**Pr Christian Perronne**
Infectiologie, Hôpitaux Universitaires Paris Ile-de-France, Ouest
Hôpital Raymond Poincaré
Assistance Publique, Hôpitaux de Paris,
Université de Versailles, St Quentin-en-Yvelines
92 Garches

**Dr Louis Teulières**
Immunologiste, infectiologue, attaché au service de Médecine Interne et Maladies Infectieuses du CHU Raymond Poincaré et ancien Directeur de recherche à l'Institut Pasteur de Paris

# Maladie de **Lyme**

par le Pr Christian Perronne et le Dr Louis Teulières

**La maladie de Lyme, au sens strict du terme est causée par Borrelia burgdorferi et transmise par les tiques, et a d'abord été considérée comme un événement récent, rare et régional. Nous avons maintenant la preuve que des bactéries très similaires ont infecté les humains en Europe au cours de la période glaciaire. En 2013, les autorités américaines ont reconnu une augmentation considérable du nombre de cas, et considèrent maintenant la maladie de Lyme comme "énorme problème de santé publique aux États-Unis". Pour les centres de référence américains, l'incidence aux USA, c'est-à-dire le nombre de nouveaux cas par an, s'élève à 300 000. Une augmentation importante du nombre de cas est rapportée en Europe.**

**Le premier obstacle au diagnostic est que seulement 30 % des malades atteints se souviennent de la piqûre de tique qui passe le plus souvent inaperçue. Les larves et les nymphes, beaucoup plus petites que la tique adulte peuvent aussi contaminer l'homme. Les tiques peuvent également transmettre d'autres agents infectieux et de nombreuses autres espèces de Borrelia -en dehors de burgdorferi- peuvent donner des symptômes similaires. C'est ce qui rend le diagnostic plus difficile en Europe.**

## STADE PRIMAIRE

Le seul élément diagnostique caractéristique de la maladie au moment de l'infestation (stade primaire) est l'érythème migrant (EM) qui n'est présent que dans 70 à 80 % des cas. L'EM primaire se présente habituellement comme une lésion unique rouge arrondie centrifuge qui se développe autour de la piqûre de tique avec un éclaircissement central donnant un aspect d'auréole ou de cocarde. Même lorsqu'il est présent, l'EM n'est souvent pas reconnu comme tel et est trop souvent considéré comme une "piqûre d'insecte", une "plaque d'allergie" ou de l'eczéma. Son diamètre fait classiquement 5 à 68 cm (15 cm en moyenne) mais on a constaté récemment que des lésions de diamètre inférieur à 5 cm correspondaient à de vrais EM. Ces mini-EM ne sont habituellement pas diagnostiqués par le médecin. Peuvent apparaitre également un ou plusieurs ganglions locaux, une fièvre modérée et des douleurs articulaires.

À ce stade, le diagnostic est uniquement clinique et la recommandation est de ne pas prescrire de sérologie. En effet, la sérologie est le plus souvent négative au stade primaire et va faire faussement écarter le diagnostic (les anticorps n'apparaissant que 3 à 6 semaines après le contact, et seulement dans 40 à 60 % des cas). Cette recommandation est mal connue des médecins qui continuent souvent de demander une sérologie avant de prescrire un antibiotique devant un EM.

La règle est donc que toute personne présentant une lésion cutanée évocatrice d'EM reçoive systématiquement un traitement antibiotique adapté pendant 2 semaines, 3 semaines dans certains cas. Ce traitement doit être prescrit même si la personne n'a pas remarqué de piqûre de tique. Les deux principaux antibiotiques recommandés sont l'amoxicilline (3 à 4 grammes par jour) ou la doxycycline (200 mg par jour).

Malheureusement, beaucoup d'EM ne sont pas traités et vont laisser la maladie de Lyme évoluer vers les stades secondaires puis tertiaires. Dans de nombreux cas où un antibiotique est donné, celui-ci est donné à une dose insuffisante (par exemple 1,5 gramme d'amoxicilline) et/ou pendant une durée insuffisante (souvent moins d'une semaine).

Non traité, l'EM primaire finit en général par disparaître spontanément après quelques semaines mais la maladie va continuer d'évoluer de façon masquée. Des EM secondaires, souvent multiples, peuvent apparaître au stade secondaire dans environ la moitié des cas.

## QUE FAIRE DEVANT UNE PIQÛRE DE TIQUE ?

Le risque de transmission d'un agent pathogène augmente avec le temps d'attache de la tique. Dès le retour d'une activité exposant aux tiques, il faut éduquer les personnes à la pratique d'une inspection corporelle, notamment pour rechercher des petites tiques ou des nymphes cachées dans les plis du corps ou dans le cuir chevelu. La tique doit être retirée la plus rapidement possible sans appliquer de produit auparavant. Il faut la dévisser en tirant doucement à l'aide d'un tire-tique glissé de chaque côté du rostre entre la tête et la peau. Le site de la piqûre doit alors être désinfecté par un antiseptique local. Il n'est pas recommandé de traiter systématiquement les piqûres de tique s'il n'y a pas apparition dans les jours qui suivent d'EM.

Cependant, un traitement antibiotique préventif est recommandé devant toute piqûre de tique chez la femme enceinte par amoxicilline pendant 7 jours. L'apparition d'un EM doit conduire à un traitement antibiotique curatif complet.

## STADES SECONDAIRES ET TERTIAIRES

Le stade secondaire survient à la suite d'un stade primaire non traité par antibiotique adapté ou insuffisamment traité, quelques semaines à quelques mois plus tard. Il se caractérise par une grande variété de signes et symptômes dont aucun n'est spécifique et dont le nombre peut remplir un Traité de médecine.

Il s'agit de symptômes cardiaques (notamment troubles du rythme avec accélération ou ralentissement du pouls, extrasystoles, douleurs thoraciques), de signes de méningite souvent d'allure bénigne, d'encéphalite ou d'autres troubles neurologiques qui peuvent être très variés avec souvent des douleurs nerveuses (névralgies) et des fourmillements ou sensations bizarres (paresthésies), troubles de mémoire et/ou troubles de la concentration, paralysie faciale dite "a frigore". La maladie de Lyme peut aussi entraîner des accidents vasculaires cérébraux, des manifestations psychiatriques, ophtalmologiques (troubles de la vision, uvéite, occlusion de la veine centrale de la rétine, vision double, troubles d'accommodation, inflammation du nerf optique, etc...), articulaires (arthralgies ou arthrites), musculaires, osseux, cutanés, etc... Certains cas ne sont révélés que par une fatigue intense ou des douleurs.

Au stade tertiaire qui évolue au fil des années si la maladie n'a pas été diagnostiquée et traitée suffisamment tôt, il s'agit des mêmes catégories de signes et symptômes mais avec une évolution chronique, souvent permanente, parfois fluctuante.

Parmi l'immensité des signes et symptômes possibles, seuls deux sont caractéristiques de la maladie. L'une est rare ; il

s'agit du lymphocytome cutané bénin qui est une lésion infiltrée inflammatoire, ayant un aspect de boule rouge sensible, localisée habituellement dans le lobule de l'oreille, mais parfois sur un mamelon ou le scrotum. La deuxième anomalie clinique caractéristique est l'acrodermatite chronique atrophiante ou syndrome de Pick-Herxheimer, qui est un vieillissement prématuré de la peau, le plus souvent aux membres inférieurs et très répandu chez les personnes âgées. La peau devient plus fine, comme desséchée et cartonnée, laissant apparaître au travers de nombreuses varicosités. Il peut s'y associer des zones rouges plus ou moins inflammatoires.

Il est à noter que les signes et symptômes plus ou moins latents d'une maladie de Lyme peuvent parfois se réveiller à l'occasion d'un traitement antibiotique donné pour autre chose. Ainsi la sortie d'un ou plusieurs EM ou d'un lymphocytome cutané bénin à cette occasion signe le diagnostic.
De plus en plus de publications évoquent un lien, au moins comme co-facteur, entre la maladie de Lyme et certaines formes de maladies auto-immunes, inflammatoires ou dégénératives.

Dans la pratique courante, le diagnostic de maladie de Lyme est souvent difficile à faire. Bien que les médecins généralistes et de nombreux spécialistes voient beaucoup de cas, les signes et symptômes sont souvent approchés dans une logique de médecine d'organe et le lien possible avec la maladie de Lyme n'est habituellement pas fait. Une revue de la littérature montre, par la diversité des tableaux cliniques décrits, que la maladie de Lyme est devenue, comme le fût la syphilis, la "Grande simulatrice".

Si aucun autre diagnostic précis n'a pu être établi, toute symptomatologie cutanée, oculaire, neurologique, méningée, psychiatrique, musculaire, cardiaque, osseuse, algique, etc... doit faire prescrire une sérologie de la maladie de Lyme.
La recommandation officielle est de faire une sérologie par la technique ELISA, avec recherche des anticorps de type IgM et IgG. Si l'ELISA est négatif, le laboratoire a pour consigne de ne pas faire d'immuno-empreinte (Western blot). Si l'ELISA est positif, le laboratoire doit faire un Western blot pour confirmer le test.

Il n'y a le plus souvent aucune corrélation entre le titre des anticorps et l'ancienneté ou l'évolutivité de la maladie. Les anticorps de type IgM sont inconstants à la phase précoce de la maladie. L'évolution du titre des anticorps ne permet pas de suivre l'évolution de l'infection et il n'y a pas de marqueur sérologique de guérison. Ainsi, après traitement antibiotique, les IgM, même si elles disparaissent habituellement en moins de 3 ans peuvent persister longtemps. Les IgG sont encore positives chez 43% des patients à 5 ans, mais peuvent rester positives à 10 ans. Les données sérologiques ne permettent pas de différencier une infection précocement acquise d'une infection tardive traitée.
Plusieurs études scientifiques montrent que la sensibilité des tests sérologiques ELISA est médiocre, variant habituellement de 20,9 % à 70,5 %. Ainsi il est observé en pratique courante et publié régulièrement depuis plus de 20 ans des cas d'authentique maladie de Lyme (prouvée par culture des Borrelia) mais à sérologie négative. C'est pourquoi les recommandations européennes spécifient au médecin, devant une forte suspicion clinique de forme neurologique de la maladie de Lyme, de prendre en considération le diagnostic probable si aucune autre diagnostic n'a pu être porté et d'essayer un traitement antibiotique d'épreuve.

Les maladies de Lyme diagnostiquées aux stades secondaires ou tertiaires doivent être traitées par antibiotique pendant 3 à 6 semaines, voire 12 semaines pour les formes articulaires. Les antibiotiques recommandés sont l'amoxicilline ou la doxycycline. Dans les formes sévères et notamment les formes neurologiques, les antibiotiques recommandés sont la ceftriaxone (2 g/j en injection intraveineuse ou intramusculaire).

Le traitement antibiotique de la maladie de Lyme aux stades secondaires et tertiaires déclenche très souvent une exacerbation des symptômes (syndrome de Jarish-Herxheimer) telle que cela avait été décrit avec les syphilis secondaires ou tertiaires. Cette réaction peut être très précoce dès le premier jour du traitement, pouvant simuler une allergie mais peut être plus tardive au-delà de deux semaines de traitement. Ces exacerbations sont habituellement modé-

## à savoir

*Le premier obstacle au diagnostic est que seulement 30 % des malades atteints se souviennent de la piqûre de tique qui passe le plus souvent inaperçue. Les larves et les nymphes, beaucoup plus petites que la tique adulte peuvent aussi contaminer l'homme. Les tiques peuvent également transmettre d'autres agents infectieux et de nombreuses autres espèces de Borrelia - en dehors de burgdorferi - peuvent donner des symptômes similaires. C'est ce qui rend le diagnostic plus difficile en Europe.*

rées mais peuvent être très intenses, parfois fluctuantes. Ces réactions ne doivent pas conduire à arrêter trop vite le traitement, sauf dans les formes sévères.

Habituellement, la maladie guérit grâce à ces traitements antibiotiques. Il arrive cependant que certains malades rechutent de leurs signes et symptômes après l'arrêt du traitement, dans un délai variable. Il arrive aussi chez d'autres malades que l'antibiothérapie n'améliore que partiellement la symptomatologie. Ainsi, de nombreuses personnes se plaignent d'une symptomatologie chronique séquellaire alliant fatigue chronique, douleurs diffuses et signes et symptômes chroniques divers des organes atteints. Il existe actuellement une polémique sur la cause et le mécanisme d'entretien de ces syndromes chroniques post-maladie de Lyme. Des données expérimentales dans plusieurs espèces animales et des données observées chez l'homme montrent qu'une des explications pourrait être la persistance de la bactérie Borrelia burgdorferi ayant échappé au traitement antibiotique. Il s'agirait d'un phénomène d'échappement par création de formes kystiques de la bactérie et non d'un phénomène de sélection de mutants résistants. Des facteurs génétiques et immunitaires pourraient aussi être en cause. Il existe des variants au sein de l'espèce Borrelia burdorferi. D'autres espèces de Borrelia sont en cause dans des tableaux cliniques de maladies de Lyme (notamment B. garinii, B. azfelii mais aussi de nombreuses autres espèces récemment découvertes, en particulier B. miyamotoi). Ces espèces n'ont habituellement pas de réaction croisée avec la souche utilisée dans les tests sérologiques du commerce. De plus, certains autres microbes inoculés par les tiques, notamment des bactéries comme Ehrlichia et Anaplasma, ou des parasites comme Babesia, responsable de la piroplasmose chez les animaux, pourraient être en cause dans certains cas. Une nouvelle bactérie transmise par les tiques et pouvant entraîner une maladie chez l'homme a été découverte récemment en Europe, Candidatus Neoerlichia mikurensis. C'est pourquoi on parle de plus en plus de maladies associées à la maladie de Lyme. Devant un syndrome chronique persistant après traitement, les recommandations américaines et françaises conseillent une deuxième cure d'antibiotique de 3 à 6 semaines en utilisant un antibiotique d'une classe différente. Certains malades peuvent garder une maladie évolutive après ces 2 lignes de traitement antibiotique et doivent alors être vus par un spécialiste.

# Association **France Lyme**

## Histoire

**France Lyme est une association nationale loi 1901 qui a vu le jour en janvier 2008, en vue de monter une association française autour des Maladies Vectorielles à Tiques, avec une ouverture à l'international.**

L'association a pour objet d'échanger et de diffuser des informations objectives sur les maladies transmises par les tiques et d'en assurer la prévention auprès de tous les publics : grand public, enfants, professionnels, sportifs, etc.

Elle vise également a apporté un soutien personnalisé et à faciliter les contacts entre les malades et les différentes institutions médicales, sanitaires et sociales.

**Les principales actions de France Lyme sont :**

- Informer et sensibiliser grâce à internet, à la presse et aux documents et actions de prévention.
- Informer et soutenir les malades,
- Contribuer à la recherche et à la formation au niveau national et international,
- Agir auprès des autorités pour faire connaître la maladie à travers des actions politiques et un mouvement mondial.

L'association s'appuie sur un réseau de 150 bénévoles environs sur toute la France et collabore avec différents médecins et groupes de médecins français et internationaux, qui lui apportent leur confiance.

## Contact

**Association France Lyme**
**BP 10 049**
**94 114 La Poste Arcueil PDC**
**contact@francelyme.fr**
**Tél. : 06 95 17 40 01**
**www.francelyme.fr**