

LES MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES DE L'INFECTION A *BORRELIA BURGENDORFERI* (MALADIE DE LYME)

J. L. Pepin(1), E. Bastings(2), M. Lenaerts(2), A. Maertens de Noordhout(3)
J. Schoenen(4), P. J. Delwaide(3)

RESUME

La maladie de Lyme comporte des aspects neurologiques variés. A la faveur d'observations cliniques, ces différentes manifestations sont détaillées. Une mise au point de l'épidémiologie, des méthodes de diagnostic et du traitement antibiotique appliqué dans les formes neurologiques est également envisagée.

Borrelia burgdorferi est un spirochète qui produit un large spectre de manifestations cliniques, évoluant le plus souvent en trois stades, et affectant de nombreux organes. On distingue un stade primaire correspondant à l'infection cutanée (érythème chronique migrant), un stade secondaire cardiaque, neurologique et articulaire débutant quelques semaines après l'inoculation et un stade tertiaire regroupant des atteintes chroniques rhumatismales et neurologiques survenant après des mois ou des années (Steere et coll., 1984). Les complications neurologiques sont fréquentes et estimées à 10 % des cas (Pachner et Steere, 1985). Elles sont variées, de sorte que le diagnostic des infections à *Borrelia burgdorferi* doit s'envisager dans des conditions diverses. Trois cas illustratifs de cette diversité vont être présentés. Après avoir discuté l'épidémiologie et les différents tableaux neurologiques qui sont attribués à la maladie de Lyme, nous rappellerons quelques données concernant le diagnostic et le traitement.

Observation numéro 1. — Une femme de 49 ans dans les antécédents de laquelle on relève une hernie discale lombaire opérée en 1979, consulte en raison d'une cruralgie droite accompagnée de paresthésies de la cuisse et de la jambe du même côté. La symptomatologie s'est installée progressivement en quelques heures trois jours auparavant. La patiente signale également une céphalée holocrânienne pulsatile. La première hypothèse diagnostique, compte tenu des antécédents, est celle d'un conflit disco-radulaire. Cependant, dans les jours qui suivent, une parésie faciale bilatérale s'installe. On ne relève pas d'histoire de piqûre d'insecte récente, mais bien il y a 4 ans. La patiente habite par ailleurs une région boisée.

L'examen clinique montre une parésie du membre inférieur droit constituée par un déficit d'extension du genou, d'extension et de flexion de la cheville. On note une sensibilité diminuée dans ses trois modes au membre inférieur droit dans les dermatomes L3 à S1 et des dysesthésies L1 gauches. Les réflexes tendineux rotulien droit et achilléen gauche sont abolis. Les réflexes cutanés plantaires sont en flexion. L'examen des nerfs crâniens révèle une biparésie faciale de type

(1) Assistant, Chargé de Recherches du FNRS, (2) Assistant, (3) Agrégé, (4) Agrégé, Directeur de Recherches du FNRS, CHR La Citadelle, Service universitaire de Neurologie.

périphérique. Le tableau clinique est donc celui d'une atteinte multiradiculoneuropathique.

L'électromyogramme met en évidence des signes d'atteinte radiculaire subaiguë évolutive en L3, L4, L5 et S1 à droite et des signes neurogènes chroniques S1 gauche en relation avec les antécédents de conflit disco-radiculaire. Il existe des signes d'atteinte des nerfs faciaux prédominant à droite avec des éléments dénotant un bon pronostic de récupération.

La ponction lombaire révèle une nette altération du méningogramme avec 466 GB/mm³, essentiellement des lymphocytes et des lymphocytes réactionnels. La protéinorachie est élevée à 248 mg/dl. La glycorachie est normale.

La biologie sanguine montre une hyperleucocytose isolée sans syndrome inflammatoire. La sérologie *Borrelia burgdorferi* est positive pour les IgM et les IgG dans le plasma et dans le LCR.

Sur cette base, le diagnostic de maladie de Lyme est posé. En raison d'une allergie à la pénicilline, un traitement par tétracyclines (200 mg/jour *per os* pendant 15 jours) est entamé et normalise la symptomatologie au bout de deux semaines.

Observation numéro 2. — Un homme de 63 ans dont les antécédents sont sans particularité est hospitalisé en raison d'une hyperpathie de la face interne du tiers moyen de la cuisse droite. La symptomatologie est présente depuis 4 mois; on relève comme point de départ de la douleur une piqûre d'insecte accompagnée d'un érythème à la face interne de la cuisse. Une exploration radiologique de la hanche et de la colonne lombaire réalisée préalablement à l'hospitalisation s'est avérée négative.

L'examen neurologique montre comme seule anomalie une abolition des réflexes rotuliens et un Lasègue positif à 60° à droite.

L'électromyogramme montre des signes d'atteinte radiculaire L3 et L4 à droite.

La ponction lombaire montre une altération du méningogramme avec 270 GB/mm³, essentiellement des lymphocytes et des lymphocytes réactionnels. La protéinorachie est élevée à 135 mg/dl et la glycorachie est normale. La biologie sanguine ne met pas en évidence de syndrome inflammatoire. La sérologie *Borrelia burgdorferi* est positive pour les IgM et les IgG à la fois dans le sérum et le LCR.

Le diagnostic de maladie de Lyme est posé et l'instauration d'un traitement par voie intraveineuse de ceftriaxone (2 g/jour pendant 14 jours) entraîne en quelques jours la disparition complète des algies crurales.

Observation numéro 3. — Une femme de 22 ans est admise dans le service de neurologie pour myalgies diffuses, faiblesse musculaire diffuse et céphalées. Ses antécédents sont sans particularité à l'exception d'une piqûre d'insecte sur la jambe droite 9 mois auparavant et, pendant quelques jours, un érythème au même site.

A l'examen neurologique, on note une réduction de la force proximale aux membres supérieurs et inférieurs. Une faiblesse musculaire est également présente au niveau des muscles fléchisseurs du cou et de la musculature pharyngée. Les mouvements volontaires aussi bien que la mobilisation passive et la palpation des masses musculaires sont très douloureux. Les réflexes tendineux sont faibles, le réflexe rotulien gauche étant aboli. Les réponses idiomusculaires sont normales. Le reste de l'examen clinique est normal.

L'électromyogramme montre des tracés polyphasiques, abondants et de faible amplitude suggérant un phénomène de myosite.

La ponction lombaire est normale.

La biologie sanguine révèle une augmentation des enzymes musculaires. On ne note pas de syndrome inflammatoire. La sérologie *Borrelia burgdorferi* est négative.

Une biopsie du muscle quadriceps montre une nécrose des fibres musculaires avec un infiltrat macrophagique.

Un diagnostic de polymyosite est considéré et un traitement par corticoïdes est entamé qui fait disparaître les douleurs sans améliorer cependant la force musculaire. Deux semaines plus tard, un syndrome arthritique survient, entreprenant le genou, le coude et la cheville. A ce moment, la sérologie *Borrelia* est positive pour les IgG mais pas les IgM. Un traitement antibiotique par pénicilline G (20 millions d'unités/jour par voie intraveineuse pendant 8 jours) est entamé puis suivi par des tétracyclines *per os* (2 g/jour pendant 10 jours). Quarante-huit heures après le début de l'antibiothérapie, la symptomatologie s'améliore pour disparaître progressivement en six semaines.

Observation numéro 4. — Un enfant de 4 ans développe une parésie faciale gauche de type périphérique quelques semaines après une morsure d'insecte au niveau de l'épaule du même côté. Hormis la parésie faciale, l'examen neurologique est normal. La sérologie *Borrelia burgdorferi* est positive pour les IgM et les IgG dans le sérum. Le diagnostic de maladie de Lyme est ainsi confirmé par l'examen sérologique et un traitement par amoxicilline (40 mg/kg/jour pendant 2 semaines) est entrepris. La parésie s'estompe quelques jours après l'instauration du traitement antibiotique.

DISCUSSION

1. *Epidémiologie.*

La maladie de Lyme est une zoonose qui implique l'existence d'un réservoir animal. La contamination de l'homme se produit par contact avec ce réservoir qui est constitué principalement de rongeurs et de gibier mais aussi par le bétail, les chevaux, les moutons et les chiens. La transmission de *Borrelia burgdorferi* de ce réservoir à l'homme s'effectue via la morsure de tiques : *Ixodes ricinus* en Europe, *Ixodes dammini* aux Etats-Unis. Elle survient essentiellement du printemps à la fin de l'été. En Europe septentrionale et centrale, les tiques sont porteuses de *Borrelia burgdorferi* dans 8 à 40 % des cas (Ackerman et coll., 1984). La notion de piqûre dans l'anamnèse est un élément important du diagnostic puisque 30 à 50 % des patients séropositifs pour la maladie de Lyme se souviennent avoir été mordus par une tique. Il ne s'agit cependant pas d'un élément essentiel car dans les régions d'endémie, les patients séronégatifs signalent autant de piqûres d'insectes que les sujets séropositifs (Lane et coll., 1992). Les infections humaines sont fréquentes; par exemple, en Allemagne, on a recensé 1.106 cas de séroconversion en 19 mois dans les régions d'endémie (Schmidt et coll., 1986). La séroprévalence est de 24 % en Bavière, 25 % en Grande-Bretagne et 21 % aux Pays-Bas. Le risque d'infection clinique manifeste après morsure de tique est toutefois beaucoup plus faible (3,7 % dans les régions américaines d'endémie) (Lane et coll., 1992). L'incidence des infections varie selon les régions (de 5,7 à 24,1 par million d'habitants au Danemark) (Hansen et Lebech, 1992).

La maladie de Lyme débute habituellement par une réaction cutanée locale survenant habituellement à partir du troisième jour après la

contamination; elle constitue 80 % des manifestations cliniques. Il s'agit d'une plaque érythémateuse en forme d'anneau qui s'étend en périphérie en s'éclaircissant en son centre. Une infection disséminée touchant le système nerveux, le cœur, le système lymphatique constitue le deuxième stade de la maladie (30 % des manifestations cliniques) et apparaît des semaines ou des mois après l'infection. Les complications neurologiques tardives et les atteintes rhumatologiques forment le stade III de la maladie (40 à 60 % des infections non traitées). Elles apparaissent des mois ou des années après la contamination.

2. Manifestations neurologiques.

Alors que dans les études américaines les atteintes neurologiques constituent 15 à 20 % des manifestations cliniques de la maladie de Lyme, leur fréquence semble plus élevée en Europe (Dupuis, 1988). Ainsi en Belgique, elles regroupent près de la moitié des cas recensés de maladie de Lyme (Bigaignon et coll., 1989). Les manifestations neurologiques résultent de la migration de *Borrelia burgdorferi* à partir de la peau, via les nerfs périphériques, vers les espaces sous-arachnoïdiens et surviennent dans plus de 90 % des cas au stade secondaire (Dupuis, 1988; Hansen et Lebech, 1992). Ce n'est pas tant le micro-organisme que la réaction immuno-inflammatoire qu'il engendre qui est responsable de ces manifestations. Celles-ci sont variées ainsi que le démontrent les cas cliniques exposés ici. Cependant, on peut les regrouper en quatre entités cliniques distinctes.

— *La méningite lymphocytaire* survient le plus souvent à la phase précoce de dissémination de la maladie. Le syndrome méningé peut être discret avec quelques céphalées, un fébricule et une raideur de nuque modérée. Le liquide céphalorachidien montre une pléiocytose lymphocytaire; des plasmocytes dans le LCR ne sont pas rares. La protéinorachie est discrètement élevée et la glycorachie est normale. Une production intrathécale d'anticorps anti-*Borrelia* est habituellement fréquente (Halperin et Luft, 1989).

— *L'atteinte des nerfs crâniens* est la manifestation la plus commune de la neuroborréliose; la septième paire crânienne est la plus fréquemment atteinte (Halperin et Luft, 1989; Halperin et coll., 1990). L'atteinte est souvent bilatérale même si des semaines voire des mois peuvent séparer les deux épisodes. Il faut donc tenir ces éléments en mémoire en cas de paralysies faciales "à frigore" à répétition, spontanément peu évolutives ou survenant en plein été chez un sujet jeune. En effet, une étude suédoise a permis d'attribuer 20 % des paralysies de Bell à une borréliose (Asbrink et coll., 1985). Le LCR montre le plus souvent une pléiocytose ou une protéinorachie élevée même en l'absence d'évidence clinique de méningite. Il existe presque toujours une synthèse intrathécale d'anticorps anti-*Borrelia*. En présence de ces signes, la thérapeutique parentérale s'impose (Halperin et Luft, 1989).

— *Les atteintes nerveuses périphériques* sont diverses; l'atteinte peut être localisée et douloureuse suggérant une radiculite ou une plexite comme dans l'observation numéro 2; la douleur peut constituer le seul symptôme de la maladie et siège fréquemment dans le dermatome où l'inoculation a eu lieu. Elle peut s'accompagner dans 60 % des cas d'une parésie dans le même territoire radiculaire. Le plus souvent cependant, les atteintes sont étendues et asymétriques suggérant une multineuropathie. L'évolution peut être rapide et mimer un syndrome de Guillain-Barré mais en général le LCR montre une pléiocytose

inhabituelle, une hyperprotéinorachie et une synthèse intrathécale d'anticorps (Dupuis, 1988; Halperin et coll., 1990; Halperin et coll., 1991). L'électromyogramme quant à lui témoigne d'une atteinte axonale et non démyélinisante. Les atteintes de nerfs crâniens peuvent entrer dans le cadre de cette multineuropathie comme dans l'observation numéro 1 (Halperin et coll., 1990).

Une encéphalite ou une encéphalomyélite peuvent survenir au stade secondaire (4,5 % des manifestations neurologiques) et au stade tertiaire (4,3 %). On peut noter des signes de focalisation neurologique, une atteinte de la conscience et des fonctions supérieures ainsi que des signes de souffrance médullaire compatibles avec une myélite transverse. Des études en IRM ont montré dans ces cas des atteintes diffuses de la substance blanche (Belman et coll., 1992) même si le cortex doit également être entrepris vu l'existence de convulsions dans certains cas (Halperin et Luft, 1989; Pachner et coll., 1989; Kohler, 1989; Halperin et coll., 1991). Ici encore, l'analyse du LCR montre une pléiocytose, une hyperprotéinorachie et la synthèse intrathécale d'anticorps.

3. Diagnostic.

En dehors d'une anamnèse et d'un examen clinique évocateur, le diagnostic de la maladie de Lyme est particulièrement problématique. Les spirochètes sont difficiles à isoler dans les cultures ou les biopsies (Duray, 1989). Ce sont essentiellement les dosages sérologiques (en routine, ELISA ou radio-immuno-essai) qui permettront d'approcher le diagnostic. Cependant, le test sérologique indique seulement une exposition préalable à l'agent infectieux, non une infection active. Dans les régions d'endémie, 5 à 25 % d'individus asymptomatiques sont séropositifs pour *Borrelia burgdorferi* (Hanrahan et coll., 1984; Lane et coll., 1992; Feder et coll., 1992). Dès lors, la preuve d'une infection active ne peut être déterminée sur le sérum que par une augmentation du titre des anticorps à deux prélèvements successifs. Le diagnostic d'une infection au niveau du système nerveux central est plus simple. En effet, dans le liquide céphalo-rachidien, il n'existe normalement aucune production locale d'anticorps. En comparant les taux d'anticorps anti-*Borrelia* mesurés dans le sérum et le LCR, on peut déterminer s'il existe une synthèse intrathécale, indiquant une infection active du système nerveux central (Stiernstedt et coll., 1985). Des études récentes tendent cependant à montrer que cette synthèse intrathécale peut persister plusieurs années après un traitement antibiotique sans signes cliniques d'infection active (Hammers-Berggren et coll., 1993).

Plusieurs techniques ont été mises au point pour améliorer le diagnostic mais elles sont encore peu répandues : ainsi, le Western Blot permet une analyse plus détaillée de la réponse immunitaire et pourrait devenir extrêmement utile dans le diagnostic de la maladie de Lyme. Les méthodes de PCR (polymerase chain reaction) sont également appliquées pour détecter des segments spécifiques du DNA de *Borrelia burgdorferi* (Goodman et coll., 1991).

4. Traitement.

Le traitement de la maladie de Lyme se justifie car il raccourcit la durée de la maladie et améliore le pronostic en réduisant le risque des complications nerveuses et articulaires tardives (Finkel et Halperin, 1992). Les séquelles neurologiques dans les cas non traités ou traités tardivement sont évaluées à 5 % alors qu'elles sont constatées dans

Tableau I.
Thérapeutiques usuelles
de la maladie de Lyme.

Agent	Dose quotidienne	Durée
Doxycycline	200 à 300 mg	2 à 3 semaines
Amoxicilline	1,5 à 3 g	2 à 3 semaines
Ceftriaxone	2 g	2 à 4 semaines
Céfotaxime	6 g	2 à 4 semaines
Pénicilline G	20 10 ⁹ unités	2 à 4 semaines

moins de 1 % des cas après traitement précoce (Hansen et Lebech, 1992). La thérapeutique de la maladie de Lyme recourt à trois classes d'antibiotiques : tétracyclines, céphalosporines de troisième génération, pénicilline et dérivés (tableau I). La voie orale est efficace pour les manifestations localisées et les atteintes systémiques modérées. Même si on a rapporté que les tétracyclines pouvaient atteindre des concentrations inhibitrices dans le LCR (Dotevall et Harberg, 1989), la voie parentérale est le plus souvent nécessaire pour les infections du système nerveux central ainsi qu'en cas d'échec du traitement par voie orale.

En ce qui concerne cette dernière voie d'administration, les deux schémas thérapeutiques habituellement utilisés pour les infections du système nerveux central sont : doxycycline, 200 ou 300 mg par jour et amoxicilline associée éventuellement au probénécide 1,5 à 3 g par jour pendant deux à trois semaines (Steere et coll., 1983a; Dotevall et coll., 1988). Même si l'érythromycine est recommandée chez les patients allergiques à la pénicilline, son utilité est extrêmement limitée dans cette infection (Steere et coll., 1983a).

Par voie parentérale, le premier agent utilisé a été la pénicilline : 20 millions d'unités de pénicilline G par jour pendant 2 à 4 semaines (Steere et coll., 1983b). D'autres études suggèrent cependant que les céphalosporines de troisième génération sont plus efficaces (Dattwyler et coll., 1989; Pfister et coll., 1989) : ceftriaxone 2 g par jour ou céfotaxime 6 g par jour pendant 2 à 4 semaines.

La littérature ne contient pas d'accord général quant à la durée optimale du traitement, 2 ou 4 semaines. Puisqu'il n'y a pas d'accord, la solution recommandée (Finkel et Halperin, 1992) est de reconsidérer la situation clinique après deux semaines de traitement; si des signes ou symptômes résiduels persistent, le traitement doit être poursuivi deux semaines encore. On n'observe pas d'avantages à un traitement plus prolongé même si des symptômes persistent; ceux-ci entrent alors dans le cadre d'un syndrome postborréliose (asthénie persistante, troubles de mémoire, état dépressif) généralement amélioré par les antidépresseurs tricycliques (Krupp et coll., 1989).

BIBLIOGRAPHIE

ACKERMAN, R., KABATZKI, J., BOISTER, H., STEERE, A., GRODZICKI, R., HARTUNG, S., RUNNE, U. — Spirochäten Aetiologie der Erythema Chronicum Migrans Krankheit. *Dtsch. med. Wschr.*, 1984, **109**, 92-97.

ASBRINK, E., OLSSON, I., HOVMARK, A., CARLSSON, B. — Tickborne spirochetes as a cause of facial palsy. *Clin. Otolaryng.*, 1985, **10**, 279-284.

BELMAN, A., COYLE, P., ROQUE, C., CANTOS, E. — MRI findings in children infected by *Borrelia burgdorferi*. *Pediat. Neurol.*, 1992, **8**, 428-431.

- BIGAIGNON, G., TOMASI, J., GOUBAU, P., MARTIN, P., PIERARD, D., SINDIC, J., DUPUIS, M., MARCELIS, L., DEGREEF, H., WILLOX, D. — A clinical and sero epidemiological study of 190 Belgian patients suffering from Lyme borreliosis. *Acta. clin. belg.*, 1989, **44**, 174-181.
- BURGDORFER, W., BARBOUR, A., HAYES, S., BENACH, J., GRUNWALDT, E., DAVIS, J. — Lyme disease. A tick-borne spirochetosis? *Science*, 1982, **216**, 1317-1319.
- DATTWYLER, R., HALPERIN, J., VOLKMAN, D., LUFT, B. — Treatment of Lyme borreliosis : randomized comparison of ceftriaxone and penicillin. *Lancet*, 1989, **1**, 1191-1194.
- DOTEVALL, L., ALESTIG, K., HANNER, P., NORKRANS, G., HAGBERG, L. — The use of doxycycline in nervous system *Borrelia Burgdorferi* infections. *Scand. J. infect. Dis.*, 1988, **53**, 574-579.
- DOTEVALL, L., HARBERG, L. — Penetration of doxycycline into cerebrospinal fluid in patients treated for suspected Lyme neuroborreliosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1989, **33**, 1078-1080.
- DUPUIS, M. — Les multiples manifestations neurologiques des infections à *Borrelia Burgdorferi*. *Rev. neurol. (Paris)*, 1988, **144**, 765-775.
- DURAY, P. — Clinical pathologic correlations of Lyme disease. *Rev. Infect. Dis.*, 1989, **6**, 1487-1493.
- FEDER, H., GERBER, M., LUGER, S., RYAN, R. — Persistence of serum antibodies to *Borrelia Burgdorferi* in patients treated for Lyme disease. *Clin. infect. Dis.*, 1992, **15**, 788-793.
- FINKEL, M., HALPERIN, J. — Nervous system Lyme borreliosis-revisited. *Arch. Neurol.*, 1992, **49**, 102-107.
- GOODMAN, J., JURKOVICH, P., KRAMBER, J., JOHNSON, R. — Molecular detection of persistent *Borrelia Burgdorferi* in the urine of patients with active Lyme disease. *Infect. Immun.*, 1991, **59**, 269-278.
- HALPERIN, J., LUFT, B. — Lyme neuroborreliosis : central nervous system manifestations. *Neurology*, 1989, **39**, 753-759.
- HALPERIN, J., LUFT, B., VOLKMAN, D., DATTWYLER, R. — Lyme neuroborreliosis : peripheral nervous system manifestations. *Brain*, 1990, **113**, 1207-1221.
- HALPERIN, J., VOLKMAN, D., WU, P. — Central nervous system abnormalities in Lyme neuroborreliosis. *Neurology*, 1991, **41**, 1571-1582.
- HAMMERS-BERGGREN, S., HANSEN, K., LEBECH, A., KARLSSON, M. — *Borrelia Burgdorferi* specific intrathecal antibody production in neuroborreliosis : a follow-up study. *Neurology*, 1993, **43**, 169-175.
- HANRAHAN, J., BENACH, J., COLEMAN, J., BOSLER, E., MORSE, D., CAMERON, D., EDELMAN, R., KASLOW, R. — Incidence and cumulative frequency of endemic Lyme disease in a community. *J. Infect. Dis.*, 1984, **50**, 489-496.
- HANSEN, K., LEBECH, A. — Neurological manifestations of *Borrelia Burgdorferi* infection in Denmark : an epidemiological survey. *Brain*, 1992, **115**, 399-423.
- KOHLER, J. — Lyme borreliosis : a case of transverse myelitis with syrinx cavity. *Neurology*, 1989, **39**, 1553-1554.
- KRUPP, L., LAROCCA, N., LUFT, B., HALPERIN, J. — Comparison of neurologic and psychologic findings in patients with Lyme disease and chronic fatigue syndrome. *Neurology*, 1989, **39**, 144.
- LANE, R., MANWEILER, S., STUBBS, H., LENNETTE, E., MADIGAN, J., LAVOIE, P. — Risk factors for Lyme disease in a small rural community in northern California. *Amer. J. Epidemiol.*, 1992, **136**, 1358-1368.
- PACHNER, A., DURAY, P., STEERE, A. — Central nervous system manifestations of Lyme disease. *Arch. Neurol.*, 1989, **46**, 790-795.
- PACHNER, A., STEERE, A. — The triad of neurologic manifestations of Lyme disease : meningitis, cranial neuritis and radiculoneuritis. *Neurology*, 1985, **35**, 47-53.
- PFISTER, H., PREAC, M., WILSKE, B., EINHAUP, K. — Cefotaxime vs penicillin G for acute neurologic manifestations in Lyme borreliosis : a prospective randomized study. *Arch. Neurol.*, 1989, **46**, 1190-1194.
- SCHMIDT, R., KABATZKI, J., HARTUNG, S., ACKERMAN, R. — Erythema chronicum migrans disease in the Federal Republic of Germany. *Zbl. Bakt. I.*, 1986, **263**, 435-441.

STEERE, A., MALAVISTA, S., SNYDMAN, D., SHOPE, R., ANDIMAN, W., ROSS, M., STEELE, F. — Lyme arthritis. An epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. *Arthr. Rheum.*, 1977, **20**, 7-17.

STEERE, A., HUTCHINSON, G., RAHN, D., SIGAL, L., CRAFT, J., DESANNA, E., MALAWISTA, S. — Treatment of the early manifestations of Lyme disease. *Ann. intern. Med.*, 1983a, **99**, 22-26.

STEERE, A., PACHNER, A., MALAWISTA, S. — Neurologic abnormalities of Lyme disease : successful treatment with high-dose IV penicillin. *Ann. intern. Med.*, 1983b, **99**, 767-772.

STEERE, A., MALAVISTA, S., BARTENHAGEN, N., SPIELER, P., NEWMAN, J., RAHN, D., HUTCHINSON, G., GREEN, J., SNYDMAN, D., TAYLOR, E. — The clinical spectrum and treatment of Lyme disease. *Yale J. Biol. Med.*, 1984, **57**, 453-461.

STIERNSTEDT, G., GRANSTROM, M., HEDERSTEDT, B., SKOLDENBERG, B. — Diagnosis of spirochetal meningitis by enzyme-linked immunosorbent assay and indirect immunofluorescence assay in serum and cerebrospinal fluid. *J. clin. Microbiol.*, 1985, **21**, 819-825.