

■ Revues générales

Maladie de Lyme : connaître les formes atypiques ?

RÉSUMÉ : La maladie de Lyme est une zoonose, transmise à l'homme au cours d'une morsure de tique, infectée par des bactéries du genre *Borrelia*. Elle touche environ 54 000 personnes/an en France. Sa présentation clinique peut s'avérer extrêmement polymorphe et aspécifique, d'où la difficulté parfois pour le clinicien d'établir le diagnostic. L'apport de la biologie n'est que partiellement contributif puisque cette dernière peut être négative à la phase précoce et les anticorps peuvent persister plusieurs mois voire années. Le diagnostic repose donc sur un faisceau d'arguments anamnestiques, cliniques et biologiques.

Il reste toutefois difficile de l'évoquer parfois, notamment chez l'enfant, devant des signes plus atypiques méconnus des cliniciens. L'enjeu est pourtant majeur puisque la mise en route d'un traitement antibiotique adapté, permet dans la majorité des cas, une guérison ou une amélioration de la symptomatologie.



A. GARRAFFO
Hôpital Robert Debré,
Équipe opérationnelle d'infectiologie,
PARIS.

La maladie de Lyme (ML) est une zoonose, transmise à l'homme au cours d'une piqûre de tique, infectée par des bactéries du genre *Borrelia* (*Borrelia burgdorferi* sensu lato). Son incidence en France était d'environ 54 000 cas en 2016, avec une nette prédominance estivale et une disparité géographique importante [1]. La maladie est classiquement décrite selon trois phases : une phase précoce localisée, quelques jours ou quelques semaines après la morsure de tique ; une phase précoce disséminée et une phase tardive pouvant survenir plusieurs mois ou années après le début de l'infection. Ces différentes phases peuvent se succéder ou se chevaucher, mais la progression de la maladie d'une phase à une autre n'est pas systématique.

Hormis l'érythème chronique migrant (ECM), lésion pathognomonique de la ML en phase primaire, les autres manifestations cliniques potentielles de cette pathologie sont extrêmement polymorphes et aspécifiques, d'où la difficulté parfois pour le clinicien d'établir le diagnostic. L'apport de la biologie n'est que

partiellement contributif puisque cette dernière peut être négative à la phase précoce et les anticorps peuvent persister plusieurs mois voire années [2].

La principale difficulté demeure donc d'évoquer la ML devant des signes cliniques plus atypiques, souvent rapportés de manière sporadique dans des cas cliniques. Le diagnostic se fait alors bien souvent par élimination, après plusieurs semaines ou mois à la recherche négative d'une autre étiologie plus probable, laissant longuement le patient dans une errance diagnostique et thérapeutique. L'objectif de cette revue est ainsi de présenter différentes formes atypiques de ML afin d'aider le clinicien à évoquer cette étiologie.

■ Atteintes cutanées atypiques

Les manifestations cutanées classiques de la ML diffèrent selon le stade de la maladie : l'ECM pour la phase précoce localisée, le lymphocytome borrélien pour la phase précoce disséminée et

Revue générale

enfin l'acrodermite chronique atrophique (ACA) pour la phase tardive. Au-delà de ces atteintes, de nombreuses autres manifestations cutanées moins connues peuvent se voir, en lien direct avec la ML, bien que parfois à la frontière avec d'autres pathologies dermatologiques [3]. Cette disparité est également géographique puisque les observations d'ECM aux États-Unis diffèrent souvent de celles observées en Europe, les espèces de *Borrelia* majoritairement en cause de part et d'autre de l'Atlantique n'étant pas les mêmes (*B. burgdorferi* sensu stricto en Amérique du nord, *B. afzelii* ou *B. garinii* en Europe) [4].

1. Erythème chronique migrant

La lésion typique de l'ECM est une lésion maculo-papuleuse érythémateuse, centrée par la piqure de tique, s'étendant de manière annulaire et centrifuge avec un éclaircissement central progressif (fig. 1A). Ce signe clinique pathognomonique permet à lui seul d'affirmer le diagnostic de ML, sans nécessité de confirmation sérologique. Il serait présent chez près de 70 % des patients et jusqu'à 90 % des enfants selon certaines séries [5]. Sa reconnaissance est importante pour la mise en place d'une antibiothérapie précoce et limiter ainsi l'évolution vers les autres phases de la maladie. Cette lésion primaire peut également prendre de nombreux autres aspects, pouvant piéger le clinicien.

>>> ECM vésiculeux (fig. 1B)

Plusieurs études détaillant des ECM de patients atteints de ML, ont mis en évidence que 7 à 8 % des patients avaient des vésicules et/ou des bulles centrales contenant un liquide clair, trouble ou hémorragique [6,7]. Ces différentes observations décrivent de manière univoque des vésicules se situant au centre de l'érythème, soulevant l'hypothèse d'une réaction directe à la morsure de tique. Cette théorie est également soutenue par l'absence de vésiculation chez les patients atteints d'ECM multiple,

dont les lésions se situent à distance du site d'inoculation. Cet aspect atypique est souvent source d'erreur diagnostique, l'ECM vésiculeux étant souvent confondu avec un zona, un eczéma de contact, un impétigo bulleux, une cellulite ou une réaction à une morsure d'arthropodes [6,8].

>>> ECM homogène

Plus fréquent mais pour autant non typique, l'ECM peut se présenter sous forme de plaque érythémateuse uniforme, sans éclaircissement central. Cet aspect, beaucoup plus fréquemment observé aux États-Unis qu'en Europe (59 % des patients dans l'étude de Smith), persiste tout au long de l'évolution de la phase primaire [6]. C'est essentiellement l'anamnèse d'une morsure de tique ou d'un séjour en zone d'endémie

qui peut orienter vers la ML. Parfois, le siège de la morsure de tique, au centre de l'érythème, peut être visible et aider également à porter le diagnostic.

>>> ECM à centre nécrotique, ulcéré ou bleuté (fig. 1C)

La description d'ECM à centre nécrotique ou ulcéré reste rare, rapportée au sein de cas cliniques isolés dans la littérature. Il peut s'agir d'une évolution défavorable d'un ECM bulleux, s'ulcérant secondairement, ou d'une réaction locale excessive à la morsure de tique. La douleur, inconstante, accompagne parfois l'éruption [8,9].

>>> Multiples (fig. 1D)

L'ECM multiple est observé chez 4 à plus de 40 % des patients selon les séries, net-



Fig. 1 : Différentes présentations cliniques de l'érythème chronique migrant. **A :** ECM classique au niveau de l'aisselle (photo E. Bourrat). **B :** ECM vésiculeux du creux poplité (Mazori et al.). **C :** ECM nécrotique (Wetter et al.). **D :** ECM multiple (photo E. Bourrat).

tement plus fréquemment en Amérique du nord qu'en Europe. Le nombre total de lésions par patient, varie de 2 à 70 avec des moyennes autour de 3 à 5 lésions [6,10].

Il apparaît quelques jours à quelques semaines après la lésion initiale d'ECM, résultant d'une dissémination hémato-gène des spirochètes, s'intégrant ainsi aux atteintes de phase précoce disséminée. Ces lésions secondaires siègent généralement à distance du site de morsure de tique, sont plus annulaires et de plus petite taille. Les patients présentant des ECM multiples ont classiquement des signes généraux plus marqués et près de 2/3 d'entre eux ont des manifestations extra-cutanées. Arñez *et al.* ont étudié de manière prospective les caractéristiques d'ECM de 533 enfants européens sur 5 ans. 41 % des enfants ont présenté un ECM multiple, principalement aux niveaux des membres. Il s'agissait majoritairement de garçons, sensiblement plus jeunes que les enfants présentant un ECM solitaire, avec un âge médian de 4,5 ans. La bactérie a été identifiée *via* des hémocultures dans 12 % des cas [11].

2. Lymphocytomes borréliens

Le lymphocytome borrélien (LB) est un processus lymphoprolifératif localisé bénin à cellules B, en réponse aux antigènes de *Borrelia*, qui survient quelques semaines ou mois après la morsure de tique. Il concerne 2 à 5 % des patients atteints de ML.

Ainsi, l'atteinte la plus caractéristique chez l'enfant est un nodule rouge-violacé, siégeant majoritairement au niveau du lobe de l'oreille (88 % dans cas dans l'étude de Arñez). D'autres localisations plus atypiques en pédiatrie sont rapportées, telles que le lymphocytome de l'aréole (**fig. 2**) le nez, le scrotum, l'aiselle ou la nuque. Le diagnostic est clinique mais le recours à l'histologie est presque systématique pour éliminer un lymphome, dont la présentation peut être similaire, surtout si la localisation est atypique [12,13].



Fig. 2 : Lymphocytome borrélien aéroilaire chez un enfant de 5 ans.

Atteintes neurologiques atypiques

En Europe, environ 15 % des patients atteints de borréliose de Lyme présentent une atteinte neurologique, avec un tableau de méningoradiculite chez près de 80 % d'entre eux [14]. Chez l'enfant, la paralysie du nerf facial est la principale manifestation de neuroborréliose. Les atteintes neurologiques de la ML peuvent toutefois prendre d'autres aspects, pouvant piéger le clinicien.

1. Accidents vasculaires cérébraux (AVC)

Peu connues des praticiens, les atteintes vasculaires cérébrales sont une des complications rares de la maladie de Lyme (estimées à 0,3 % de tous les cas en zone endémique), notamment chez des enfants et jeunes adultes de moins de 30 ans. Si l'hypothèse d'une incidence plus importante chez les sujets jeunes a été avancée par certains auteurs, il est fort probable que cela soit plutôt en lien avec des explorations étiologiques plus poussées chez les jeunes victimes d'AVC. Les atteintes vasculaires cérébrales dues à la ML se présentent principalement sous forme d'accidents ischémiques, mais peuvent également être hémorragiques (hémorragies sous arachnoïdienne ou intracérébrale). Elles sont liées à une vascularite inflammatoire obstructive,

touchant aussi bien les petits que les gros vaisseaux, conséquence de l'infiltrat lymphocytaire vasculaire et périvasculaire causé par les spirochètes.

Les signes cliniques sont polymorphes : hémiparésie, aphasie brutale, céphalée aiguë, confusion... L'AVC est parfois précédé par d'autres symptômes de neuroborréliose (méningoradiculite par exemple) ou par des signes cliniques aspécifique persistants (céphalées récurrentes, asthénie, vomissements, douleur dorsale...). La notion de morsure de tique ou d'ECM antérieurs n'est pas souvent retrouvée [15,16].

Dans la majorité des cas, lorsque le diagnostic est posé, un traitement adapté par antibiotique (classiquement par ceftriaxone) permet une régression partielle ou complète des signes neurologiques et l'absence de récurrence ; l'absence de traitement pouvant conduire à des épisodes récurrents d'ischémie cérébrale à l'origine d'infarctus cérébraux multiples [16].

2. Hypertension intracrânienne (HTIC)

Décrite au sein de petites séries dans la littérature, l'HTIC peut être un mode de présentation de la neuroborréliose de Lyme. La pathogénie est mal connue, possiblement en lien avec un trouble de résorption du LCR du fait de l'inflammation générée par l'infection. Elle se manifeste principalement chez l'enfant par des céphalées persistantes prédominantes le matin, des vomissements ou des troubles visuels tels que la diplopie. La réalisation du fond d'œil est impérative à la recherche d'un œdème papillaire. De même, la réalisation d'une imagerie cérébrale est indispensable, afin d'éliminer les diagnostics différentiels [17].

3. Atteinte ophtalmologique

Plus rare que la paralysie faciale, une atteinte des nerfs oculomoteurs dans le cadre d'une neuroborréliose de

■ Revues générales

POINTS FORTS

- En dehors de son aspect typique, l'érythème chronique migrant peut se manifester sous forme vésiculeuse, nécrotique, homogène ou multiple.
- Le recours à l'histologie est presque systématique dans un lymphocytome borrélien de localisation atypique, pour éliminer un lymphome, dont la présentation peut être similaire.
- La maladie de Lyme fait partie des étiologies à rechercher devant un AVC ou une HTIC de l'enfant.
- Devant une atteinte aigue de l'oculomotricité chez l'enfant, il faut penser à rechercher une borréliose de Lyme.
- Chez l'enfant, troubles du comportement inhabituels et irritabilité peuvent être révélateurs d'une maladie de Lyme.

Lyme est également décrite chez l'enfant. Elle se manifeste par l'apparition d'un nystagmus, d'une diplopie, un ptosis ou parfois même par un torticolis compensatoire sur des limitations du champ visuel par atteinte du VI ou du III. Exceptionnellement, une pupille d'Adie (mydriase unilatérale persistante) peut également être observée [18,19]. L'atteinte oculomotrice est fréquemment associée à une fatigue ou des maux de tête. Le diagnostic est généralement confirmé par la présence d'une pléiocytose et d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines anti *Borrelia sp.* dans le LCR. L'imagerie cérébrale, lorsqu'elle est réalisée, est classiquement normale. Dans la grande majorité des cas, le tableau est résolutif sous antibiothérapie adaptée (céphalosporines de 3^e génération ou doxycycline). Toutefois, l'atteinte pouvant être discrète, le retard diagnostic et donc la mise en route plus tardive du traitement est plus à risque de séquelles et de persistance du trouble oculomoteur.

4. Troubles neuropsychiatriques

Il existe peu de séries sur les atteintes neuropsychiatriques de la maladie de Lyme. Très récemment, l'équipe de Oczko-Grzesik a mis en évidence que

les patients atteints de neuroborréliose (tous âges confondus) avaient significativement plus de déficits cognitifs et souffraient sensiblement plus de dépression que les patients ayant une simple arthrite de Lyme. Si dans cette étude, le diagnostic de ML était connu au préalable, les atteintes psychiatriques peuvent être inaugurales et donc être au premier plan de la symptomatologie [20]. Ainsi, de nombreux rapports de cas décrivent des patients présentant des troubles psychotiques (schizophréniques ou paranoïaques), des hallucinations, des attaques de panique, des phases d'agitation aigue avec violence ou encore des troubles de l'humeur maniaco-dépresseurs. Chez l'enfant, troubles du comportement inhabituels et irritabilité sont plus fréquemment décrits. Les explorations réalisées chez ses patients ont mis en évidence soit une sérologie de Lyme positive isolée, soit une pléiocytose du LCR avec synthèse intrathécale de *Borrelia*. Les IRM cérébrales, parfois normales, pouvaient retrouver des lésions de la substance blanche ou des noyaux gris centraux [20].

Devant un trouble neurologique de cause inconnue, il est donc important, notamment chez l'enfant et en zone d'endémie, de rechercher la ML, la mise en route

d'un traitement antibiotique adapté permettant une évolution favorable dans la majorité des cas.

■ Anévrismes

Complication rare mais potentiellement gravissime, plusieurs cas de la littérature évoquent un lien entre ML et anévrismes artériels : cérébraux, aortiques ou coronaires. Différents mécanismes sont évoqués par les auteurs, tels qu'une artérite déformant la paroi, résultante de la pénétration du pathogène dans la paroi vasculaire (sur le modèle des tréponèmes syphilitiques) ; ou encore une réaction d'auto-immunité contre les protéines de la paroi des vaisseaux, dont les épitopes seraient proches de ceux de *Borrelia burgdorferi* [22-24].

■ Conclusion

Le polymorphisme clinique de la maladie de la Lyme en fait toute la difficulté diagnostique. Il faut donc savoir l'évoquer, notamment dans des situations plus atypiques telles que celles décrites dans cette revue et ce d'autant plus que certaines atteintes, y compris les plus sévères, peuvent s'améliorer voire régresser sous antibiothérapie ciblée.

Pour autant, il ne faut conclure trop rapidement à l'imputabilité directe de la ML devant la seule positivité de la sérologie. La notion d'exposition à des piqûres de tique en zone d'endémie, associée à des tableaux cliniques compatibles, reste essentielle au diagnostic.

BIBLIOGRAPHIE

1. Réseau Sentinelles > France > Surveillance continue [Internet]. [cited 2017 May 10]. Available from: <https://websenti.u707.jussieu.fr/senti-web/?page=maladies&mal=18>
2. HCSP. Borréliose de Lyme. Rapport du groupe de travail. 2014.

3. GODAR DA, LANIOSZ V, WETTER DA. Lyme disease update for the general dermatologist. *Am J Clin Dermatol*, 2015;16:5-18.
4. HENGGE UR, TANNAPFEL A, TYRING SK *et al.* Lyme borreliosis. *Lancet Infect Dis*, 2003;3:489-500.
5. BHATE C, SCHWARTZ RA. Lyme disease: Part I. Advances and perspectives. *J Am Acad Dermatol*, 2011;64:619-636; quiz 637-638.
6. SMITH RP, SCHOEN RT, RAHN DW *et al.* Clinical characteristics and treatment outcome of early Lyme disease in patients with microbiologically confirmed erythema migrans. *Ann Intern Med*, 2002;136:421-428.
7. MAZORI DR, ORME CM, MIR A *et al.* Vesicular erythema migrans: an atypical and easily misdiagnosed form of Lyme disease. *Dermatol Online J*, 2015;21.
8. PAUL S, SONG PI, OGBECHIE OA *et al.* Vesiculobullous and hemorrhagic erythema migrans: uncommon variants of a common disease. *Int J Dermatol*, 2016;55:79-82.
9. WETTER DA, RUFF CA. Erythema migrans in Lyme disease. *CMAJ Can Med Assoc J*, 2011;183:1281.
10. ERIKSSON P, SCHRÖDER MT, NIIRANEN K *et al.* The many faces of solitary and multiple erythema migrans. *Acta Derm Venereol*, 2013;93:693-700.
11. ARNEŽ M, PLETESKI-RIGLER D, LUZNIK-BUFON T *et al.* Solitary and multiple erythema migrans in children: comparison of demographic, clinical and laboratory findings. *Infection*, 2003;31:404-409.
12. ARNEŽ M, RUŽIĆ-SABLJIĆ E. *Borrelial* Lymphocytoma in Children. *Pediatr Infect Dis J*, 2015;34:1319-1322.
13. VAN NIEUWENHOVE E, TOELEN J, CASTEELS K. A Swollen, Red Areola in a Young Boy. *JAMA Pediatr*, 2016;170:289-290.
14. SPILF. 16ème conférence de consensus : Borréliose de Lyme. Démarches diagnostiques, thérapeutiques et préventives [Internet]. 2006 [cited 2017 Nov 27]. Available from: http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/2006-lyme-long_2_.pdf
15. BACK T, GRÜNIG S, WINTER Y *et al.* Neuroborreliosis-associated cerebral vasculitis: long-term outcome and health-related quality of life. *J Neurol*, 2013;260:1569-1575.
16. TOPAKIAN R, STIEGLBAUER K, NUSSBAUMER K *et al.* Cerebral vasculitis and stroke in Lyme neuroborreliosis. Two case reports and review of current knowledge. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*, 2008;26:455-461.
17. RAMGOPAL S, OBEID R, ZUCCOLI G *et al.* Lyme disease-related intracranial hypertension in children: clinical and imaging findings. *J Neurol*, 2016;263:500-507.
18. CORRELL MH, DATTA N, ARVIDSSON HSS *et al.* Lyme neuroborreliosis: a treatable cause of acute ocular motor disturbances in children. *Br J Ophthalmol*, 2015;99:1401-1404.
19. STRICKER RB, WINGER EE. Holmes-Adie syndrome and Lyme disease. *Lancet Lond Engl*, 2001;357:805.
20. OCZKO-GRZESIK B, KĘPA L, PUŚCZ-MATLIŃSKA M *et al.* Estimation of cognitive and affective disorders occurrence in patients with Lyme borreliosis. *Ann Agric Environ Med AAEM*, 2017;24:33-38.
21. KOSTER MP, GARRO A. Unraveling Diagnostic Uncertainty Surrounding Lyme Disease in Children with Neuropsychiatric Illness. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 2018;27:27-36.
22. KORTELA E, HYTÖNEN J, NUMMINEN J *et al.* Cerebral vasculitis and intracranial multiple aneurysms in a child with Lyme neuroborreliosis. *JMM Case Rep*, 2017;4:e005090.
23. CUISSET T, HAMILOS M, VANDERHEYDEN M. Coronary aneurysm in Lyme Disease: treatment by covered stent. *Int J Cardiol*, 2008;128:72-73.
24. HINTERSEHER I, GÄBEL G, CORVINUS F *et al.* Presence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato antibodies in the serum of patients with abdominal aortic aneurysms. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*, 2012;31:781-789.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.