

I Revues générales

Maladie de Lyme : ce que le dermatologue doit savoir

RÉSUMÉ : La maladie de Lyme est une maladie infectieuse systémique due à un spirochète du genre *Borrelia*, transmis par une piqûre de tique. Elle peut être contractée sur tout le territoire métropolitain au contact de la végétation.

Il s'agit d'une pathologie non rare, dont l'incidence dépasse 40 000 nouveaux cas par an en France et pour laquelle les manifestations cutanées sont souvent au premier plan. Le diagnostic est avant tout clinique, la sérologie n'ayant d'intérêt qu'aux stades disséminés de la maladie.

Le traitement de ces manifestations cutanées repose sur une antibiothérapie dont la durée dépend du stade de la maladie, allant de 14 à 28 jours, et la doxycycline à la posologie de 200 mg/j est efficace à tous les stades. Des données scientifiques récentes confirment que le pronostic de ces manifestations cutanées après traitement est généralement très bon.



C. LENORMAND
Service de Dermatologie,
Hôpitaux Universitaires de STRASBOURG.

La maladie de Lyme est la plus fréquente des maladies infectieuses transmises par un vecteur dans l'hémisphère Nord. La bactérie responsable est un spirochète flagellé du genre *Borrelia*, dont le vecteur est une tique dure, *Ixodes ricinus* en Europe de l'Ouest. Il s'agit d'une maladie infectieuse systémique, qui se manifeste en premier lieu par des lésions cutanées – en particulier en Europe – mais qui peut aussi avoir des expressions neurologiques, articulaires, cardiaques et ophtalmologiques potentiellement invalidantes [1]. Ces manifestations extra-cutanées, notamment neurologiques et cardiaques, devront toujours être dépistées par l'interrogatoire et l'examen clinique. De manière importante, seuls les signes cutanés sont spécifiques, le dermatologue a donc un rôle important à jouer dans la prise en charge de la maladie de Lyme.

Épidémiologie : une maladie non rare en France

Cinq espèces de *Borrelia* sont reconnues pathogènes pour l'homme en Europe :

B. afzelii, *B. burgdorferi sensu stricto* (seule présente aux États-Unis), *B. garinii*, *B. bavariensis* et *B. spielmanii*. Le réservoir de ces bactéries est constitué de petits rongeurs et oiseaux, sur lesquels les larves et nymphes d'*Ixodes* font leurs repas sanguins. La maladie est avant tout transmise par les nymphes (**fig. 1**) car les femelles adultes, qui se nourrissent sur de grands mammifères, sont plus fréquemment détectées et retirées en raison de leur taille.

L'exposition aux tiques *Ixodes* a lieu durant les mois de mai à septembre, lors d'activités en extérieur, non seulement



Fig. 1 : Tiques *Ixodes ricinus*. À gauche : femelle adulte ; à droite : nymphe (© Dr Nathalie Boulanger, CNR des *Borrelia*, Strasbourg).

en forêt et prairies mais aussi dans des parcs urbains ou jardins d'habitation. L'ensemble du territoire français métropolitain est concerné, les zones les plus endémiques étant le nord-est et le centre de la France. Le taux d'infestation des tiques par *Borrelia* varie selon les endroits avec une moyenne européenne de 12 %, mais il peut atteindre 25 % dans certaines vallées vosgiennes de forte endémie.

La piqûre d'*Ixodes* est indolore et doit durer plusieurs jours pour que la tique complète son repas sanguin, au cours duquel elle injecte de la salive puis aspire le sang de son hôte de manière cyclique. Le risque de transmission de *Borrelia* ne devient réel qu'après un certain temps d'attachement de la tique, qui est d'au moins 6 à 24 heures puisque, pour migrer de l'intestin de la tique où elle réside dans les glandes salivaires pour être ensuite injectée dans la peau, *Borrelia* doit modifier certaines de ses protéines de surface au cours de phénomènes finement régulés [2].

Une étude récente a montré qu'en cas de piqûre par une tique infectée, moins de 10 % des patients développaient les premières manifestations de la maladie dans les 2 mois suivants [3]. Selon une extrapolation réalisée à partir des données de veille épidémiologique du Réseau Sentinelles (médecins généralistes et pédiatres), le taux d'incidence de la maladie a pu être estimé à 69 cas pour 100 000 habitants (IC 95 % : 58-80) en 2017, correspondant à une incidence annuelle de 44 679 cas (IC 95 % : 37 540-51 818). Ces chiffres sont en augmentation ces dernières années. De manière intéressante, 97 % des cas notifiés en 2017 étaient des formes cutanées de la maladie, illustrant à quel point les signes cutanés sont au premier plan [4].

Manifestations cutanées : des tableaux à bien connaître

La piqûre de tique occasionne fréquemment une réaction au point de piqûre

qui ne doit pas être prise à tort pour une borréliose de Lyme débutante. Il s'agit le plus souvent d'une papule ou d'une plaque prurigineuse, parfois purpurique ou bulleuse, voire nécrotique, qui aura tendance à régresser en quelques jours. Attention : la présence d'une zone de nécrose au point de piqûre doit toujours faire évoquer la présence potentielle d'autres pathogènes transmis par les tiques, principalement *Francisella* (tularémie, généralement accompagnée d'une adénite satellite et d'un syndrome pseudo-grippal) et certaines *Rickettsia* (fièvre boutonneuse méditerranéenne, *Tick-borne lymphadenopathy*/TIBOLA).

1. L'érythème migrant

L'érythème migrant (EM), qui correspond à la phase précoce localisée de la maladie, débute typiquement vers le 7^e jour suivant la piqûre et peut évoluer pour une durée prolongée pouvant dépasser 1 an, avant de disparaître spontanément. Il s'agit d'une macule plus ou moins ovalaire, dont la couleur va du rose pâle discret à un érythème rouge vif, et dont la caractéristique majeure est de s'étendre de manière centrifuge de plusieurs millimètres par jour. Cet érythème peut fluctuer en intensité au cours du temps selon la position ou la température ambiante. Un aspect de



Fig. 2 : Macule érythémateuse annulaire sur la cuisse, point de piqûre encore visible au centre. Érythème migrant simple.



Fig. 3 : Macule érythémateuse homogène sur la cuisse. Érythème migrant simple.

guérison centrale est fréquent, donnant son caractère typiquement annulaire à la lésion (**fig. 2**), mais l'EM peut aussi se présenter comme une tache érythémateuse homogène (**fig. 3**). Il siège typiquement autour des grands plis ou des limites des vêtements (creux poplités, cheville, pli du coude, creux axillaire et ceinture) chez l'adulte, tandis que le point de piqûre est plus fréquemment l'oreille ou le cou chez l'enfant.

L'EM est généralement asymptomatique, mais peut parfois s'accompagner de prurit ou de sensations d'engourdissement. Un syndrome pseudo-grippal (asthénie, nausées, céphalées, fièvre < 38,5°, arthromyalgies) est présent chez 20 à 30 % des patients [5] et ne doit pas être confondu avec d'authentiques manifestations cliniques d'une infection disséminée, qui sont beaucoup plus rares. Celles-ci devront néanmoins être recherchées au moindre doute par un examen clinique attentif afin de ne pas négliger notamment une atteinte neurologique (méningite subaiguë, atteinte des paires crâniennes) dont la présence modifierait l'attitude thérapeutique.

Le diagnostic de l'EM est clinique puisque la sérologie *Borrelia* est encore négative dans la moitié des cas à ce stade (50 %) et n'a donc aucun intérêt [6]. Une biopsie cutanée peut être réalisée en cas de doute pour écarter des diagnostics différentiels, l'aspect de l'EM étant assez peu spécifique histologiquement (infiltrat lymphohistiocytaire périvasculaire superficiel et profond, avec parfois présence de plasmocytes qui seront

Revue générale

particulièrement évocateurs du diagnostic lorsqu'ils sont observés en position périnerveuse). La mise en évidence de la bactérie par culture ou PCR n'a pas une sensibilité satisfaisante (50 % des cas environ) et n'est réalisée que dans certains laboratoires spécialisés (au Centre national de référence des *Borrelia* de Strasbourg par exemple).

2. L'érythème migrant multiple

Il s'agit d'une manifestation réputée rare en Europe, plus fréquente aux États-Unis, et qui s'observe plus souvent chez les enfants. L'érythème migrant multiple (EMM) correspond à la phase précoce disséminée de l'infection. De multiples macules érythémateuses apparaissent typiquement dans les jours à semaines après la survenue d'un EM simple non traité, à distance de celui-ci et donc du point de piqûre, avec une tendance moins franche à la migration (**fig. 4**). Des signes généraux sont plus souvent présents et parfois plus marqués, mais là aussi la sérologie *Borrelia* est fréquemment encore négative, le diagnostic restant avant tout clinique.



Fig. 4 : Trois macules érythémateuses homogènes ovalaires sur la hanche. Érythème migrant multiple.

3. Le lymphocytome borrélien

Le lymphocytome borrélien (LB) est lui aussi plus fréquent chez l'enfant que chez l'adulte mais il ne se rencontre qu'en Europe et correspond, comme l'EMM, à la phase précoce disséminée de la maladie, apparaissant dans les semaines à mois suivant la piqûre. Il s'agit d'une plaque ou d'un nodule solitaire, de consistance ferme sans altération de la



Fig. 5 : Plaque érythémateuse discrètement infiltrée du lobule de l'oreille s'étendant sur l'anthélix chez un enfant. Lymphocytome borrélien.

surface cutanée, généralement indolent ou rarement prurigineux, de couleur rose à rouge-brun ou violine, de taille variable. La localisation fait souvent évoquer d'emblée le diagnostic lorsque la lésion siège sur le lobule de l'oreille chez l'enfant ou l'aréole mammaire chez l'adulte, mais le LB peut aussi se rencontrer sur le visage, le tronc ou le scrotum, beaucoup plus rarement sur un membre (**fig. 5**). Une adénopathie satellite est parfois présente, notamment chez l'enfant.

En l'absence de traitement, l'évolution du LB est prolongée, avec une régression spontanée possible. La sérologie *Borrelia* est généralement positive à ce stade, mais d'authentiques cas séro-négatifs et positifs en culture ont été rapportés [7]. La biopsie cutanée est importante pour le diagnostic différentiel. Elle montre typiquement un infiltrat lymphoïde dense d'allure réactionnelle à prédominance de lymphocytes B. L'aspect peut rarement mimer un lymphome B cutané primitif généralement de type centro-folliculaire ou de la zone marginale, et risque de conduire à des traitements lourds inadaptés [8]. Une sérologie *Borrelia* doit donc toujours être demandée dans le bilan d'un infiltrat lymphocytaire du derme se manifestant comme une lésion solitaire, et un traitement d'épreuve anti-*Borrelia* doit être proposé au moindre doute.

4. L'acrodermatite chronique atrophiante

Aussi connue sous le nom de maladie de Pick-Herxheimer, l'acrodermatite chronique atrophiante (ACA) correspond à la phase tardive chronique de la maladie, qui peut apparaître quelques mois voire plusieurs années après la piqûre de tique infectante. Tout comme le LB, elle est l'apanage des formes européennes de borréliose de Lyme, car elle est presque toujours due à *B. afzelii*. Il s'agit d'une manifestation de l'adulte de plus de 50 ans, plus fréquente chez les femmes, et les cas pédiatriques sont tout à fait exceptionnels, décrits chez de grands enfants ou adolescents.

L'ACA débute typiquement par une plaque érythémateuse oedémateuse mal limitée localisée sur le dos de la main (**fig. 6**) ou du pied, dont l'érythème va prendre progressivement une coloration rouge brique à bleue. Cet érythème peut être assez émiétté, voire prendre un aspect franchement réticulé livédoïde. Il s'étend progressivement sur le membre atteint en se renforçant en regard des surfaces osseuses et articulaires (genou, coude) (**fig. 7**), et va évoluer en quelques semaines à mois vers une atrophie caractéristique, avec une peau fine en "papier à cigarette" laissant transparaître le réseau veineux sous-jacent (**fig. 8**).

Quelques squames peuvent accompagner cet érythème, et 30 à 50 % des



Fig. 6 : Érythème mal limité s'accompagnant d'un œdème mou effaçant les reliefs sur le dos de la main droite. Acrodermatite chronique atrophiante débutante.



Fig. 7 : Plaque violacée infiltrée suivant le long de la crête ulnaire. Acrodermatite atrophiante (bande fibreuse).



Fig. 8 : Atrophie marquée du dos de la main avec érythème rouge brique. Acrodermatite chronique atrophiante évoluée.

patients se plaignent de sensations cutanées anormales ou de douleurs profondes “osseuses” sous-jacentes. Ces sensations désagréables sont déclenchées par l’effleurement ou les chocs dans les territoires cutanés touchés par l’ACA (allodynie). Elles peuvent s’accompagner d’un engourdissement avec hypoesthésie, reflétant une neuropathie périphérique localisée non systématisée à un territoire radiculaire ou tronculaire. Des nodules périarticulaires et des bandelettes fibreuses suivant les reliefs osseux (crêtes ulnaires) sont fréquemment présents.

De manière plus rare, on peut observer au sein de zones d’ACA des zones d’induration scléreuse rappelant des morphées, à l’origine d’une confusion nosologique ayant conduit certains à suggérer de manière erronée que les morphées pouvaient représenter des manifestations de l’infection par *Borrelia*. De manière encore plus rare, des macules anéodermiques peuvent s’observer en périphérie d’une ACA évoluée. La sérologie *Borrelia* est en règle toujours positive, avec des titres élevés d’IgG, et l’ACA est donc la seule manifestation cutanée où un résultat négatif élimine virtuellement le diagnostic. Lorsqu’elle est réalisée, la biopsie cutanée révèle un infiltrat lymphohistiocytaire interstitiel avec des télangiectasies et des altérations des fibres du collagène, ainsi que des plasmocytes en nombre variable souvent présents en profondeur [9].

Recommandations HAS 2018 : à chaque manifestation cutanée sa durée de traitement

De nouvelles recommandations de prise en charge de la maladie de Lyme en France ont été émises en juin 2018 par la Haute Autorité de Santé (HAS). Elles sont résumées dans le **tableau I** [10].

Si l’EM, l’EMM et le LB régressent typiquement en 3 semaines à 1 mois, les signes généraux non spécifiques associés (asthénie, arthralgies...) peuvent être plus

lents à disparaître, ce dont les patients doivent être prévenus. De manière tout à fait rassurante, une étude européenne récente a montré qu’un an après un traitement de 14 jours par doxycycline 200 mg/j, la prévalence de ces troubles subjectifs était revenue au même niveau dans le groupe de patients traités pour un EM ou un EMM que dans une population contrôle n’ayant pas eu de borréliose de Lyme, tandis qu’aucun patient n’avait développé de nouvelles manifestations de la maladie [11]. Dans l’ACA, où la régression des signes inflammatoires peut prendre de 6 mois à 1 an, l’atrophie est généralement définitive, de même que la sensation d’engourdissement qui peut persister au long cours tandis que l’allodynie a tendance à régresser rapidement.

Le suivi sérologique après traitement est sans intérêt, les anticorps anti-*Borrelia* pouvant persister de manière indéfinie chez certains patients. Ceux-ci doivent par contre être informés du fait qu’ils ne sont pas immunisés et qu’une réinfection est possible ultérieurement. La prévention primaire repose sur les mesures de protection contre les tiques (vêtements protecteurs, utilisation de répulsifs de type perméthrine ou IR 35/35) et surtout sur l’examen du tégument au retour de la nature pour pouvoir retirer les tiques à l’aide d’un outil adapté (tire-tique, pincette) [12].

Une antibiothérapie “préventive” après piqure de tique n’a pas sa place en Europe

Manifestation	Molécules (posologie)	Durée
EM	1 ^{re} intention : doxycycline* (200 mg/j) ou amoxicilline (1 g 3 x/j) 2 ^e intention : azithromycine (1 g J1 puis 500 mg/j dès J2)	14 j 7 j
EMM, LB	1 ^{re} intention : doxycycline* (200 mg/j) ou amoxicilline (1 g 3 x/j) 2 ^e intention : azithromycine (1 g J1 puis 500 mg/j dès J2)	21 j 10 j
ACA	1 ^{re} intention : doxycycline* (200 mg/j) 2 ^e intention : ceftriaxone (IM, 2 g/j)	28 j 28 j

IM : intramusculaire. *: ne pas utiliser au cours des 2^e et 3^e trimestres de grossesse, et chez l’enfant < 8 ans. Dose pouvant être prescrite 1 ou 2 fois par jour au choix.
Posologies chez l’enfant : doxycycline 4 mg/kg/j en 2 prises (si âge ≥ 8 ans, sans dépasser 100 mg/prise); amoxicilline 50 mg/kg/j en 3 prises toutes les 8 h (sans dépasser 4 g/j); azithromycine : 20 mg/kg/j en 1 prise (sans dépasser 500 mg/j).

Tableau I : Recommandations de traitement (HAS, juin 2018).

Revue générale

pour de multiples raisons : tout d'abord, l'assez faible probabilité de développer une maladie après piqure de tique, ensuite une efficacité non démontrée de traitements "minute" sur le développement de manifestations disséminées de la maladie et, enfin, une efficacité satisfaisante du traitement curatif en cas d'apparition de signes de la maladie, même en cas d'atteinte du système nerveux central (neuroborréliose).

En effet, une étude de cohorte impressionnante réalisée en Norvège et publiée en 2018 s'est attachée à comparer différents indicateurs médico-sociaux d'une population de plus de 2 000 patients ayant été traités pour une neuroborréliose entre 1986 et 2006 à ceux d'une population contrôlée de plus de 20 000 personnes appariées en sexe et en âge [13]. Ces indicateurs variés (taux de mortalité, nombre d'hospitalisations, nombre de consultations chez un médecin, nombre de jours d'arrêt de travail, taux d'emploi, niveau de revenu, proportion de pensions d'invalidité, nombre d'enfants) étaient, 5 ans après le traitement et contre toute attente, tout à fait superposables à ceux de la population témoin, ce qui est un argument très fort en faveur d'un bon pronostic même de ces formes pourtant redoutées de la maladie.

Une controverse non résolue

Une proportion non négligeable de personnes en France se plaint régulièrement de symptômes pour lesquels la médecine moderne ne trouve pas d'explication satisfaisante ("symptômes médicalement inexpliqués"). Ceux-ci associent souvent une fatigue importante entravant les activités quotidiennes, des douleurs musculo-squelettiques fluctuantes migratrices, des céphalées et des difficultés de concentration ou de mémorisation, contrastant avec des examens complémentaires normaux [14].

Le fait que ce type de symptômes non spécifiques puisse accompagner de manière

indubitable les manifestations cliniques caractéristiques de la borréliose de Lyme, et la constatation du fait que *Borrelia* puisse persister de manière prolongée dans l'organisme comme dans le cadre de l'ACA par exemple, ont conduit certains médecins à émettre l'hypothèse d'une infection "froide" persistante et parfois indétectable par *Borrelia* qui serait à l'origine de ces troubles. Certains de ces patients se disent d'ailleurs authentiquement "améliorés" par des traitements antibiotiques prolongés, malgré les résultats clairement négatifs des études contrôlées étudiant l'impact de ce type de traitements dans des situations où les patients n'ont pas de signe objectif de borréliose de Lyme évolutive [15, 16], reflétant toute la subjectivité à l'œuvre.

De manière assez surprenante, la HAS a préconisé dans ses recommandations la réalisation d'un traitement d'épreuve anti-*Borrelia* par doxycycline 200 mg/j pendant 28 jours chez tout patient se plaignant de ce type de symptômes non spécifiques, même en l'absence de tout signe objectif d'infection par *Borrelia*. Cette décision, qui ne repose sur aucune

POINTS FORTS

- En cas de piqure de tique, le retrait de la tique est suffisant et il n'y a pas d'indication à une antibiothérapie prophylactique, le risque de transmission étant nul en cas d'attachement de moins de 6 à 12 heures.
- Le diagnostic de l'érythème migrant simple ou multiple est purement clinique.
- La seule manifestation cutanée où la sérologie *Borrelia* n'est jamais mise en défaut est l'acrodermatite chronique atrophique.
- La doxycycline est un antibiotique efficace pour toutes les manifestations cutanées de la borréliose de Lyme, la durée du traitement variant de 2 à 4 semaines en fonction du tableau clinique.
- Le pronostic des manifestations cutanées est globalement très bon, mais lorsque des signes subjectifs sont présents, ceux-ci peuvent mettre plus de temps à régresser que les signes cutanés.

donnée scientifique solide, a conduit au refus de la majorité des médecins ayant participé à ce groupe de travail de valider ces recommandations HAS, et de nouvelles recommandations devraient rapidement voir le jour parallèlement à l'initiative des différentes sociétés savantes dont les membres sont impliqués dans la prise en charge de la borréliose de Lyme.

BIBLIOGRAPHIE

1. STANEK G, WORMSER GP, GRAY J *et al.* Lyme borreliosis. *Lancet*, 2012;379:461-473.
2. STEERE AC, STRLE F, WORMSER GP *et al.* Lyme borreliosis. *Nat Rev Dis Primers*, 2016;2:16090.
3. SCHWAMEIS M, KÜNDIG T, HUBER G *et al.* Topical azithromycin for the prevention of Lyme borreliosis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 efficacy trial. *Lancet Infect Dis*, 2017;17:322-329.
4. Bilan annuel 2017 du Réseau Sentinelles. <https://www.sentiweb.fr/document/4263>
5. LIPSKER D, ANTONI-BACH N, HANSMANN Y *et al.* *Br J Dermatol*, 2002;146:872-876.

6. LEEFLANG MM, ANG CW, BERKHOUT J *et al.* The diagnostic accuracy of serological tests for Lyme borreliosis in Europe: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*, 2016;16:140.
7. LENORMAND C, JAULHAC B, DE MARTINO S *et al.* Species of *Borrelia burgdorferi* complex that cause borrelial lymphocytoma in France. *Br J Dermatol*, 2009;161:174-176.
8. GRANGE F, WECHSLER J, GUILLAUME JC *et al.* *Borrelia burgdorferi*-associated lymphocytoma cutis simulating a primary cutaneous large B-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*, 2002;47:530-534.
9. LENORMAND C, JAULHAC B, DEBARBIEUX S *et al.* Expanding the clinicopathological spectrum of late cutaneous Lyme borreliosis (acrodermatitis chronica atrophicans [ACA]): A prospective study of 20 culture- and/or polymerase chain reaction (PCR)-documented cases. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:685-692.
10. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-06/reco266_rbp_borreliose_de_lyme_cd_2018_06_13_recommandations.pdf
11. STUPICA D, MARASPIN V, BOGOVIC P *et al.* Comparison of clinical course and treatment outcome for patients with early disseminated or early localized Lyme borreliosis. *JAMA Dermatol*, 2018;154:1050-1056.
12. BOULANGER N, LIPSKER D. Protection contre les piqûres de tiques. *Ann Dermatol Venerol*, 2015;142:245-251.
13. OBEL N, DESSAU RB, KROGFELT KA *et al.* Long term survival, health, social functioning, and education in patients with European Lyme neuroborreliosis: nationwide population based cohort study. *BMJ*, 2018;361:k1998.
14. HATCHER S, ARROLL B. Assessment and management of medically unexplained symptoms. *BMJ*, 2008;336:1124-1128.
15. KLEMPNER MS, BAKER PJ, SHAPIRO ED *et al.* Treatment trials for post-Lyme disease symptoms revisited. *Am J Med*, 2013;126:665-669.
16. BERENDE A, TER HOFSTEDE HJ, VOS FJ *et al.* Randomized trial of longer-term therapy for symptoms attributed to Lyme disease. *N Engl J Med*, 2016;374:1209-1220.

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