en réponse à l'hypotonicité et prévient donc l'apparition d'une « acidose de dilution ». En revanche, lorsque l'hyponatrémie devient chronique (> 24 h), une alcalose mixte apparaît. Certaines hypothèses ont été avancées pour expliquer cette alcalose : augmentation de la clairance rénale des acides organiques du fait de l'hypervolémie (comme l'acide urique), migration de ces mêmes acides vers le milieu intracellulaire en échange de la sortie de bicarbonates.

7.4.2.5. Équilibre phosphocalcique

Du fait de l'hypervolémie, il peut exister une hypercalciurie (indépendante de la natriurie) sans hyperphosphaturie.

7.4.2.6. Albumine

Sa concentration plasmatique est le plus souvent à la limite inférieure de la normale, voire abaissée.

7.4.2.7. Modifications érythrocytaires

L'érythromacrocytose de l'hyponatrémie est liée à une entrée d'eau dans les cellules. En cas d'hyponatrémie chronique, il existe une adaptation par fuite d'osmoles des hématies et donc une normalisation du volume globulaire.

7.4.3. Dosages hormonaux et test de perfusion

Les concentrations plasmatiques d'ADH sont le plus souvent anormalement élevées (que l'origine soit centrale ou non), avec perte de la relation physiologique entre sécrétion d'ADH et osmolalité plasmatique. Cependant, de nombreux faux positifs et faux négatifs sont observés en fonction de l'osmolalité plasmatique au moment du prélèvement sanguin et surtout du type de SIADH rencontré.

7.5. Diagnostic différentiel

7.5.1. Diagnostic d'une hyponatrémie

Le diagnostic différentiel est celui des autres causes d'hyponatrémie décrites précédemments.

7.5.2. Syndrome de perte de sel (Cerebral salt wasting syndrome)

L'hyponatrémie est le désordre électrolytique le plus fréquent chez les patients de neurochirurgie, sa prévalence pouvant atteindre 33 %. L'hémorragie méningée en est la principale pourvoyeuse. Si la responsabilité du SIADH a été exclusivement retenue pendant de nombreuses années, il semble que d'autres causes d'hyponatrémie soient à prendre en compte.

Le *cerebral salt wasting syndrome*, ou syndrome de perte de sel, est une hyponatrémie par fuite rénale de sodium avec balance sodée négative et hypovolémie.

Le diagnostic différentiel entre SIADH et CSW est capital, compte tenu d'implications thérapeutiques radicalement opposées. On conçoit donc toute

l'importance du diagnostic différentiel entre SIADH et CSW, le facteur de confusion étant dans les deux cas l'existence d'une hyponatrémie associée à une natriurèse élevée. La prise en charge thérapeutique sera fondée sur la restriction hydrique pour l'un et sur des apports hydrosodés très larges pour l'autre.

7.6. Traitement

7.6.1. Traitement étiologique du SIADH

Lorsqu'elle est possible, la correction de la cause du SIADH est impérative : suppression d'un traitement par carbamazépine, traitement d'une méningite, d'une tuberculose...Dans tous les cas cependant, la surveillance prolongée de la natrémie reste nécessaire.

7.6.2. Restriction hydrique

C'est la mesure thérapeutique la plus importante et la plus adaptée, dont l'efficacité sur la natrémie constitue l'un des critères du diagnostic. La restriction hydrique limite les apports à 750 ou 1 000 mL par jour. La diurèse est alors toujours supérieure aux entrées et le bilan hydrique est ainsi régulièrement négatif compte tenu des pertes insensibles. Pendant cette période, il est à noter que les patients n'éprouvent pas le besoin de boire et supportent très bien la diète hydrique. Le poids s'abaisse régulièrement et la natrémie s'élève lentement lors des contrôles quotidiens, le risque de myélinolyse centropontine étant ainsi exclu. En cas de SIADH chronique, dont la cause ne peut être éradiquée, la restriction hydrique peut devenir difficile à respecter et les patients sont exposés au risque d'intoxication hydrique. C'est dans cette situation que la déméclocycline ou l'urée peuvent apporter une aide précieuse.

7.6.3. Traitement incisif de l'hyponatrémie

Il ne remplace pas la restriction hydrique. Il est nécessaire en cas d'hyponatrémie inférieure à 120 mmol /L. L'objectif du traitement incisif est de ramener la natrémie à 120 mmol/L, chiffre à partir duquel le traitement sera poursuivi

par la seule restriction hydrique. Les modalités sont identiques à celles décrites précedemments pour les autres causes d'hyponatrémies.

Certains auteurs (60) ont proposé de remplacer le sérum salé, en l'absence d'insuffisance rénale, par l'administration d'urée (0,5 à 1 g /Kg per os ou par voie intraveineuse) représente une alternative thérapeutique des hyponatrémies aiguës. Elle permet, grâce à la création d'un gradient osmotique (15 à 30 mOsm /Kg), de réduire l'oedème cérébral avant la remontée de la natrémie. L'urée met 4 à 10 heures pour équilibrer sa concentration extracellulaire avec la concentration intracérébrale, alors qu'au niveau périphérique, l'équilibre avec l'eau musculaire est obtenu en moins d'une heure. Il n'y a donc pas, comme avec le sodium, de risque de surcharge volémique. De plus, l'accumulation intracérébrale de l'urée permettrait au cerveau de mieux résister au risque lié à l'ascension de la natrémie.

7.6.4. Traitement des situations prolongées

La déméclocycline (Ledermycine®), antibiotique de la famille des tétracylines, est efficace dans tous les types de SIADH (600 à 1 200 mg /j). Elle induit, après 4 à 7 jours de traitement, un diabète insipide néphrogénique réversible en inhibant la formation et l'action de l'AMP cyclique au niveau du tubule rénal. Elle a un intérêt particulier chez les patients de réanimation pour lesquels une restriction hydrique ne peut être poursuivie pour des raisons caloriques (6). Ses effets secondaires sont surtout rénaux (insuffisance rénale réversible, particulièrement en présence d'une insuffisance hépatique), mais aussi digestifs (nausées), cutanés (photosensibilisation) et infectieux (sélection de bactéries mutantes résistantes). (28)

Le lithium (sous forme de carbonate) a une action similaire, mais moins constante (actif dans seulement 20 % des cas). Lorsqu'il est utilisé sur une longue période, il comporte un plus grand risque d'effets secondaires (insuffisance rénale irréversible, dégénérescence myofibrillaire cardiaque, hypothyroïdie, tremblements). Chez les patients non répondeurs, l'association lithium-diphénylhydantoïne pourrait être efficace. (52)

L'urée et les diurétiques de l'anse sont également efficaces dans tous les types de SIADH. Contrairement à la déméclocycline, ils ont une action immédiate. À la posologie de 15 g deux fois par jour, l'urée accroît la diurèse (par augmentation de la charge osmotique) et inhibe la natriurèse tant que la natrémie reste inférieure à 130 mmol /L (19). Il existe donc une épargne des électrolytes urinaires ainsi qu'une relation inverse entre la concentration urinaire des ions et celle de l'urée. L'utilisation de l'urée ne nécessite pas la surveillance des apports sodés et n'induit pas de déplétion potassique. Ses effets secondaires sont rares, même après un traitement de plusieurs années.

L'administration de diurétiques de l'anse vise à maintenir un bilan hydrique nul par augmentation de la diurèse. Il faudra conserver des apports sodés suffisants (de l'ordre de 3 g /j) afin de compenser les pertes urinaires et prévenir l'hypokaliémie. Contrairement aux thiazidiques qui aggravent l'hyponatrémie, le furosémide (40 mg/j) est le produit de choix car il augmente fortement la diurèse et diminue le pouvoir de concentration du rein.

La clairance de la créatinine et l'osmolalité urinaire sont les principaux paramètres permettant de guider le choix entre urée (clairance normale ou basse < 70 mL/min ; osmolalité urinaire basse < 600 mOsm/Kg) et diurétiques de l'anse (clairance élevée ; osmolalité urinaire élevée > 900 mOsm /Kg).

Associés à une restriction hydrique, déméclocycline, urée et diurétiques de l'anse comportent tous un risque d'hypernatrémie si le patient ne peut boire (coma) ou si coexiste un trouble de la soif.

Discussion

1. Les cas cliniques

1.1. Le cas de Madame P

La patiente se présente initialement avec des signes neurologiques avec un tableau de syndrome dépressif majeur semblant s'accentuer depuis quelques semaines associé à un syndrome extrapyramidal.

1.1.1. Le diagnostic de SIADH

Le premier bilan sanguin met en évidence une hyponatrémie à 118 mmol/l, avec hypokaliémie à 2,8 mmol/l, hypochlorémie à 76 mmol/l, une urée diminuée à 3 mmol/l, une hypo-osmolalité à 230 et une hypo-uricémie à 88 mmol/l.

La biochimie urinaire montre une sécrétion de sodium conservée avec une natriurèse normale à 163 mmol/24H, ainsi qu'une osmolalité urinaire augmentée à 570 mOsm/kg.

Au vu des ces résultats, on constate immédiatement que les critères biologiques majeurs de définition du SIADH sont présents avec :

- une hyponatrémie inférieure à 135 mmol/L et une hypo-osmolalité plasmatique inférieur à 280 mOsm/kg;
- une osmolalité urinaire supérieure à l'osmolalité sanguine;
- une natriurèse conservée malgré l'hyponatrémie ;
- absence d'insuffisance rénale, cardiaque, thyroïdienne, surrénale ou hépatique et de prise de diurétiques ;

De plus, l'urée et l'acide urique sont diminués venant renforcer le diagnostic.

Les autres causes d'hyponatrémie peuvent être éliminées avec notamment une absence de fausse hyponatrémie (pas d'hypertriglycéridémie et pas d'hyperglycémie

majeure) et son traitement habituel est composé de médicaments n'étant pas connus comme responsable d'hyponatrémie.

Le dosage de la vasopressine (ADH) à 11 pg/ml confirme l'excrétion accrue responsable du SIADH.

1.1.2. Le diagnostic de méningo-encéphalite de Lyme

Au vu des signes neurologiques et de la normalité du scanner cérébral, une ponction lombaire a été réalisée retrouvant un tableau de méningite lymphocytaire avec hypochlorachie, normoglycorachie et hyperprotéinorachie. L'analyse anatomopathologique est en faveur d'un liquide inflammatoire.(tableau 22)

Liquide céphalo-rachidien	
Chimie	
Aspect liquide	eau de roche
Chlorure (119 à 130 mmol/l)	**105 (↘)**
Glycorachie (2,3 à 4,1 mmol/l)	3,9
Protéinorachie (0,2 à 0,4 g/l)	**0,78 (↗)**
Cytologie - Numération	
Hématie (/mm3)	1
Leucocytes (/mm3)	**43 (↗)**
Aspect	non altéré
Cytologie - Formule	
Polynucléaires (%)	1
Lymphocytes (%)	**78 (↗)**
Cellules Histio-Mono (%)	21
Bactériologie	
Examen direct	non effectuée
Cultures	négative après 48H

Tableau 22 : Analyse du LCR sur ponction lombaire

L'interrogatoire orienté vers une origine infectieuse retrouve la notion d'un placard érythémateux au niveau de la cheville pouvant correspondre a posteriori à un érythème migrant.

1.1.2.1. La forme neurologique :

La patiente présente des signes méningés essentiellement biologiques avec un LCR entrant dans le cadre d'une atteinte infectieuse par Borrelia avec une pléïocytose à majorité lymphocytaire, une protéinorachie augmentée et une glycorachie normale.

La séméiologie ne retrouve pas de céphalée, de raideur de nuque et de fièvre.

Les arguments en faveur d'une touche encéphalitique sont la présence de troubles mnésiques, une bradypsychie et le trouble du comportement se traduisant par une aggravation de son syndrome dépressif.

Le syndrome extra-pyramidal est décrit dans les atteintes de ce type.

1.1.2.2. Les diagnostics différentiels sont :

- La méningite herpétique : la patiente ne présente pas de fièvre ni de céphalée brutale. Il n'y a pas de signes neurologiques en particulier temporaux. Cette hypothèse est rapidement écartée.

- La méningite tuberculeuse: ce diagnostic aurait pu être évoqué en raison notamment des séquelles de BK à la radiographie pulmonaire. Mais l'examen clinique et l'interrogatoire ne mettent pas en évidence de sueurs nocturnes, d'amaigrissement ou de fébricule. La patiente ne présente pas de signe d'immunodéficience, de malnutrition ou d'éthylisme chronique. Les cultures bactériologiques sur LCR n'ont pas mis en évidence de BK.

- La méningite à listéria: ce diagnostic est rapidement écarté par une culture bactériologique du LCR négative.

- La méningite à leptospirose: l'absence de signes infectieux francs et d'atteinte hépatique permettent d'éliminer rapidement ce diagnostic.

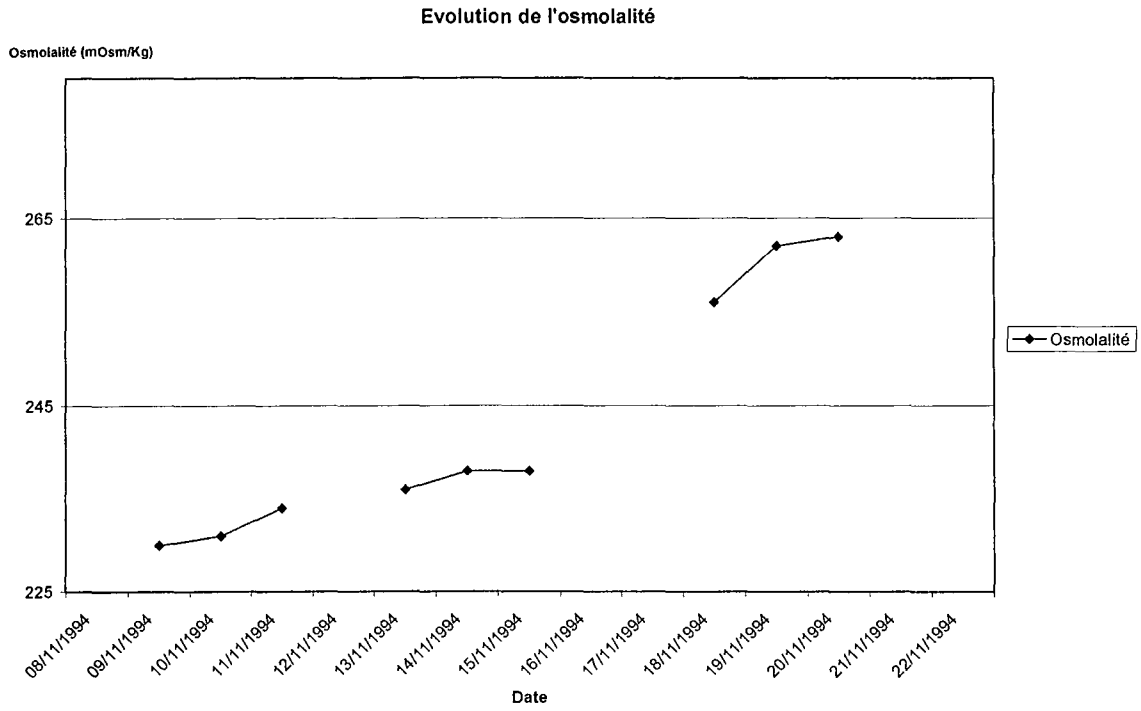
1.1.2.3. La confirmation biologique :

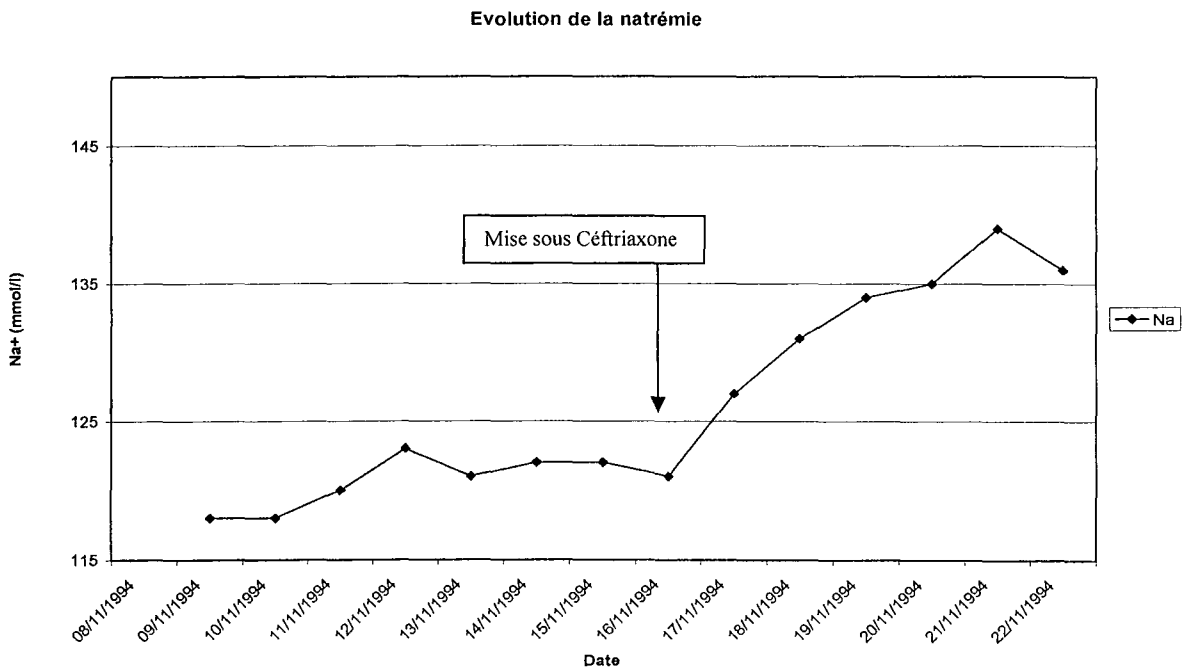
La confirmation d'une neuroborréliose est apportée par les examens sérologiques sur le sérum et sur le LCR. L'érythème migrant semblant dater du mois de juin, nous sommes à environ 4 mois de l'éventuelle infection par borrélia, les sérologies sont donc possibles avec des seuils de détection dépassés. Les premières analyses sur le sérum et le LCR par technique d'immunofluorescence indirecte montrent des taux d'IgM sériques, IgM et d'IgG dans le LCR significatifs, seul le taux d'IgG sérique reste non significatif. La probabilité de faux-positifs est faible au vu des antécédents de la patiente.

Au vu de ces résultats avec présence d'anticorps anti-borrélia Burgdorferi à la fois dans le sérum et le LCR, la notion de manifestation cutanée d'érythème migrant quelques mois auparavant dans une zone d'endémie reconnue, on peut affirmer le diagnostic de neuroborréliose de type méningo-encéphalite.

1.1.3. Evolution avec le traitement

La mise en route de l'antibiothérapie par Céftriaxone en intraveineux le 17 novembre a permis la normalisation des anomalies du LCR ainsi qu'une normalisation de la natrémie.(cf graphiques 1 & 2)





Graphique 1 & 2: évolution de la natrémie et de l'osmolalité

1.2. Le cas de Madame Br

La patiente présente de signes neurologiques à type de vertiges et d'obnubilation dans un premier temps puis on découvre qu'elle présente des lombalgies depuis un mois de rythme inflammatoire compatible avec une méningo-radiculite.

1.2.1. Le diagnostic de SIADH

On retrouve sur le bilan biologique une hyponatrémie à 124 mmol/l, une hypochlorémie à 85 mmol/l, une urée à la limite inférieure, une osmolalité plasmatique à 241 mOsm/kg. La biochimie urinaire montre une natriurèse diminuée à 65 mmol/24H mais le volume de recueil est faible avec 0,5 l. On ne dispose malheureusement pas de l'osmolalité urinaire.

Le dosage de la vasopressine augmenté à 6,71 pour une normale inférieure à 4, 70 pg/ml est l'élément orientant le plus vers le SIADH.

La biologie n'est pas typique, il nous manque principalement l'osmolalité urinaire, élément essentiel mais non indispensable au diagnostic.

Les médicaments de son traitement quotidien ne sont pas connus pour provoquer des hyponatrémies.

1.2.2. Le diagnostic de neuroborréliose

1.2.2.1. La forme neurologique

L'interrogatoire retrouve la notion d'un érythème quelques mois auparavant au niveau du membre inférieur droit pouvant correspondre au stade d'érythème migrant après morsure de tique dans une zone endémique. Les signes neurologiques prédominants sont de deux catégories: d'une part une atteinte de type méningo-encéphalite avec une méningite lymphocytaire associée à des troubles des fonctions supérieurs, un ralentissement idéo-moteur et des vertiges, et d'autre part une atteinte

radiculaire inflammatoire à type de lombalgie évoquant un syndrome de Garin-Bujadoux-Bannwarth. La ponction lombaire retrouve une méningite lymphocytaire typique. (tableau 23)

LCR	
Chimie	
Aspect liquide	eau de roche
Chlorure (119 à 130 mmol/l)	**108** (↘)
Glycorachie (2,3 à 4,1 mmol/l)	3,0
Protéinorachie (0,2 à 0,4 g/l)	**1,33** (↗)
Cytologie - Numération	
Hématie (/mm3)	42
Leucocytes (/mm3)	**232** (↗)
Aspect	non altéré
Cytologie - Formule	
Polynucléaires (%)	2
Lymphocytes (%)	95
Cellules Histio-Mono (%)	3
Bactériologie	
Examen direct	non effectuée
Cultures	négative après 48H

Tableau 23 : analyse du LCR après ponction lombaire

La confirmation est biologique avec une sérologie positive par technique ELISA sur le prélèvement sanguin avec un indice de 4,82 et sur le LCR avec un indice de 5,56. La recherche d'anticorps anti-borrelia Burgdorferi par Western blot confirme le résultat avec la présence de 8 types IgG retrouvés dans le LCR et 7 dans le plasma.

1.2.2.2. Les diagnostics différentiels

- La méningite herpétique : l'absence de fièvre, de céphalée et de signes de focalisations temporales permettent d'écarter cette hypothèse écartée.

- La méningite tuberculeuse: l'examen clinique et l'interrogatoire ne mettent pas en évidence de sueurs nocturnes, d'amaigrissement ou de fébricule. La patiente ne présente pas de signe d'immunodéficience, de malnutrition ou d'éthylisme chronique. Les cultures bactériologiques sur LCR n'ont pas mis en évidence de BK.

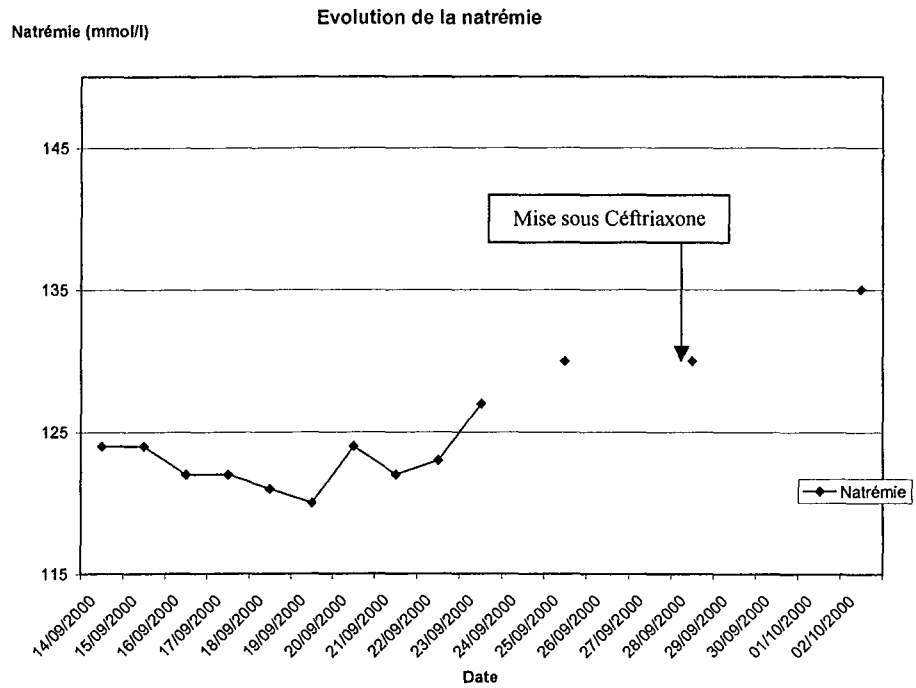
- La méningite à listéria: la culture négative permet d'éliminer le diagnostic.

- La méningite à leptospirose: est éliminée devant l'absence de signes infectieux francs et d'atteinte hépatique.

1.2.3. Evolution avec le traitement

La mise sous antibiothérapie par Céftriaxone a permis une amélioration clinico-biologique rapide avec régression des troubles des fonctions supérieures, une disparition en 48H des douleurs lombaires et une correction de la natrémie (cf graphique 3).

Le graphique montre d'une part la correction de la natrémie dès la mise en route de l'antibiothérapie le 28 septembre et d'autre part la correspondance entre la période comateuse et la natrémie très basse le 19 novembre.



Graphique 3 : évolution de la natrémie avant et après la mise sous antibiotique

1.3. Le cas de Monsieur Br.

Le patient présente initialement des signes neurologiques atypiques faisant suspecter un accident vasculaire cérébral.

1.3.1. Le diagnostic de SIADH

Le bilan sanguin retrouve une hyponatrémie à 125 mmol/l associée à une hypochlorémie à 92 mmol/l, une osmolalité à 244 mOsm/l et une TSH à 10,2. L'urée et l'acide urique sont normaux.

Sur la biochimie urinaire, on constate une osmolalité urinaire à 833 mOsm/kg d'eau et une natriurèse à 16 mmol/24H témoignant d'une limitation de la fuite urinaire de sodium. L'hyponatrémie est considérée comme mixte avec une composante d'une part de déplétion sodée et d'autre part de SIADH basé principalement sur une clearance de l'eau libre négative.

La responsabilité de l'hyponatrémie ne peut être attribuée uniquement au SIADH, en effet deux autres facteurs peuvent intervenir : d'une part, un traitement par diurétique (hydrochlorothiazide 12,5 mg) qui peut provoquer une hyponatrémie par fuite de sodium, d'autre part la présence d'une hypothyroïdie qui est décrite comme responsable de SIADH à elle seule. L'élément le plus probant pour l'imputabilité de la neuroborréliose est la correction de celle-ci par la mise sous antibiotique avec la persistance du traitement diurétique pourtant arrêté début août mais toujours présent fin août ainsi que la persistance de l'hypothyroïdie avec une TSH à 9,5 le 30 septembre alors que la natrémie s'est normalisée à 143 mmol/l.

1.3.2. Le diagnostic de neuroborréliose

Si les premiers signes neurologiques restaient discrets et relativement peu spécifiques avec une asthénie, un ralentissement psycho-moteur, la survenue de la

paralysie faciale a accéléré la recherche étiologique et a permis de s'orienter rapidement vers une atteinte méningée par Borrélia. Le séro-diagnostic de la borréliose de Lyme sur sérum réalisé le 6 août est positif pour les IgM. La ponction lombaire rélaisée début septembre retrouve une méningite lymphocytaire compatible avec une neuroborréliose (tableau 24). Les sérologies réalisées sur le sérum par technique ELISA au cours des différents séjours ont montré une séroconversion avec au départ des IgM positifs et des IgG négatifs sur le sérum confirmées par Western Blot avec des protéines de 23, 41 et 48 kDa puis des IgG nettement positifs un mois après.

LCR du 1/9	
Chimie	
Aspect liquide	eau de roche
Chlorure (119 à 130 mmol/l)	**110** (↘)
Glycorachie (2,3 à 4,1 mmol/l)	1,8
Protéinorachie (0,2 à 0,4 g/l)	**1,21** (↗)
Cytologie - Numération	
Hématie (/mm3)	2
Leucocytes (/mm3)	**30**(↗)
Aspect	non altéré
Cytologie - Formule	
Polynucléaires (%)	4
Lymphocytes (%)	**84** (↗)
Cellules Histio-Mono (%)	**12**
Bactériologie	
Examen direct	non effectuée
Cultures	négative après 48H

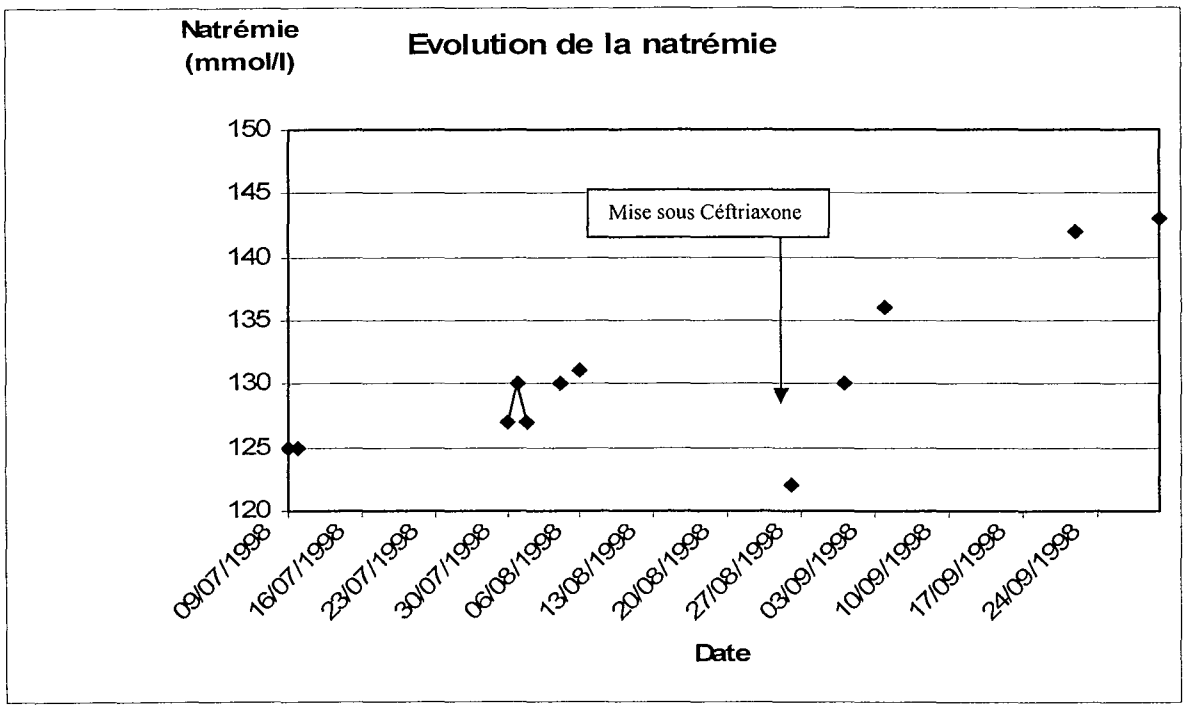
Tableau 24 : analyse du LCR après ponction

Un contrôle sur le LCR prélevé lors de la ponction lombaire de suivi montre la présence d'IgG par technique ELISA nettement positif.

On peut se demander pourquoi il existe un délai de trois semaines entre le séro-diagnostic de borréliose sur sérum positif et la réalisation d'une ponction lombaire suivie de la mise en route du traitement. L'analyse des résultats fait apparaître que si le prélèvement a bien été réalisé le 6 Août, le résultat définitif des analyses n'a été édité que le 25 Août suivi d'un délai d'envoi.

1.3.3. Evolution après traitement

Sur le graphique 4, on montre l'évolution de la natrémie et on constate une nette amélioration à compter du 1er septembre date à laquelle le patient a été mis sous antibiotique.



Graphique 4 : évolution de la natrémie

1.4. Synthèse des cas cliniques

Dans les 3 cas, on constate une hyponatrémie franche associée à une neuroborréliose avec méningite lymphocytaire et sérologie positive sur le LCR. L'hyponatrémie se corrige rapidement avec la mise en place d'un traitement antibiotique actif sur borrélia burgdorferi.

Le cas de Madame P. est probablement le plus démonstratif, le SIADH est confirmé à la fois par la biologie sanguine, la biochimie urinaire et le dosage de la vasopressine. L'hyponatrémie se corrige rapidement après le traitement de la cause c'est-à-dire la méningite mais on regrette l'absence de contrôle de l'osmolalité et de la vasopressine lors du suivi.

Pour le deuxième cas, il manque malheureusement l'osmolalité urinaire, mais le dosage de la vasopressine permet de confirmer le SIADH. La correction de l'hyponatrémie est consécutive à la mise sous antibiotique.

Le troisième cas est certainement le plus complexe avec, certes une osmolalité sanguine diminuée et une osmolalité urinaire augmentée, mais le dosage de la vasopressine est normal. L'hypothèse d'un dosage faux positif peut être évoquée. La présence d'une hypothyroïdie et d'un traitement par diurétique complique la démarche diagnostic. L'évolution et la correction de l'hyponatrémie relativement rapide par la mise en place du traitement antibiotique sont des arguments en faveur du SIADH suite à la méningite. La persistance de l'hypothyroïdie et du traitement diurétique pendant la correction élimine quasi formellement leur imputabilité.

Le diagnostic de neuroborréliose est certain dans les 3 situations où l'on retrouve une méningite lymphocytaire avec une sérologie nettement positive sur le LCR quelle que soit la méthode diagnostic employée.

Mais dans chacune des situations rencontrées, il est difficile de faire la part de responsabilité des troubles neurologiques (notamment des fonctions supérieures avec

asthénie et ralentissement psycho-moteur) entre l'hyponatrémie et l'encéphalite elle-même surtout que le traitement antibiotique est efficace et corrige les deux en même temps.

Il est à noter que les 3 examens cliniques n'ont pas mis en évidence de signes méningés (raideur de nuque, vomissements, photophobie) et que les patients étaient tous apyrétiques.

L'antibiothérapie choisie a été dans les 3 situations un traitement par Céftriaxone en intraveineux à la posologie de 2 grammes par jour avec un relais per os par cycline pour une durée d'un mois. Celle-ci a permis dans tous les cas une correction rapide de la natrémie concomitante à l'amélioration des signes neurologiques. Les contrôles de LCR à un mois montrent une quasi-disparition des anomalies. A noter que dans chaque situation, l'antibiothérapie utilisée était celle recommandée pour les cas de neuroborréliose mais un relais par cycline était instauré après environ une semaine de traitement.

2. *SIADH et neuroborréliose*

La revue de la littérature ne montre pas d'étude montrant des cas de neuroborréliose et d'hyponatrémie associés et encore moins avec un SIADH.

Les SIADH sont fréquemment rencontrés dans les méningites de toutes étiologies confondues.

Il semble que dans le cas de lésions intracrâniennes s'accompagnant de SIADH, leur diversité évoque une stimulation non spécifique de la libération d'ADH par la posthypophyse, au même titre que les différents désordres végétatifs d'accompagnement en raison de l'inflammation des méninges.

Il n'a jamais été mis en évidence de sécrétion par Borrelia de substance ADH-like pouvant stimuler la post-hypophyse.

Si le traitement de la cause fait disparaître le SIADH nous regrettons que le suivi ait été réalisé uniquement sur le dosage de la natrémie, une analyse plus complète avec notamment l'osmolalité sanguine et urinaire aurait appuyé la thèse d'un SIADH conséquence de la méningo-encéphalite.

Conclusion

La maladie de Lyme est relativement répandue dans le département de la Meuse, département considéré comme zone endémique selon les études de l'institut Pasteur. Cette constatation a amené un médecin généraliste meusien à développer un CD-ROM sur cette affection afin d'informer ses confrères sur les différentes manifestations de cette maladie qui sont multiples et variées. Si l'érythème migrant est pathognomonique de la maladie, le reste de la symptomatologie est plus difficile à mettre sur le compte de Borrélia. Il en est de même de l'hyponatrémie. Que se soit en milieu hospitalier ou en milieu libéral, un diagnostic d'hyponatrémie est relativement fréquent. L'interrogatoire permet le plus souvent d'orienter le diagnostic vers une cause facilement identifiable une diarrhée ou un médicament. L'évocation d'un SIADH est déjà moins fréquente c'est pourquoi nous pensons que le bilan d'une hyponatrémie d'étiologie non facilement identifiable devrait comporter systématiquement une osmolalité sanguine avec un bilan complémentaire urinaire comportant une natriurèse et une osmolalité en cas d'anomalie constatée.

Doit-on faire une ponction lombaire pour tout SIADH isolé à la recherche d'une méningite ? Probablement que non, la ponction lombaire doit être réservée au patient présentant des signes neurologiques inexpliqués et effectuée après un scanner cérébral. Il existe de nombreuses causes de SIADH, la méningite n'est que l'une d'entre-elles et sa forme borrélienne reste encore exceptionnelle. Notre travail illustre cette possibilité d'association qui, en l'absence de publication dans la littérature, semble être peu fréquente. Peut-être en existe-t-il qui n'ont pas été publiés ? Le caractère multifactoriel d'une hyponatrémie, le plus souvent asymptomatique, ne fait pas rechercher systématiquement un SIADH.

Selon l'institut Pasteur, l'Est de la France est une région considérée comme endémique avec une incidence nettement supérieure à la moyenne nationale (79 cas pour 100000 hab en Meuse versus 9,4 cas pour 100000 hab sur le reste de la France en 2002). Deux cas de neuroborréliose ont été rescencés la même année. De ce fait, il convient d'évoquer la maladie de Lyme devant un tableau neurologique atypique en recherchant d'éventuelles morsures de tiques à l'interrogatoire et de réaliser au minimum une sérologie sanguine en cas de doute.

Bibliographie

1 ACKERMANN R
Die spirochäten – Atiologie des Erythema chronicum migrans und der Meningo-polyneuritis Garin-Bujadoux-Bannwarth
Fortschr. Med., 1983, 101, 1167-1170

2 ADROGUE HJ, MADIAS NE.
Hyponatremia.
N Engl J Med. 2000 May 25;342(21):1581-9.

3 AFZELIUS A.
Erythema chronicum migrans
Acta. Derm. Venereol 1921 ; 2 ; p121–125

4 AMOURIAUX P, ASSOUS M, MARGARITA D, BARANTON G, SAINT GIRONS I.
Polymerase chain reaction with the 30-kb circular plasmid of Borrelia burgdorferi B31 as a target for detection of the Lyme borreliosis agents in cerebrospinal fluid.
Res Microbiol. 1993 Mar-Apr;144(3):211-9.

5 ANDERSON RJ, CHUNG HM, KLUGE R, SCHRIER RW.
Hyponatremia: a prospective analysis of its epidemiology and the pathogenetic role of vasopressin.
Ann Intern Med. 1985 Feb;102(2):164-8.

6 ANMUTH CJ, ROSS BW, ALEXANDER MA, REEVES GD.
Chronic syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in a pediatric patient after traumatic brain injury.
Arch Phys Med Rehabil. 1993 Nov;74(11):1219-21.

7 ASBRINK E
Erythema chronicum migrans Afzelius and Acrodermatitis chronica atrophicans – Early and late manifestations of Ixodes-ricinus-borne Borrelia spirochetes
Acta Derm. Venereol. (Stockholm), 1985, Suppl 118

8 AW TC, KIECHLE FL.
Pseudohyponatremia.
Am J Emerg Med. 1985 May;3(3):236-9

9 BAFVERSTEDT B.
Lymphadenosis benigna cutis.
Acta Derm Venereol. 1968;48(1):1-6.

10 BANNWARTH A
Chronische lymphozytöre Meningitis, entzündliche Polyneuritis und Rheumatismus
Arch. Psychiat. Nervenkr, 1941, 114, 284-376

11 BANNWARTH A
Zur klinik und pathogenese der « chronischen lymphozytören Meningitis »
Arch. Psychiat. Nervenkr, 1944, 117, 161

12 BARTTER FC, SCHWARTZ WB.
The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone.
Am J Med. 1967 May;42(5):790-806

13 BRUNEEL F., BEDOS J-P., REGNIER B., WOLFF M., RASCHILAS F.
Méningoencéphalites de l'adulte.
Traité d'Anesthésie-Réanimation, 36-983-B-10, 2002

14 BURGDORFER W, BARBOUR AG, HAYES SF, PETER O, AESCHLIMANN A.
Erythema chronicum migrans - a tickborne spirochetosis.
Acta Trop. 1983 Mar;40(1):79-83.

15 CHRISTEN HJ, HANEFELD F, EIFFERT H, THOMSSEN R.
Epidemiology and clinical manifestations of Lyme borreliosis in childhood. A prospective multicentre study with special regard to neuroborreliosis.
Acta Paediatr Suppl. 1993 Feb;386:1-75.

16 CHRISTMANN D, HANSMANN Y, REMY V, LESENS O.
Manifestations neurologiques au cours des infections liées à des micro-organismes transmis par les tiques
Rev Neurol (Paris). 2002 Oct;158(10 Pt 1):993-7.

17 V. Das, G. Offenstadt
Hyponatrémies en réanimation : actualités.
Réanimation.Volume 12, numéro 4, pages 288 - 296 (juin 2003)

18 DEBUE M, GAUTIER P, HACKEL C, VAN ELSEN A, HERZOG A, BIGAIGNON G, BOLLEN A.
Detection of Borrelia burgdorferi in biological samples using the polymerase chain reaction assay.
Res Microbiol. 1991 Jun;142(5):565-72.

19 DECAUX G, PROSPERT F, NAMIAS B, SOUPART A.
Hyperuricemia as a clue for central diabetes insipidus (lack of V1 effect) in the differential diagnosis of polydipsia.
Am J Med. 1997 Nov;103(5):376-82.

20 DEIBENER J, DE CHILLOU C, ANGIOI K, MAALOUF, KAMINSKY P
Cardiomyopathie dilatée et panuvéite bilatérale révélant une maladie de Lyme. Revue générale à propos d'un cas.
Rev Méd Interne 2001 ; 22 : 65-9

21 DRESSLER F, WHALEN JA, REINHARDT BN, STEERE AC.
Western blotting in the serodiagnosis of Lyme disease.
J Infect Dis. 1993 Feb;167(2):392-400

22 FALCONNET P.A., PELLOUX I., RICHALET G., DEFAYE P., CROIZE J.
Intérêt des sérologies de Lyme devant un bloc auriculoventriculaire.
Médecine et maladies infectieuses.Volume 33, numéro 5, pages 266 - 269 (mai 2003)

23 FREIDEL J, HEID E, PEYRON E, TRUCHETET F
Le lymphocytome cutané bénin
Ann. Dermatol. Venereol., 1986, 113, 1301-1309

24 GARIN C, BUJADOUX
Paralysie par les tiques
J.Med Lyon, 1922, 71, 765-767

25 GOODMAN JL, BRADLEY JF, ROSS AE, GOELLNER P, LAGUS A, VITALE B, BERGER BW, LUGER S, JOHNSON RC.
Bloodstream invasion in early Lyme disease: results from a prospective, controlled, blinded study using the polymerase chain reaction.
Am J Med. 1995 Jul;99(1):6-12. Erratum in: Am J Med. 1996 Aug;101(2):239

26 HOUETO J-L, GOUT O.
Manifestations neurologiques des infections.
Traité de Maladies infectieuses, 8-003-A-60, 1999

27 HOVMARK A, ASBRINK E, OLSSON I.
The spirochetal etiology of lymphadenosis benigna cutis solitaria.
Acta Derm Venereol. 1986;66(6):479-84.

28 ICHAI C., THEISSEN A., GIUNTI C.
Hyponatrémies en réanimation.
36-860-A-05, 2002
Traité d'Anesthésie-Réanimation

29 JAULHAC B, CHARY-VALCKENAERE I, SIBILIA J, JAVIER RM, PIEMONT Y, KUNTZ JL, MONTEIL H, POUREL J.
Detection of Borrelia burgdorferi by DNA amplification in synovial tissue samples from patients with Lyme arthritis.
Arthritis Rheum. 1996 May;39(5):736-45.

30 JAUSSAUD R., MAGY N., STRADY A., DUPOND J.L., DEVILLE J.F.
L'encéphalite virale à tiques.
La revue de médecine interne, Volume 22, numéro 6, pages 542 - 548 (juin 2001)

31 KAMINSKY P, GRIGNON Y, DEIBENER J ET AL.
Neuroborrélioseavec cellules pseudo-lymphomateuses dans le liquide céphalo-rachidien.
Rev Neurol, 1998, 154, 170-172

32 KANTOR FS.
Disarming Lyme disease.
Sci Am. 1994 Sep;271(3):34-9.

33 KELLY R.
Cultivation of Borrelia hermsi.
Science. 1971 Jul 30;173(995):443-4.

34 KOHLER J, KASPER J, KERN U, THODEN U, REHSE-KUPPER B.
Borrelia encephalomyelitis.
Lancet. 1986 Jul 5;2(8497):35.

35 KRUGER WH, PULZ M.
Detection of Borrelia burgdorferi in cerebrospinal fluid by the polymerase chain reaction.
J Med Microbiol. 1991 Aug;35(2):98-102.

36 KUIPER H, VAN DAM AP, SPANJAARD L, DE JONGH BM, WIDJOJOKUSUMO A, RAMSELAAR TC, CAIRO I, VOS K, DANKERT J.
Isolation of Borrelia burgdorferi from biopsy specimens taken from healthy-looking skin of patients with Lyme borreliosis.
J Clin Microbiol. 1994 Mar;32(3):715-20.

37 KUNTZER T., BOGOUSSLAVSKY J., PETER O.
Maladie de Lyme et neuroborréliose.
Traité de Neurologie, 17-051-B-40, 1998

38 LEAF A, BARTTER FC, SANTOS RF, WRONG O.
Evidence in man that urinary electrolyte loss induced by pitressin is a function of water retention.
J Clin Invest. 1953 Sep;32(9):868-78.

39 LEBECH AM, HANSEN K.
Detection of Borrelia burgdorferi DNA in urine samples and cerebrospinal fluid samples from patients with early and late Lyme neuroborreliosis by polymerase chain reaction.
J Clin Microbiol. 1992 Jul;30(7):1646-53.

40 LENNHOFF C
Spirochaetes in actiologically obscure disease
Acta. Derm. Venereol., 1948, 28, 295-324

41 LIPSCHUTZ B
Ube eine seltene erythemform (Erythema chronicum migrans)
Arch. Dermatol. Syphilis, 1914, 118, 349-356

42 LOGIGIAN EL, KAPLAN RF, STEERE AC.
Chronic neurologic manifestations of Lyme disease.
N Engl J Med. 1990 Nov 22;323(21):1438-44.

43 MALICK C., MONTANE DE LA ROQUE P., BOILEVIN L., ABOUT I., CAMPISTRON E., DENAT S., GIAUFFRET F., ROCHET N., SICRE C., CLARAC A., BONNET E.
Maladie de Lyme révélée par un amaigrissement pseudonéoplasique.
La revue de médecine interne, Volume 23, numéro 2, pages 206 - 207 (fevrier 2002)

44 MOTER SE, HOFMANN H, WALLICH R, SIMON MM, KRAMER MD.
Detection of Borrelia burgdorferi sensu lato in lesional skin of patients with erythema migrans and acrodermatitis chronica atrophicans by ospA-specific PCR.
J Clin Microbiol. 1994 Dec;32(12):2980-8.

45 NOCTON JJ, BLOOM BJ, RUTLEDGE BJ, PERSING DH, LOGIGIAN EL, SCHMID CH, STEERE AC.
Detection of Borrelia burgdorferi DNA by polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid in Lyme neuroborreliosis.
J Infect Dis. 1996 Sep;174(3):623-7.

46 OSCHMANN P, DORNDORF W, HORNIG C, SCHAFER C, WELLENSIEK HJ, PFLUGHAUPT KW.
Stages and syndromes of neuroborreliosis.
J Neurol. 1998 May;245(5):262-72.

47 PACHNER AR, STEERE AC.
The triad of neurologic manifestations of Lyme disease: meningitis, cranial neuritis, and radiculoneuritis.
Neurology. 1985 Jan;35(1):47-53.

48 POSTIC D.
Diagnostic biologique leptospirose-borreliose de lyme
Paris : Institut Pasteur, c2000

49 POSTIC D.
Rapport annuel d'activité pour l'année 2002 et 2003
Centre National de référence des boorelia
Institut Pasteur – 28, rue du Dr Roux – 75724 Paris Cedex 15

50 RAHN DW, MALAWISTA SE.
Lyme disease: recommendations for diagnosis and treatment.
Ann Intern Med. 1991 Mar 15;114(6):472-81.

51 REZNICK JW, BRAUNSTEIN DB, WALSH RL, SMITH CR, WOLFSON PM, GIERKE LW, GORELKIN L, CHANDLER FW.
Lyme carditis. Electrophysiologic and histopathologic study.
Am J Med. 1986 Nov;81(5):923-7.

52 RIGGS AT, DYSKEN MW, KIM SW, OPSAHL JA.
A review of disorders of water homeostasis in psychiatric patients.
Psychosomatics. 1991 Spring;32(2):133-48. Review.

53 RIJPKEMA S, BRUININK H.
Detection of Borrelia burgdorferi sensu lato by PCR in questing Ixodes ricinus larvae from the Dutch North Sea island of Ameland.
Exp Appl Acarol. 1996 Jul;20(7):381-5.

54 SCHECHTER SL.
Lyme disease associated with optic neuropathy.
Am J Med. 1986 Jul;81(1):143-5.

55 SCHUMACHER H., MAY T.
Manifestations ostéoarticulaires septiques et arthrites réactionnelles.
Traité de Maladies infectieuses, 8-003-A-40, 1998

56 SCHWARTZ WB, BENNETT W, CURELOP S, BARTTER FC.
A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. 1957.
J Am Soc Nephrol. 2001 Dec;12(12):2860-70.

57 SCHWARTZ I, WORMSER GP, SCHWARTZ JJ, COOPER D, WEISSENSEE P, GAZUMYAN A, ZIMMERMANN E, GOLDBERG NS, BITTKER S, CAMPBELL GL, ET AL.
Diagnosis of early Lyme disease by polymerase chain reaction amplification and culture of skin biopsies from erythema migrans lesions.
J Clin Microbiol. 1992 Dec;30(12):3082-8.

58 SIBILIA J., JAULHAC B., LIMBACH F.X.
Les manifestations rhumatologiques de la borréliose de Lyme.
La revue de médecine interne, Volume 23, numéro 4, pages 378-385 (avril 2002)

59 SIGAL LH, TATUM AH.
Lyme disease patients' serum contains IgM antibodies to Borrelia burgdorferi that cross-react with neuronal antigens.
Neurology. 1988 Sep;38(9):1439-42.

60 SOUPART A, DECAUX G.
Therapeutic recommendations for management of severe hyponatremia: current concepts on pathogenesis and prevention of neurologic complications.
Clin Nephrol. 1996 Sep;46(3):149-69.

61 STEERE AC, BARTENHAGEN NH, CRAFT JE, HUTCHINSON GJ, NEWMAN JH, RAHN DW, SIGAL LH, SPIELER PN, STENN KS, MALAWISTA SE.
The early clinical manifestations of Lyme disease.
Ann Intern Med. 1983 Jul;99(1):76-82.

62 STEERE AC, MALAWISTA SE, HARDIN JA et col.
Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis ; the enlarging clinical spectrum.
Ann. Int. Med. 1977 ; 86 ; 685-698

63 STEERE AC, MALAWISTA SE, SNYDMAN DR et col.
Lyme arthritis: an epidemic of oligo-articular arthritis in children and adults in three Connecticut communities.
Arthritis Rheum 1977 ; 20 ; 7 – 17

64 STOENNER HG.
Biology of Borrelia hermsii in Kelly medium.
Appl Microbiol. 1974 Oct;28(4):540-3.

65 TRANCHANT C., WARTER J-M
Atteintes neurologiques au cours des maladies systémiques – Maladie de Lyme
Ed Médecine-Sciences – Flammarion Ch.43 p 248

66 WINKLER AW, CRANKSHAW OF. Chloride depletion in conditions other than Addison's disease.
J Clin Invest 1938 ;17 :1-6

67 WORMSER GP, NOWAKOWSKI J, NADELMAN RB, BITTKER S, COOPER D, PAVIA C.
Improving the yield of blood cultures for patients with early Lyme disease.
J Clin Microbiol. 1998 Jan;36(1):296-8.

RESUME DE LA THESE

Trois observations de patients présentant une meningo-encéphalite de Lyme révélée par une hyponatrémie sont rapportées.

Les examens cliniques et biologiques basées essentiellement sur l'analyse du liquide céphalo-rachidien associé à une étude du profil sérologique permettent d'établir le diagnostic. Il est trouvé chez ces patients, les éléments cliniques et biologiques d'une hyponatrémie en rapport avec un syndrome de sécrétion inapproprié d'hormone anti-diurétique.

Après un rappel clinique et biologique sur la maladie de Lyme, plus particulièrement dans ses formes neurologiques, et sur les hyponatrémies, sont envisagées les relations entre la méningo-encéphalite et la baisse du sodium sérique.

TITRE EN ANGLAIS

Lyme meningo-encephalitis disclosed by hyponatremia. Based on three cases.

THESE : MEDECINE GENERALE – ANNEE 2004

MOTS CLEFS

Maladie de Lyme, neuroborréliose, hyponatrémie, méningo-encéphalite, syndrome de sécrétion inapproprié d'hormone anti-diurétique, Borrelia Burgdorferi

---

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex