

UNIVERSITE PARIS-VAL DE MARNE  
FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

\*\*\*\*\*

ANNEE : 2002

N° :

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Discipline : Médecine générale

-----

Présentée et soutenue publiquement le :

A Créteil (Paris XII)

par

Karim BEN ATTIA

Né le 6 mai 1970 à Tunis

-----

**Les complications cardiaques de la borréliose de Lyme  
à partir d'une observation clinique**

Directeur de thèse :  
M. le Docteur Bruno Lascar

Le conservateur de la  
Bibliothèque universitaire

**Je dédie cette thèse,**

A ma mère, à mon père,

A ma soeur, à mon frère, à ma nièce

A mes grands-parents disparus,

A ma famille,

A mes amis.

En témoignage de ma profonde affection

J'adresse particulièrement mes remerciements

au Docteur Véronique JULIE

pour ses conseils avisés, ses nombreuses relectures et corrections apportées à ce travail, ainsi que pour sa disponibilité et son accessibilité.

Je remercie le Docteur Bruno LASCAR,

mon directeur de thèse,

pour m'avoir confié ce sujet de thèse et pour avoir encadré mon travail.

Je tiens également à remercier le Docteur Nicolas LETELLIER,

chef du service de Réanimation du centre hospitalier de Dreux et du SAMU 28,

pour m'avoir accueilli au sein de son service et accordé sa confiance et pour sa patience.

Je remercie le Docteur Nicolas FADEL,  
chef du service de Réanimation, des Urgences et du SMUR de l'hôpital de  
Rambouillet,  
pour m'avoir accordé sa confiance.

Je remercie le docteur Sophie RACINE pour ses conseils et ses corrections apportées  
à ce travail.

J'adresse également mes remerciements à Messieurs les Professeurs de Médecine qui  
ont accepté de juger cette thèse.

# SOMMAIRE

<b>I.</b>	<b><u>INTRODUCTION</u></b> .....	<b>9</b>
<b>II.</b>	<b><u>NOTRE OBSERVATION</u></b> .....	<b>11</b>
<b>III.</b>	<b><u>LA BORRELIOSE DE LYME</u></b> .....	<b>15</b>
	<b>A - HISTORIQUE DE LA MALADIE</b> .....	<b>16</b>
	<b>B - EPIDEMIOLOGIE</b> .....	<b>17</b>
	<b>1 - <u>Incidence, prévalence et répartition géographique</u></b> .....	<b>17</b>
	<b>2 - <u>Répartition dans l'année</u></b> .....	<b>20</b>
	<b>3 - <u>Terrain de survenue, facteurs de risque</u></b> .....	<b>20</b>
	<b>C - MECANISMES ET VOIES DE TRANSMISSION</b> .....	<b>20</b>
	<b>1 - <u>Vecteurs</u></b> .....	<b>20</b>
	<b>2 - <u>Réservoir de germes</u></b> .....	<b>25</b>
	<b>3 - <u>Borrelia burgdorferi</u></b> .....	<b>26</b>
	<b>4 - <u>Voies de transmission</u></b> .....	<b>29</b>
	<b>D - LES DIFFERENTES MANIFESTATIONS CLINIQUES</b> .....	<b>30</b>
	<b>1 - <u>Manifestations précoces localisées</u></b> .....	<b>31</b>
	<b>1-1-Erythème migrans</b> .....	<b>31</b>
	<b>1-2-Lymphocytome borrélien</b> .....	<b>33</b>
	<b>2 - <u>Manifestations précoces disséminées</u></b> .....	<b>34</b>
	<b>2-1-Erythème migrant multiple</b> .....	<b>34</b>
	<b>2-2-Atteintes articulaires</b> .....	<b>35</b>
	<b>2-2-1-Les arthralgies</b> .....	<b>35</b>
	<b>2-2-2-Les arthrites récurrentes</b> .....	<b>35</b>

2-3-Atteintes neurologiques.....	36
2-3-1-Les atteintes périphériques.....	37
2-3-2-L'atteinte centrale.....	38
2-4-Cardites.....	39
2-5-Autres manifestations rares.....	39
<b>3 - <u>Manifestations tardives</u>.....</b>	<b>39</b>
3-1-Arthrite chronique de Lyme.....	39
3-2-Acrodermatite chronique atrophiante .....	41
3-3-Syndromes neurologiques chroniques.....	43
<b>E - EXAMENS UTILES A LA CONFIRMATION DU</b>	
<b>DIAGNOSTIC.....</b>	<b>44</b>
<b>1 - <u>Les perturbations biologiques</u>.....</b>	<b>44</b>
1-1-Biologie sérique standard.....	44
1-2-Anomalies des différents liquides biologiques	
prélevés.....	45
1-3-Désordres immunologiques.....	45
<b>2 - <u>Diagnostic indirect : les différents aspects de la sérologie</u>...</b>	<b>46</b>
2-1-Les problèmes de spécificité.....	47
2-2-Les problèmes de sensibilité.....	48
2-3-Les différents types de tests sérologiques	
disponibles.....	49
2-4-Interprétation des sérologies.....	50
<b>3 - <u>Diagnostic direct : méthodes de mise en évidence de</u></b>	
<b><u>Borrelia burgdorferi</u>.....</b>	<b>52</b>
3-1-Examen direct.....	52
3-2-Culture.....	52
3-3-Mise en évidence de l'ADN bactérien.....	53

<b>F - LES CRITERES DIAGNOSTIQUES DE LA MALADIE.....</b>	<b>54</b>
<b>1 - <u>Les critères cliniques définis par Steere.....</u></b>	<b>54</b>
<b>2 - <u>Les critères diagnostiques selon le centre de contrôle de la borréliose de Lyme à Atlanta.....</u></b>	<b>54</b>
<b>G - TRAITEMENT.....</b>	<b>55</b>
<b>1 - <u>L'érythème migrant.....</u></b>	<b>55</b>
<b>2 - <u>Les complications neurologiques précoces.....</u></b>	<b>56</b>
<b>3 - <u>Les complications cardiaques.....</u></b>	<b>56</b>
<b>4 - <u>Les formes articulaires tardives.....</u></b>	<b>57</b>
<b>5 - <u>Les autres complications tardives.....</u></b>	<b>57</b>
<b>6 - <u>Récapitulatif des traitement de la Borréliose de Lyme en Europe.....</u></b>	<b>58</b>
<b>H - PREVENTION : PROPHYLAXIE ET VACCINATION.....</b>	<b>59</b>
<b>1 - <u>Information du public.....</u></b>	<b>60</b>
<b>2 - <u>Chimio-prophylaxie.....</u></b>	<b>61</b>
<b>3 - <u>Vaccination.....</u></b>	<b>62</b>
<b>IV. <u>ATTEINTES CARDIAQUES DE LA BORRELIOSE DE LYME.....</u></b>	<b>64</b>
<b>A - GENERALITES.....</b>	<b>65</b>
<b>B - PATHOGENIE.....</b>	<b>66</b>
<b>C - TROUBLES DE CONDUCTION ET TROUBLES DU RYTHME.....</b>	<b>67</b>
<b>1 - <u>Blocs auriculo-ventriculaires.....</u></b>	<b>67</b>
<b>1-1-Définition.....</b>	<b>67</b>
<b>1-2-Traduction clinique.....</b>	<b>68</b>
<b>1-3-Examens complémentaires.....</b>	<b>68</b>
<b>1-4-Particularités du BAV dans la borréliose de Lyme..</b>	<b>69</b>
<b>1-5-Evolution.....</b>	<b>69</b>

1-6-Traitement.....	70
1-6-1-Antibiothérapie.....	70
1-6-2-Corticothérapie et anti-inflammatoires.....	71
1-6-3-Entraînement électro-systolique.....	71
2 - <u>Blocs sino-auriculaires et blocs de branche</u> .....	71
3 - <u>Troubles du rythme</u> .....	72
D – PERICARDITE.....	72
1 – <u>Définition</u> .....	72
2 - <u>Traduction clinique</u> .....	72
3 - <u>Examens complémentaires</u> .....	73
4 – <u>Evolution</u> .....	73
5 – <u>Traitement</u> .....	74
E - MYOCARDIOPATHIE .....	74
1 – <u>Définition</u> .....	74
2 - <u>Traduction clinique</u> .....	74
3 - <u>Examens complémentaires</u> .....	74
4 – <u>Evolution</u> .....	76
5 – <u>Traitement</u> .....	79
F – ENDOCARDITE.....	79
1 – <u>Définition</u> .....	79
2 - <u>Traduction clinique</u> .....	79
3 - <u>Examens complémentaires</u> .....	79
4 – <u>Evolution</u> .....	79
5 – <u>Traitement</u> .....	80
V. <u>DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DE LA CARDITE DE LYME</u> .....	81
A – LE RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU.....	82



<b>B – LA SARCOÏDOSE.....</b>	<b>82</b>
<b>C – LES YERSINIOSES.....</b>	<b>83</b>
<b>D – LES ATTEINTES VIRALES.....</b>	<b>83</b>
<b>E – LE LUPUS.....</b>	<b>83</b>
<b>F – LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE.....</b>	<b>84</b>
<b>G – LA SYPHILIS.....</b>	<b>84</b>
<b>H – CERTAINES AFFECTIONS BACTERIENNES.....</b>	<b>84</b>
<b>I – LES AUTRES TABLEAUX CLINIQUES .....</b>	<b>85</b>
<b>VI. <u>DISCUSSION</u>.....</b>	<b>86</b>
<b>VII. <u>CONCLUSION</u>.....</b>	<b>88</b>
<b>VIII. <u>BIBLIOGRAPHIE</u>.....</b>	<b>90</b>
<b>TABLE DES FIGURES ET DES TABLEAUX.....</b>	<b>112</b>
<b>INDEX DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>113</b>

# **1. INTRODUCTION**

La borréliose de Lyme, anciennement dénommée arthrite de Lyme puis maladie de Lyme, désigne l'ensemble des manifestations cliniques dues à l'infection par un spirochète **Borrelia burgdorferi** transmis par une tique.

La borréliose de Lyme, dans l'ancienne classification, était divisée en 3 phases primaire, secondaire et tertiaire, par analogie avec la syphilis. La nouvelle classification distingue 2 phases : les manifestations précoces et les manifestations tardives.

Le diagnostic de borréliose de Lyme repose sur une association d'éléments épidémiologiques, cliniques et sérologiques.

Le diagnostic clinique de la borréliose de Lyme est relativement facile dans la majorité des cas. La reconnaissance et le traitement précoces de l'affection, essentiellement du ressort du généraliste, permettent d'assurer la guérison rapide des symptômes et d'éviter l'apparition des manifestations tardives.

Les complications cardiaques représentent une faible part des manifestations cliniques. Mais elles risquent de mettre en jeu le pronostic vital, et de ce fait il est important de les dépister et de les traiter.

Nous rapportons le cas d'un patient jeune hospitalisé pour des malaises en rapport avec un bloc auriculo-ventriculaire de haut degré dans le cadre de la borréliose de Lyme.

Après avoir détaillé notre observation, nous rappellerons les caractéristiques parasitologiques, cliniques, diagnostiques et thérapeutiques de la borréliose de Lyme, et en particulier ses manifestations cardiaques.

## **2. NOTRE OBSERVATION**

Il s'agit d'un homme de 40 ans, chercheur en mathématiques à l'université de Jussieu, sportif, sans antécédent particulier, ne prenant aucun traitement, sans allergie connue. Il se présente aux urgences de l'hôpital de Rambouillet le 28 juin 1998 pour malaise. Par l'anamnèse, on retrouve 3 semaines plus tôt la notion de piqûre par une tique au niveau du pied lors d'un jogging en forêt. Quinze jours avant l'admission, il a nettoyé son grenier qui contenait beaucoup de poussières et des nids de souris. Suite à ce nettoyage, cet homme a présenté une fièvre à 39° avec douleur testiculaire pendant 24 heures. Sept jours avant l'admission, en rentrant d'un dîner, il a fait un malaise mal défini sans perte de connaissance. Le lendemain, il a ressenti une fatigue généralisée avec douleur épigastrique. Le jour suivant, il a de nouveau fait un malaise avec difficulté à la marche et troubles visuels. A l'admission aux urgences, la pression artérielle est à 90/60 mmHg, le pouls à 30/min, la saturation en air ambiant à 98%. Le patient se plaint d'une oppression thoracique avec dyspnée de repos et toux sèche. L'examen clinique retrouve un pouls irrégulier et lent, un souffle systolique 1/6 au foyer mitral. Il n'y a pas de signe d'insuffisance cardiaque gauche ou droite, et le reste de l'examen clinique est normal. L'ECG montre la présence d'un bloc auriculo-ventriculaire du 2<sup>e</sup> degré de type Mobitz II avec une fréquence cardiaque à 30/minute (voir figure N°1). L'Atropine est inefficace ; le patient est mis sous Isuprel et transféré dans le service de Réanimation polyvalente. Sur le plan biologique, il existe un syndrome inflammatoire avec CRP à 56 mg/l, VS à 90 mm à la 1<sup>ère</sup> heure. Il existe une hyperleucocytose à 14.800 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup> et une cytolyse modérée (SGOT 67 UI/l, SGPT 99 UI/l), le reste du bilan biologique est normal. La radiographie pulmonaire est normale. Un bilan infectieux a été effectué. La sérologie de la borréliose de Lyme est positive, en faveur d'une infection récente : augmentation du taux des IgG sur deux prélèvements effectués à 10 jours d'intervalle : 107 UI/ml (le 30 juin 1998) puis 155 UI/ml (diagnostic positif >35 U), associé à une diminution des taux des IgM. La sérologie à Chlamydiae est positive, en faveur d'une infection récente : IgG positif au 1/128 et IgA positif au 1/16 . La sérologie de la Légionnelle est négative.

Malgré l'Isuprel mis en route rapidement par voie intraveineuse, la pression artérielle reste à 100/50 mmHg. Une sonde d'entraînement électrosystolique est posée par voie jugulaire interne le 28 juin 1998. Le trouble de conduction régresse, et progressivement, le rythme sinusal réapparaît et persiste après l'arrêt de l'entraînement le 1<sup>er</sup> juillet 1998 (voir figure N°2). Le patient retourne à domicile 48h après l'arrêt de l'entraînement. Une échographie a permis d'éliminer une myocardite en retrouvant un ventricule gauche non dilaté avec une fraction d'éjection normale à 62% et une cinétique régionale conservée.

L'évolution clinique et biologique est également favorable.

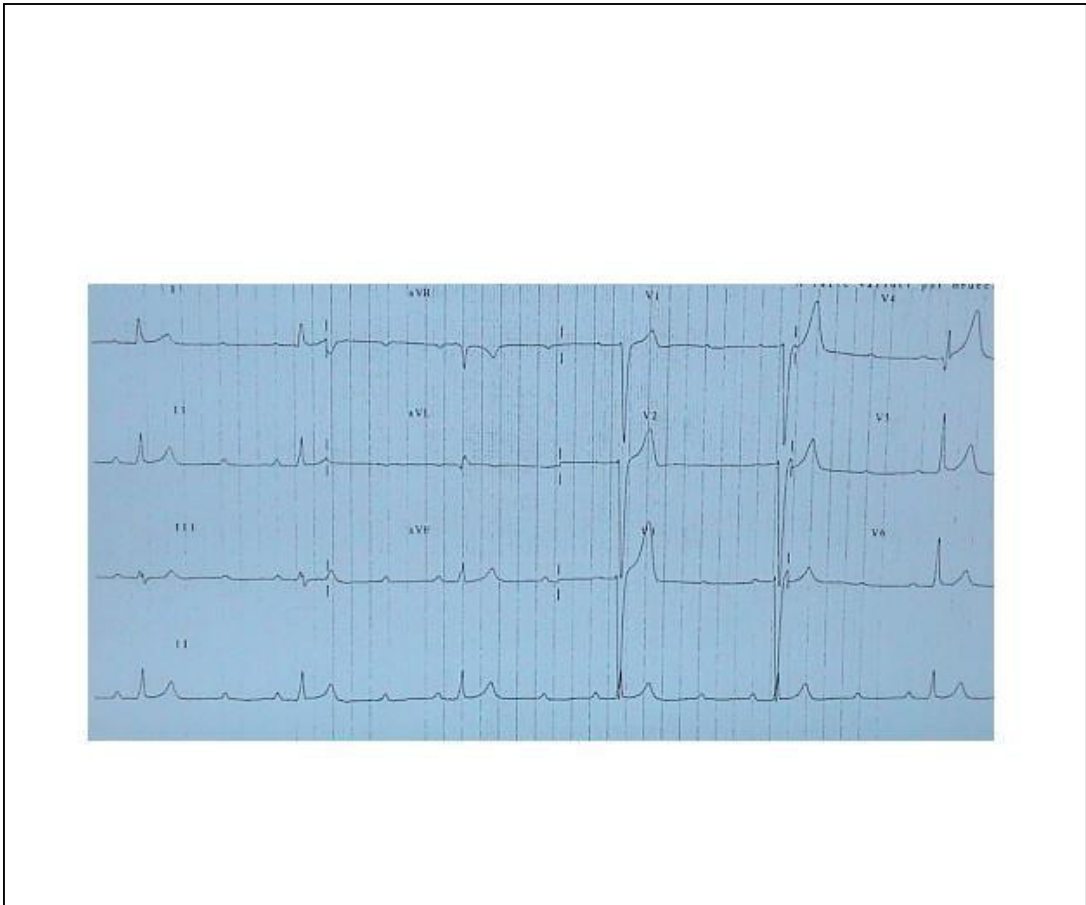
Le patient sort de l'hôpital sous une double antibiothérapie per os : amoxicilline (Clamoxyl 1gx3 / jour) pendant 1 mois et roxithromycine (Rulid 1cpx2 / jour) pendant 2 semaines.

Le patient a été revu en consultation externe le 7 juillet 1998. L'examen clinique était normal, la tension artérielle à 13/8. L'ECG montrait un rythme sinusal et sans particularité.

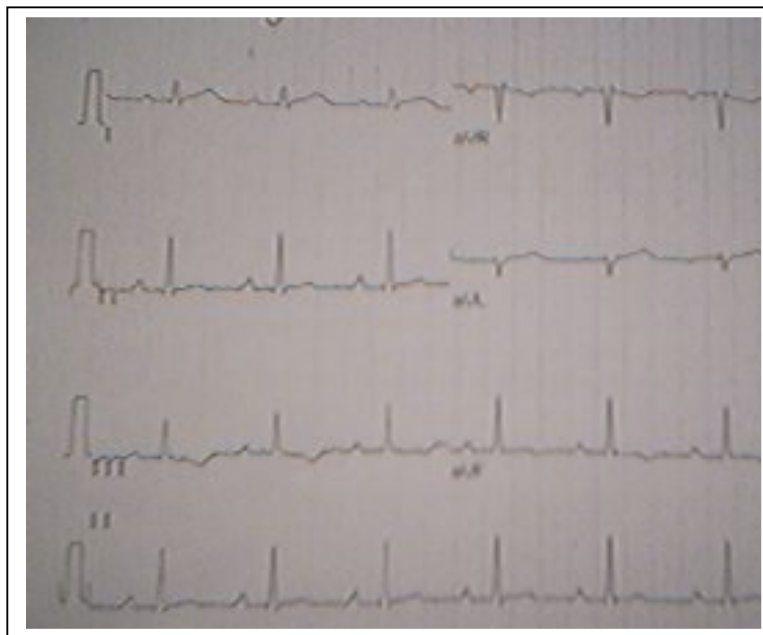
Le patient était encore traité par amoxicilline.

Au total :

Il s'agit d'une borréliose de Lyme révélée par des troubles de conduction cardiaque associée à une infection récente à Chlamydiae.



**N° 1 :** Electrocardiogramme du 28.06.1998 (aux urgences)



**N° 2 :** Electrocardiogramme du 01.07.1998

**3. LA  
BORRELIOSE  
DE LYME**



## A - HISTORIQUE DE LA MALADIE

L'histoire de cette maladie est exemplaire des progrès de la médecine. L'erythema chronicum migrans (ECM), lésion cutanée pathognomonique, a été rapporté pour la première fois en **1909** par le Suédois **AFZELIUS** (5, 6). Puis en **1913**, l'Autrichien **LIPSCHUTZ** a défini les critères cliniques de l'ECM et évoqué le rôle vecteur des tiques (76). En **1922**, **GARIN et BUJADOUX** ont publié en France une observation de méningoradiculite faisant suite à une piqûre de tique et à un érythème ; ils ont précisé les caractéristiques de l'atteinte neurologique qui peut accompagner les signes cutanés (51). En **1930**, **HOLLSTRÖM** a mis en évidence le rapport entre ECM et méningite ; cette observation a été confirmée par plusieurs autres publications en 1940 (32). En **1941**, **BANNWARTH**, et d'autres auteurs ont publié jusqu'aux années 50 des observations analogues permettant de préciser les conditions d'apparition de l'ECM (11). En **1948**, **LENNHOFF** a découvert les spirochètes dans les biopsies de peau des lésions érythémateuses de l'ECM (75). En **1951**, **HOLLSTRÖM** a démontré l'efficacité de la pénicilline G dans le traitement de L'ECM et de la méningite qui y est associée (63). En **1955**, **BINDER** a prouvé l'origine infectieuse de l'ECM (65, 87). En **1960**, **SCHALTENBRAND, BRAMMER et SCHENK** ont observé que la douleur et la lésion radiculaire initiales survenaient fréquemment dans le même segment de dermatome que la lésion initiale de la piqûre de tique ou de l'ECM. Ils ont supposé que l'agent étiologique migrait le long des nerfs ou des lymphatiques périnerveux vers les racines nerveuses et le système nerveux central (72). En **1970**, **SCRIMENTI** a relaté le premier cas autochtone d'ECM migrant apparu aux Etats-Unis et contracté dans le Wisconsin (117). En **1975**, la survenue d'une épidémie d'arthrites inflammatoires non expliquées, en particulier chez des enfants, dans la ville de Lyme (Connecticut) aux Etats-Unis (129) a permis à **STEERE** de montrer le rôle des piqûres de tiques à l'origine de cette affection rhumatologique, ainsi que l'association d'un érythème chronique migrant à cette arthrite. Ils ont donné le nom d'arthrite de Lyme à cette maladie et précisé la possibilité d'atteintes multiviscérales au cours de cette affection justifiant le nom de maladie de Lyme. En **1978**, **STEERE** a établi le rôle vecteur des tiques *Ixodes dammini* (131). En **1982**, **BURGDORFER** a découvert la présence de la bactérie responsable dans le tube digestif d'une tique du genre *Ixodes* vivant surtout en milieu forestier puis a identifié le type de spirochète (23). Celui-ci a été dénommé *Borrelia burgdorferi* par **JOHNSON** en **1984**. En **1983-84**, **BENACH** a mis en

évidence le spirochète dans le sang de 2 malades (16). **STEERE** a isolé le spirochète à partir de produits pathologiques humains, dont un dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) (65, 87). **ACKERMANN** a découvert des spirochètes dans les tiques d'*Ixodes ricinus* et a mis en évidence la présence d'anticorps anti-spirochètes dans le sérum de patients atteints de méningoradiculite et d'ECM (65, 87). En Europe, le premier isolement a été réalisé en Suisse, à partir d'*Ixodes ricinus* en **1983**. Le premier isolement en France a eu lieu en **1985**, à partir également d'*Ixodes ricinus*, par **DOBY** (43).

Il s'agit donc d'une entité clinique nouvellement définie mais dont les symptômes ont été identifiés et décrits depuis près d'un siècle en Europe. Par contre, la description américaine est survenue plus d'un demi-siècle après les observations européennes (15). Cette constatation épidémiologique conduit à envisager l'intervention d'autres propagateurs de la maladie, tels que les oiseaux, pour expliquer la traversée des océans. Par ailleurs, les descriptions régulières de nouvelles atteintes cliniques, montrent qu'il s'agit d'une maladie encore imparfaitement connue (45).

## **B - EPIDEMIOLOGIE**

### **1 - Incidence, prévalence et répartition géographique**

Les études épidémiologiques ont montré que la borréliose de Lyme semble limitée à l'Hémisphère Nord, de la partie la plus occidentale de l'Europe jusqu'au Japon et de la Scandinavie jusqu'à l'Afrique du Nord, ainsi qu'aux Etats-Unis (95, 113, 156). Curieusement, la maladie n'atteint pas l'Hémisphère Sud, même si des études récentes australiennes sont contradictoires (140) (voir figure 3).

Aux **Etats-Unis**, 90% des cas sont recensés dans les états de la côte Est avec près de 10.000 nouveaux cas signalés chaque année (95, 113, 156).

Trois types d'*Ixodes* ont été mis en évidence dans des territoires différents :

- . *Ixodes dammini*, la tique du cerf, est retrouvée dans une région qui s'étend du nord du Maryland au nord-est du Massachusetts, Wisconsin, Minnesota et une partie du sud Ontario, Canada et dans l'Etat de New York, le New Hampshire et le Maine (7, 90, 128).

Une étude dans une zone endémique d'une banlieue nord-est de la cité de New York a montré que l'abondance des tiques était corrélée avec la taille de la propriété. Les propriétés supérieures à 0,5 acre étaient davantage boisées et les tiques y étaient plus nombreuses (85).

- . *Ixodes pacificus*, la tique à pattes noires de l'Ouest, est retrouvée à l'ouest des Etats-Unis, le long des zones côtières de la Californie jusqu'à l'état de Washington et dans le sud-ouest de la Colombie britannique. Les campagnes sont infestées dans le sud du Nevada et dans les montagnes Wasatch près de la cite du lac salé, Utah (7, 90, 128).

- . *Ixodes scapularis*, la tique à pattes noires, s'étend de la Virginie à la Floride et l'ouest du Texas, Oklahoma et Missouri. Elle est largement présente dans le Connecticut (7, 90, 128).

En **Europe**, le nombre annuel de cas estimé est supérieur à 50.000 et semble très variable d'un pays à l'autre et même d'une région à une autre : elle croît d'ouest en est (les taux les plus élevés se trouvent en Europe centrale et en Europe de l'Est), elle diminue du sud vers le nord de la Scandinavie, elle diminue du nord vers le sud en Italie, en Grèce et en Espagne (95). On l'estime en moyenne à 130 cas pour 100.000 habitants en Autriche, et en France à 16.5 pour 100.000 habitants (dont 40 cas pour 100.000 habitants dans le Berry sud) (95).

*Ixodes ricinus*, la tique du mouton, est la tique la plus fréquemment retrouvée en Europe (7, 90, 128).

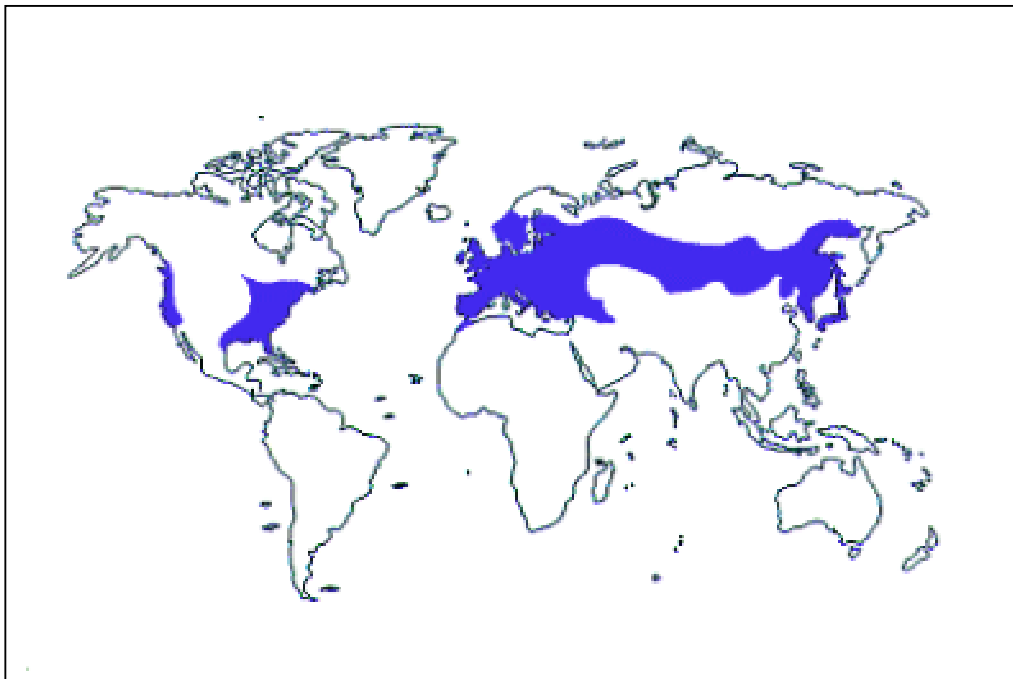
En **France**, la répartition géographique des cas de borréliose de Lyme est similaire à celle des tiques infectées (*Ixodes ricinus*), laquelle est elle-même en rapport avec la densité des grands mammifères sauvages et le climat local. En effet, les tiques ne supportent pas les climats chauds et secs de type méditerranéen ni les altitudes supérieures à 1.000 mètres (95). **DOURNON** a révélé dans une étude, la présence de cas dans 66 départements français, ce qui suggère que la maladie peut être contractée dans tous les départements métropolitains et la Corse (45).

L'INSTITUT PASTEUR a mené en **France**, une enquête de terrain entre 1991 et 1996 qui a permis d'évaluer les risques de contamination pour l'homme dans des foyers détectés en région parisienne (forêts de **Rambouillet**, de **Fontainebleau** et de **Montmorency**). La recherche d'anticorps anti-borrélioses au sein d'une population

particulièrement exposée (personnel de l'Office National des Forêts) a révélé **14%** de séropositivité à **Rambouillet**, **26.3%** à **Fontainebleau** et des pourcentages moindres dans les forêts de petite taille. L'étude des grands mammifères sauvages a établi que **23.9%** des **chevreuils**, **17.4%** des **cerfs** et **19%** des **sangliers** sont porteurs d'anticorps. Les zones à forte densité de ces grands mammifères correspondent aux zones de plus forte abondance des tiques et la période d'abondance s'étend de mars à fin juin. Quant aux **tiques** elles-mêmes, près de **8%** d'entre elles en moyenne sont porteuses de *Borrelia* (159).

En **Australie**, le premier cas d'ECM a été rapporté en 1982 après une piqûre d'insecte dans l'Hunter Valley, une région montagneuse au nord de Sydney (140). Depuis, d'autres cas ont été décrits, mais l'absence d'*Ixodes ricinus* en Australie, doit faire envisager l'existence d'un autre type de vecteur de la maladie dans ces zones (113, 140).

Les **autres pays atteints** : *Ixodes ricinus* a été retrouvée en Afrique du nord (Algérie et Tunisie) et il semble que la maladie soit présente sur le continent africain tout comme en Asie (Chine, Japon) (113).



N° 3 : Distribution de la borréliose de Lyme dans le monde (127)

## **2 - Répartition dans l'année**

Le début de la maladie en France, comme aux Etats-Unis et dans l'ensemble des pays à climat tempéré se situe presque toujours entre mai et octobre, période d'activité des arthropodes en milieu tempéré et des multiplications des contacts hommes-vecteurs (17, 93, 123, 124, 135, 141, 143).

## **3 - Terrain de survenue, facteurs de risque**

La maladie existe à tous les âges, mais elle est plus fréquente chez l'enfant et l'adulte jeune, davantage exposés par la multiplication des contacts avec les tiques lors des promenades en forêt (2, 124, 132, 135, 143).

Elle survient plus fréquemment chez l'homme en raison des professions exposées masculines (bûcherons, gardes chasses). La borréliose de Lyme est inscrite au tableau des maladies professionnelles agricoles (Décret n°88-89 du 22 janvier 1988-J.O. du 28 janvier 1988) (44, 45).

En pratique cependant, la présence de tiques est tellement banale dans la nature (ils sont présents au Bois de Boulogne à Paris) que l'on peut considérer l'ensemble de la population comme exposée (44, 45).

# **C - MECANISMES ET VOIES DE TRANSMISSION**

## **1 - Vecteurs**

**Morphologie** : Ce sont surtout des tiques femelles, appartenant à la classe des acaréens, à la famille des **ixodidés** ou tiques dures. Les Ixodes sont de forme ovalaire, de taille variant de 3 à 20 mm suivant le stade et l'état de réplétion. A jeûn, ils sont aplatis dorsoventralement. Tête, thorax et abdomen sont soudés et portent dorsalement une plaque sclérifiée dont l'importance varie suivant le stade et le sexe. A l'extrémité céphalique, ils sont porteurs d'un rostre ou organe perforateur, formé d'un hypostome portant des denticules dirigés vers l'arrière et de deux chélicères qui sont des organes dilacérateurs. De chaque côté du rostre, sont situés les palpes qui ne pénètrent pas pendant la piqûre. Les stades adultes et nymphaux ont 4 paires de pattes, la larve n'en a que trois (87).

La borréliose de Lyme est la seule borréliose transmise par ce type de tiques.

Les vecteurs principaux sont **Ixodes scapularis** (également dénommée **dammini**) aux Etats-Unis et **Ixodes ricinus** en Europe (128).

Les tiques sont très abondantes dans toutes les régions tempérées, humides et boisées (15, 45). Elles peuvent transmettre la maladie pendant chacun de leur stade de développement (larve, nymphe, adulte). Le caractère indolore de la piqûre et la petite taille des larves et des nymphes, expliquent que l'inoculation passe souvent inaperçue (2, 124).

**Cycle évolutif** : Le cycle de vie de la tique comporte 3 stades : larve, nymphe et adulte, et la recherche de l'hôte intervient donc par 3 fois. Chaque stade dure 1 an. Une larve met donc en moyenne 3 ans pour devenir adulte avec cependant des extrêmes de 2 à 6 ans. Le repas sanguin ne survient qu'une seule fois dans chaque stade et ne dure que quelques jours. S'ensuivent alors la digestion du repas et le développement du parasite jusqu'au stade suivant (la mue) qui se déroulent dans la végétation. La femelle pond environ 2000 œufs d'où sortiront les larves. La larve ne se met en quête d'un hôte que plusieurs jours après son éclosion survenue en juillet et août. Un intervalle de temps lui est en effet nécessaire pour durcir ses téguments, perdre une certaine quantité d'eau et éliminer les déchets de l'incubation. La larve à 6 pattes, à peine visible à l'œil nu, escalade la végétation et attend le passage d'un hôte, habituellement une souris ou un campagnol. Elle grimpe sur l'animal lorsque celui-ci passe tout près et s'attache à sa peau grâce à sa bouche spécialisée. Après un repas sanguin qui dure 2-3 jours pendant lequel elle grossit de 20 à 30 fois, la larve tombe dans la végétation et débute son développement. Après plusieurs mois, elle se transforme en nymphe à 8 pattes de 1,5-2 mm de long, de taille identique à celle de la larve gorgée, qui se nourrira l'année suivante sur un animal de plus grosse taille comme une volaille ou un écureuil pendant 4-5 jours. La phase au sol qui suit le repas est, chez la nymphe, nettement plus longue que chez la larve (2 à 5 mois). Le stade adulte succède au stade nymphal ; chez *Ixodes ricinus*, seules les femelles se gorgent. Elles ne se mettent en quête d'un hôte que plusieurs semaines après leur émergence. La tique femelle adulte, de 4 mm de long à jeûn, parasite un gros animal comme un cerf ou du bétail sur lequel elle se nourrit pendant 7 jours, prenant 5 ml de sang puis grossit à la taille d'un haricot. La femelle gorgée de sang se détache et pond dans un abri naturel : sous une pierre, dans les crevasses du sol, dans la litière végétale. L'accouplement des adultes a lieu

au sol ou sur l'hôte. Les mâles peuvent rester sur leur hôte pendant tout l'hiver. Les larves et les nymphes peuvent en fait parasiter n'importe quel animal, mais ont plus de contacts avec les hôtes qui se déplacent à l'intérieur de la couverture de végétation alors que les tiques adultes grimpent plus haut dans la végétation et habituellement parasitent seulement les gros animaux de la taille d'un lièvre. Les 3 stades sont connus pour mordre l'homme. *Ixodes ricinus* se nourrit sur les animaux de mars à octobre avec 2 sous populations, l'une devenant active au printemps et début de l'été et l'autre, plus restreinte que la première, à la fin de l'été et à l'automne. Le rythme d'activité de recherche d'hôte est surtout déterminé par les périodes de sommeil. Ces mécanismes permettent aux tiques d'éviter d'entrer dans des phases de recherche d'hôte à des moments défavorables de l'année (7, 100) (voir figure N°4).

La tique présente 2 périodes d'activité : au printemps (larves) puis en fin d'été (adultes) (7).

On a également incriminé en France, des **aedes** forestiers, **taons**, **puces** et des **moustiques** (47).

**Facteurs climatiques** : les tiques ne passent que 3 semaines au total fixées sur l'hôte. La température de la peau de l'hôte joue un rôle. Pendant les phases intermédiaires au cours desquelles les tiques sont au sol et sur la végétation basse, les facteurs climatiques ont une très grande importance sur la durée des phases. La température critique de la cire de l'épicuticule est de 32° ; au-dessus de cette valeur, la perméabilité est incompatible avec la survie en raison de la transpiration. La résistance au froid de l'espèce est également considérable : les individus à jeûn survivent après 4 jours à -8°C ; les individus gorgés sont encore plus résistants : ils survivent malgré l'apparition du froid et peuvent même terminer leur mue. Dans la nature, l'espèce peut résister à plusieurs mois de gel. Le facteur limitant est l'hygrométrie ; cette exigence existe non seulement pendant les périodes d'organogenèse mais aussi pendant les périodes d'activité qui précèdent le repas ; la tique, contrainte de rechercher un hôte tout en conservant son équilibre hydrique, ne peut alors survivre que dans les zones où la couverture végétale assure une hygrométrie élevée (sol pratiquement saturé d'eau et humidité constante d'au moins 80% dans l'air) (21, 100).

**Importance de la végétation** : c'est la végétation qui assure la régulation thermique et hygrométrique (microhabitat) dans toute la couche supérieure du sol et à sa surface, soit par elle-même avec ses tiges et ses racines, soit par ses produits de décomposition tels que la litière végétale et l'humus.

L'habitat typique en France est constitué par les forêts de chênes, de hêtres, de châtaigniers, de charmes, d'aulnes, de noisetiers. Parmi les milieux ouverts, *Ixodes ricinus* est plus abondant dans les pâturages de la France tempérée et notamment dans les régions qui subissent l'influence d'un climat atlantique, qu'*Ixodes ricinus* est le plus abondant. Il s'agit le plus souvent de prairies en bordure de bois ou d'une mosaïque de prairies et de bois. Le bocage est encore plus favorable ; les zones à fougères offrent l'abri préférentiel (100, 144).

En résumé, l'habitat de la tique doit satisfaire 2 conditions pour sa survie : un taux d'humidité suffisant et la présence d'hôtes.

**Saison d'activité et facteurs de risque** : en Europe Centrale, on observe 2 pics saisonniers d'activité des tiques en mai-juin et septembre-octobre. En Europe du Nord et dans les régions montagneuses, les 2 pics convergent en un seul pendant l'été. En zone méditerranéenne, l'activité est maximale entre novembre et janvier. En hiver, tous les stades ainsi que les œufs sont protégés par la litière du sol ou dans des gîtes de petits mammifères. La contamination humaine se produit surtout du printemps à l'automne (mai à fin novembre) avec un pic maximum en juillet (87).

Le risque d'infection humaine est surtout lié au contact avec la nymphe : la larve est rarement infectée et l'adulte est assez grand pour être remarqué et enlevé rapidement.

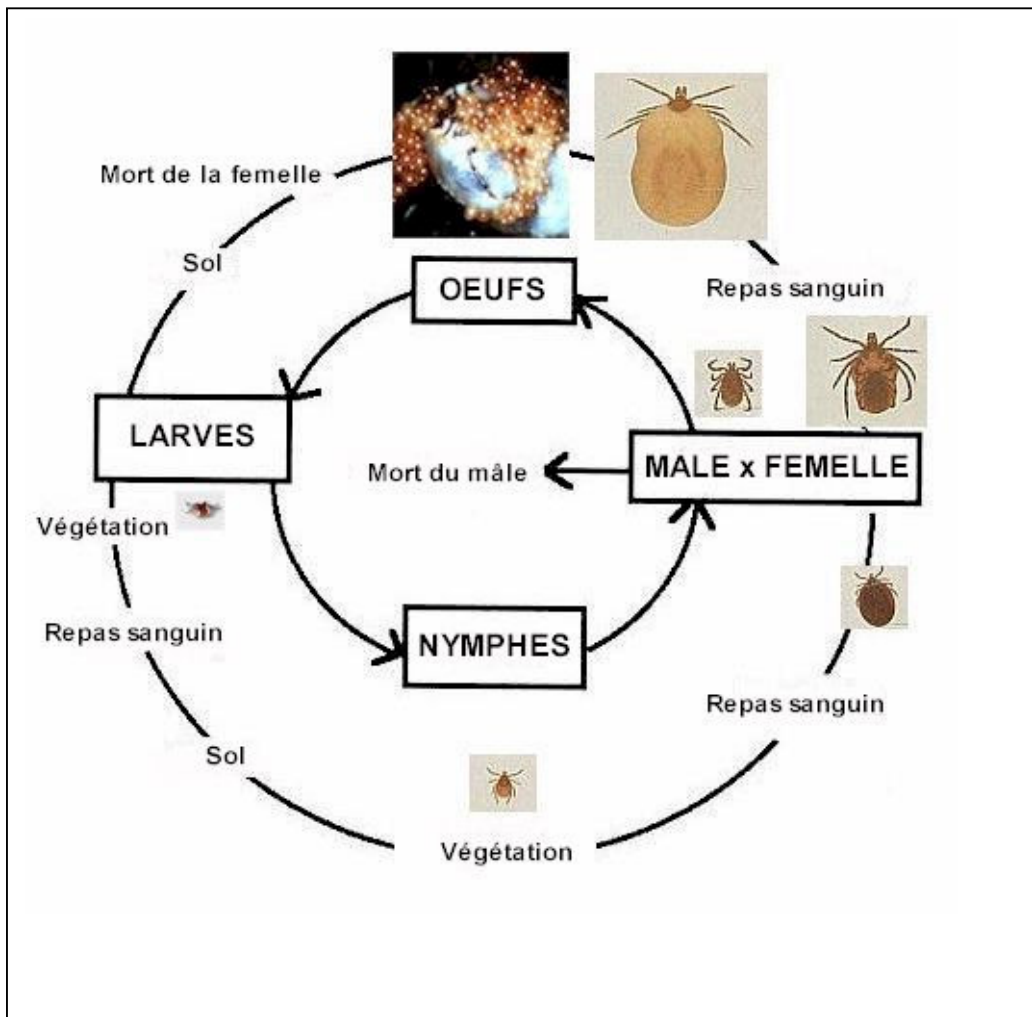
Compte tenu de la nature du réservoir de germes et de ses vecteurs, essentiellement forestiers (44), la fréquentation des bois pour des raisons professionnelles (bûcherons, garde-chasse) ou pour des loisirs (promenade, chasse, pêche et cueillettes de champignons), constitue un facteur de risque non négligeable (111).

**Recherche de l'hôte** : elle s'effectue dans tous les cas. La larve, la nymphe et la femelle recherchent un hôte pour effectuer leur repas ; les mâles, qui, chez cette espèce, ne s'alimentent pas, procèdent aussi à cette recherche, les copulations ayant lieu dans certains cas sur l'hôte (100).



L'attente de l'hôte se fait sur la végétation de 40 à 70 cm du sol, rarement à plus de 1m20. Les tiques préfèrent les endroits ombragés aux endroits ensoleillés, les herbes hautes et dures aux tiges plus basses et flexibles et occupent de préférence le côté de la tige qui les protège du vent et du soleil (100).

Grâce à des organes sensoriels détectant la température et les odeurs (acide butyrique), la tique repère ses cibles alimentaires et se laisse tomber sur son hôte (87).



N° 4 : Cycle de développement d'Ixodes (45)

## 2 - Réservoir de germes

Il est très vaste puisqu'il intéresse de nombreuses espèces de mammifères (cervidés, petits rongeurs, chiens, bétail...) et d'oiseaux (2, 7, 47). L'homme contaminé n'est en fait qu'une impasse dans cette anthrozoonose (47). Les animaux en cause sont surtout des mammifères sauvages (105). Certains animaux (les animaux domestiques par exemple) tout comme l'homme ne sont pas des réservoirs naturels mais uniquement des hôtes occasionnels qui peuvent présenter alors des manifestations cliniques dues à *Borrelia* (105).

En général, les larves et nymphes se nourrissent sur les animaux tels que les lézards, les oiseaux, les rongeurs, les insectivores et les carnivores, les porcs, et parfois les humains. Les adultes préfèrent les grands animaux (tels que les cerfs, le bétail, les chiens) et les humains (7) (voir figure N°4).

Aux Etats-Unis, il existe en tant qu'hôte :

- . 4 espèces de rongeurs : la souris sylvestre à pattes blanches, les oiseaux des prairies, le chipmunk d'Est, les écureuils gris.
- . 4 espèces de lapins : le lapin à queue noire, le lapin à brosse, le lapin à queue blanche du désert, le lapin à queue blanche d'Est.
- . 4 espèces de cerfs : le cerf à queue blanche, le cerf à queue noire, le cerf axe, le cerf de jachère.
- . 4 espèces d'animaux domestiques : le bétail, le cheval, le chien, le chat.
- . l'homme (7).

En Europe, les familles d'hôtes d'*Ixodes ricinus* sont :

- . les oiseaux, essentiellement les Turdidae
- . les mammifères : Erinaceidae, Talpidae, Soricidae, Muridae, Gliridae, Sciuridae, Leporidae, Canidae, Felidae, Mustelidae, Cervidae et Suidae.
- . les principaux hôtes domestiques : bovins, moutons, chèvres, porcs, chiens, chats, chevaux.
- . l'homme (7).

En France, les mulots, les campagnols et les cervidés constituent le réservoir naturel (105).

En Asie et en URSS, on trouve d'autres espèces de tiques principalement l'*Ixodes persulcatus* dont la larve va se fixer sur les rongeurs et les oiseaux alors que les adultes sont retrouvés sur les daims, le bétail, les lièvres et les canidés (7).

*Borrelia burgdorferi* est la seule espèce de borrelia infectant à la fois les mammifères et les oiseaux ; de plus ces derniers peuvent disséminer la maladie beaucoup plus rapidement et représentent un moyen naturel de dissémination du spirochète sur les autres continents (105).

Plusieurs études ont corrélié l'importance de la population de cerfs avec le niveau d'endémie de la maladie. Il est possible que les cerfs constituent un réservoir à la fois pour *Borrelia burgdorferi* et pour les tiques. Ces dernières constituent un réservoir important de spirochètes puisqu'elles restent infectées toute leur vie et parce qu'il existe une transmission verticale de la femelle aux œufs (2, 131, 143).

Les oiseaux porteurs de tiques et/ou d'insectes vecteurs pourraient jouer un rôle de vecteurs intercontinentaux expliquant la présence de *Borrelia burgdorferi* dans une île de la Baltique où les mammifères sont absents (15, 47).

### **3 - Borrelia burgdorferi**

**Morphologie et structure antigénique** : *Borrelia burgdorferi* fait partie de l'ordre des spirochaetales qui regroupe les germes suivants : *treponema*, *borrelia*, *spirocheta*, *leptospira*, *cristispira*. *Borrelia* appartient à la famille des spirochaetaceae (47).

C'est un germe gram négatif, bien coloré par le giemsa, non visible en microscopie à fond clair, mis en évidence au microscope à contraste de phase ou à fond noir comme les autres spirochètes (47).

Il se présente sous la forme d'une hélice flexible de 0,2 à 0,3 µm de diamètre pour 4 à 30 µm (=micromètre) de long, animé de mouvements de rotation et de translation (voir figure N°5). Il possède de 7 à 11 flagelles, il est catalase négatif et microaérophile. Il comporte de l'extérieur vers l'intérieur : une enveloppe externe, les filaments axiaux, une mince paroi de peptidoglycane et la membrane cytoplasmique que limite le cylindre. L'acide présent dans le peptidoglycane est l'ornithine. Il est porteur de 4 à 7 plasmides, l'un de ceux ci contenant le gène codant pour les 2 protéines majeures de surface, à savoir la 31 KD op A

ou P31 et la 34 KD op B ou P34. Celles-ci montrent des variabilités importantes entre les souches. Elles sont cotranscrites à partir d'un ADN plasmidique linéaire de 49 kilobases. D'autres composantes protéiques ont été dénombrées, la P41 flagellaire, la P60 antigène commun, la P22 protéine du cylindre cytoplasmique, les P27, 29, 66, 70, 73, 75, 83, 92 ou P100 (13, 112).

L'analyse structurale par microscopie électronique et électrophorèse au gel d'agarose a révélé un chromosome de 1000 kilobases et un type unique de ADN linéaire chromosomal et un ADN circulaire superenroulé (13, 112).

Le génome a entièrement été séquencé aux Etats-Unis en décembre 1997 (128).

**Culture** : La culture de cette bactérie est très difficile (47). Elle s'effectue à une température moyenne de 35° (entre 34 et 37°) sur milieux dérivés de Kelly (Barbour-Stoenner-Kelly ou BSK). Les cultures obtenues à partir de souches extraites de tiques sont plus souvent positives que celles réalisées à partir de liquides biologiques de patients (sang, LCR, liquide synovial) ce qui peut s'expliquer par le très petit nombre de germes présents dans ces prélèvements (45).



N° 5 : *Borrelia burgdorferi* après coloration de Vago (45)

**Différences phénotypiques et génotypiques** : Certaines souches isolées en Europe ont une structure antigénique apparemment identique à celle des souches nord-américaines alors que d'autres présentent des différences génotypiques et phénotypiques (143). Ces différences peuvent expliquer les variations symptomatiques constatées entre l'Europe et les Etats-Unis en sachant tout de même que l'homologie des ADN est suffisamment importante pour considérer qu'il s'agit d'une seule et même espèce de bactérie (45).

Il existe une variation antigénique de la membrane externe qui expliquerait les problèmes de récurrence, les possibilités de rechute malgré la présence d'anticorps de protection et la persistance de ces spirochètes dans l'organisme des hôtes et des vecteurs (47).

Il existe des similitudes antigéniques entre *Borrelia burgdorferi*, les tréponèmes et les leptospires. La sérologie de la borréliose de Lyme peut alors être faussement positive chez les sujets porteurs d'anticorps dirigés contre ces différents germes (45).

Les 3 espèces de borrelies responsables de la borréliose de Lyme décrites à l'Institut Pasteur semblent provoquer des manifestations cliniques différentes chez l'homme : ***Borrelia burgdorferi sensu stricto*** (seule espèce présente aux Etats-Unis) provoque préférentiellement des atteintes articulaires, ***Borrelia garinii*** est plutôt associée à des symptômes neurologiques et ***Borrelia afzelii*** à des manifestations cutanées tardives. Ces 3 espèces sont retrouvées en Europe et en Asie, et toutes trois provoquent l'EM pathognomonique (26, 40, 127).

Les formes cliniques européennes sont différentes des formes américaines. Les formes neurologiques représentent en Europe la majorité des complications, les formes cutanées tardives ne sont pas décrites aux Etats-Unis. Les complications articulaires sont plus fréquentes aux Etats-Unis (40).

Un consensus européen (The European Union Concerted Action on Risk Assessment in Lyme Borreliosis ou EUCALB), a récemment été élaboré : il est composé de cliniciens et de scientifiques de 17 pays européens, qui coopèrent à travers des études écologiques, biologiques, épidémiologiques et cliniques, pour étudier la borréliose de Lyme en Europe (26, 40, 127).

#### 4 - Voies de transmission

Les spirochètes se trouvent dans l'intestin chez la tique à jeûn et se multiplient au début du repas sanguin. Ils migrent vers les glandes salivaires pendant le repas sanguin en 2-3 jours. Elles sont transmises à l'hôte par la salive. Cependant, un certain pourcentage de tiques (spécialement *Ixodes persulcatus*) porte déjà les spirochètes dans leurs glandes salivaires et ceci explique certains cas de borrélioses qui surviennent même après l'ablation rapide de la tique. La présence des spirochètes dans l'intestin des tiques, a fait suggérer la régurgitation comme un mode possible de transmission mais aucune preuve évidente n'a confirmé cette hypothèse (24).

Puisque *Ixodes* ne se nourrit qu'une seule fois dans chaque stade, l'infection est habituellement acquise lors d'un stade (ex.larve) qui se nourrit sur un réservoir d'hôte de spirochète et est transmise au stade suivant (ex.nymphe). Il s'agit d'une transmission transstadiale. Dans le cas d'*Ixodes ricinus*, on pense que les nymphes sont responsables de la plupart des cas de borréliose de Lyme, puisqu'ils sont plus nombreux que les adultes, plus susceptibles de mordre les hommes (>80% des morsures) et moins détectés. Dix à 30% de nymphes sont infectées. Chez *Ixodes persulcatus*, les nymphes semblent être peu disposées à mordre les hommes et la plupart des cas est transmis par les adultes. Les larves de ces 2 espèces sont rarement infectées (<5%). Puisque la transmission aux hommes de ***Borrelia burgdorferi* sensu lato** par les larves est peu fréquente, il a été suggéré par plusieurs auteurs que les larves peuvent avoir un rôle dans le maintien en circulation du spirochète dans la nature par infection du réservoir d'hôte comme les rongeurs. Des expériences récentes avec des gerbilles infectées par des larves d'*Ixodes ricinus* porteuses de *Borrelia* ont montré que la transmission par des larves est possible. Bien qu'*Ixodes ricinus* et *Ixodes persulcatus* soient apparemment surtout responsables de l'infection des hommes par le spirochète, ***Borrelia burgdorferi*** a été trouvé dans plusieurs autres espèces de tiques. La présence de ***Borrelia burgdorferi*** dans une tique ne signifie pas qu'elle est capable de transmettre cet organisme (24).

## D - LES DIFFERENTES MANIFESTATIONS CLINIQUES

La borréliose de Lyme était anciennement classée en 3 phases, primaire, secondaire et tertiaire par analogie avec la syphilis (45, 47).

Actuellement on distingue, 2 types de manifestations de la borréliose de Lyme :

- . les manifestations précoces : surviennent du 2<sup>ème</sup> au 32<sup>ème</sup> jour (32) après l'inoculation et sont principalement cutanées, neurologiques ou cardiaques.
- . les manifestations tardives : sont neurologiques, articulaires, cutanées et peuvent survenir plusieurs années après l'inoculation (128).

S'ils ne sont pas traités au stade des manifestations précoces, la majorité des patients va développer des manifestations tardives. Mais certains patients peuvent présenter des manifestations tardives sans qu'aucune atteinte précoce n'ait eu lieu ou n'ait été diagnostiquée.

Très peu de signes cliniques de la borréliose de Lyme sont spécifiques de l'infection par *Borrelia burgdorferi* et le diagnostic doit être fait à la lumière de l'histoire clinique, de l'examen physique, de la notion d'exposition au risque et des preuves sérologiques.

La lésion cutanée pathognomonique de la borréliose de Lyme est représentée par l'érythème migrant (EM). Bien que mondialement décrit, il existe une plus grande variété de présentations cliniques en Europe qu'aux Etats-Unis, ce qui est vraisemblablement corrélé avec la plus grande variété d'espèces de *Borrelia burgdorferi* présentes en Europe.

L'infection par *Borrelia burgdorferi* peut être asymptomatique ou avoir des présentations cliniques variées, tant dans le temps que dans la symptomatologie (45).

## 1 - Manifestations précoces localisées

### 1-1-Erythème migrant ou Erythema migrans (EM)

Anciennement dénommé **érythème chronique migrant** ou **erythema chronicum migrans**, il représente la manifestation pathognomonique et caractéristique de la maladie (128).

C'est un érythème annulaire dont le centre est en général plus clair que la bordure active et qui s'étend de façon centrifuge (152).

Il débute typiquement de 2 à 30 jours après la piqûre de tique (47).

La lésion initiale est une petite macule rouge et arrondie ou parfois une papule légèrement infiltrée. Elle s'étend par sa périphérie de façon centrifuge (ceci est en rapport avec la migration du spirochète dans la peau) en formant l'image caractéristique d'un anneau rouge ou rosé centré par la piqûre de tique. Tandis que la lésion s'étend, le centre s'éclaircit et la peau y retrouve alors un aspect normal. Les bords de l'anneau sont en règle relativement bien limités, parfois discrètement surélevés (135).

L'érythème siège essentiellement aux membres inférieurs (environ 50% des cas), en particulier au niveau du creux poplité, de la cuisse et de l'aîne. Dans environ 25% des cas, on le trouve au niveau de la moitié inférieure du tronc (abdomen, lombes, fesses) et dans le restant des cas, les lésions sont localisées sur la moitié supérieure du corps (tronc supérieur, membres supérieurs et tête) (93, 141, 143).

La trace de la piqûre de tique peut persister quelques semaines sous forme d'une petite lésion centrale noire ou rouge foncé (45). Dans la très grande majorité des cas, l'érythème migrant est asymptomatique (93, 124). Il est chaud au toucher (130). Les patients peuvent cependant parfois ressentir une sensation de cuisson ou de prurit (93, 130). Il est exceptionnellement hypoesthésique (130). Il peut exister une adénopathie régionale (93, 124).

En général, au moins pendant les premiers jours de son évolution, l'érythème migrant est isolé. Il n'y a pas de fièvre, pas de manifestations systémiques, pas de syndrome inflammatoire ni d'anomalies de la numération (93, 124, 141, 143).

L'extension de l'érythème peut être progressive (3 à 5 cm par semaine) ou se faire par poussées successive (93, 135). Certains rash peuvent être très clairs et peu ou pas surélevés par l'œdème et passent alors facilement inaperçus, particulièrement si la personne a une peau de couleur foncée ou si la piqûre a eu lieu dans une zone non visible.



D'autres lésions peuvent être de forme ovale ou avoir un aspect en cercles concentriques. Le centre est parfois vésiculo-pustuleux, voire nécrotique (45). Les lésions sont parfois uniformément érythémateuses sans décoloration du centre. L'extension centrifuge peut être modeste. Les lésions peuvent parfois être infiltrées ou recouvertes de squames (130, 135).

Les lésions cutanées survenant avant 48h peuvent être dues à une réaction locale à la piqûre ou à une infection bactérienne aiguë streptococcique ou staphylococcique.

Non traité, l'EM évolue le plus souvent vers la guérison en 1 mois environ (62, 130, 135).

Cette guérison spontanée est trompeuse puisque le malade reste exposé à la survenue de manifestations tardives. Des évolutions prolongées de l'EM (14 mois) sont possibles réalisant probablement des formes de passage vers la maladie de Pick-Herxheimer (135).

Traité, la lésion pâlit en quelques jours et disparaît en moins d'une semaine (141). Il arrive cependant que la peau reste pigmentée pendant plusieurs semaines après la guérison (135) (voir figures N°6, 7, 8, 9).



N° 6, 7, 8, 9 : Erythème migrant à différents stades

## 1-2-Lymphocytome borrélien

Egalement dénommé **lymphocytome cutané bénin** ou **lymphadenosis benigna cutis**. C'est une forme rare de manifestation précoce localisée de borréliose de Lyme (15).

Les lésions apparaissent sous forme de nodules violacés, arrondis ou ovalaires, à contours nets, fermes, lupoïdes à la vitropression. La peau est violacée ou rouge-brun (49).

Les signes fonctionnels sont pauvres (prurit, picotement), le plus souvent absents.

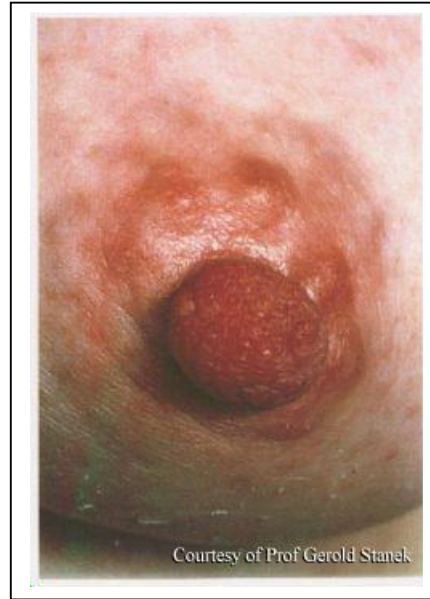
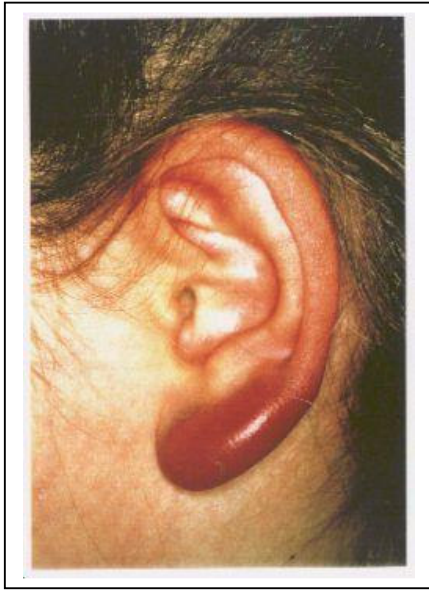
Dans les formes **localisées**, les lésions siègent préférentiellement sur l'extrémité céphalique et le thorax. Certains auteurs ont insisté sur la localisation au lobule de l'oreille chez l'enfant et l'aréole mammaire ou le mamelon chez l'adulte (49, 152). Il convient de remarquer que ces localisations sont très différentes de celles de l'EM et qu'elles ne correspondent pas aux sites habituels de piqûres de tique. Toutes les zones du corps peuvent cependant être touchées (45). La lésion atteint sa taille maximale en quelques mois puis persiste pendant des mois ou des années avant de régresser spontanément.

Elle s'observe à tous les âges de la vie mais plus souvent chez la femme que chez l'homme (contrairement aux autres manifestations de la borréliose de Lyme) (45).

Les formes **disséminées** n'ont pas de localisation préférentielle. Elles sont observées aussi bien chez l'homme que chez la femme, en général après 50 ans (49). Elles n'ont pas de localisation préférentielle. Cliniquement, il s'agit de nappes ou de plaques, parfois d'aspect tumoral, formées de lésions micro-nodulaires, justifiant le recours à la biopsie (45). L'étude histologique met en évidence dans le derme un infiltrat lymphocytaire reproduisant l'architecture de structures lymphoïdes, véritables ganglions dans la peau, aspect pouvant simuler un lymphome. La présence, dans certains lymphocytomes, de *Borrelia burgdorferi* et les études sérologiques permettent de faire le diagnostic différentiel (15).

Le lymphocytome borrélien peut être associé à l'érythème migrant, quelque soit le stade de l'infection.

En l'absence de traitement, l'évolution se fait par poussées puis vers la régression avec parfois un aspect atrophique de la peau (45). La régression sous antibiotiques des lymphocytomes est mal documentée et en tout état de cause n'est pas spectaculaire (153) (voir figures N°10, 11).



N° 10, 11 : Lymphocytome borrélien (127)

## 2 - Manifestations précoces disséminées

Le germe peut diffuser par les vaisseaux sanguins et lymphatiques, aux autres sites cutanés, et aux autres tissus : nerveux, musculaire, articulaire et cardiaque. L'atteinte de ces systèmes peut entraîner des présentations cliniques variées, dont la durée varie de quelques semaines à plus d'1 an après l'infection initiale.

Les atteintes caractéristiques de ce stade sont :

### 2-1-Erythème migrant multiple (EMM)

Il était considéré comme une manifestation de la phase secondaire dans l'ancienne classification (45).

Parfois précoce après l'inoculation, cette lésion est due à la dissémination septicémique du germe (130, 135). L'EMM doit être différencié des lésions primaires multiples liées à plusieurs piqûres de tiques (45).

Les lésions sont habituellement plus petites, plus tardives et différent de l'érythème migrant primitif par l'absence de caractère migrateur (135). Leur nombre est variable

(jusqu'à 20 ou 30), elles sont réparties sur l'ensemble des téguments mais respectent les paumes et les plantes (135).

Plusieurs poussées successives (jusqu'à 6) sont possibles. Chacune d'entre elles peut s'accompagner de fièvre ou d'autres manifestations cutanées (rash malaire, urticaire, conjonctivite) (135).

L'évolution se fait cependant en règle vers la guérison spontanée en quelques semaines, mais en l'absence de traitement, le patient reste exposé à la survenue d'autres manifestations de la maladie (45).

L'EMM est rare en Europe (0.5 à 8% des cas) (93, 152), 1 cas sur 200 dans la série de Ruel et Dournon (45, 111), mais relativement fréquent aux Etats-Unis (17).

## **2-2-Atteintes articulaires**

L'atteinte articulaire de la borréliose de Lyme est possible à tous les âges de la vie, particulièrement chez l'enfant (132). Elle est estimée à environ 50% des cas. Deux types de manifestations articulaires sont observés : les arthralgies et les arthrites (45).

### ***2-2-1-Les arthralgies***

Elles surviennent précocement dans le cours de la maladie, 8 à 45 jours après l'inoculation (24 jours en moyenne) (130, 135). Il s'agit de ***douleurs*** migratrices, touchant une ou plusieurs articulations, associées à des ***myalgies*** et des douleurs au niveau des tendons et des bourses. Au niveau de chaque articulation intéressée, la douleur dure de quelques heures à quelques jours. Ces douleurs peuvent être réveillées ou aggravées au début du traitement antibiotique, probablement à la suite d'un syndrome de lyse bactérienne (45).

Environ la moitié des patients développent un épisode d'arthrite franche (45).

### ***2-2-2-Les arthrites récurrentes***

Les arthrites sont plus tardives. Dans la série française de **DOURNON** (45), elles apparaissent 30 à 180 jours (67 jours en moyenne) après l'inoculation, délais comparables à ceux observés dans les autres pays européens et aux Etats-Unis. Elles sont observées en été ou en automne (130).

Le tableau réalisé est habituellement celui d'une oligoarthrite asymétrique et récidivante, touchant le genou. Les autres atteintes sont par ordre décroissant l'épaule, le coude, les

articulations temporo-maxillaires, la cheville, la hanche, le poignet et les articulations des doigts et des orteils (61, 130, 143). Les tableaux de polyarthrite sont exceptionnels.

Habituellement, le genou est surtout oedématié, peu douloureux (61, 129, 130, 132). La présence d'un kyste poplité est relativement fréquente (130). Les autres articulations, lorsqu'elles sont atteintes, ne sont souvent douloureuses qu'à la mobilisation (61).

Selon **STEERE**, la durée de chaque atteinte articulaire est habituellement courte (8 jours en moyenne) mais peut persister jusqu'à 3 mois (61, 130). La plupart des patients ont entre 1 et 6 poussées, souvent séparées par de longues rémissions (1 à 10 semaines, en moyenne 4) (61, 130). La durée de chaque poussée et de l'intervalle entre 2 poussées sont imprévisibles. Un épanchement résiduel indolore et parfois une raideur matinale peuvent persister entre les poussées (130).

Les radiographies des articulations atteintes sont normales ou ne montrent qu'un gonflement des parties molles (61).

La ponction articulaire ramène un liquide de type inflammatoire avec une majorité de polynucléaires, moyenne de 25.000 éléments/mm<sup>3</sup> avec des extrêmes allant de 700 à 300.000. Une cryoglobuline est souvent présente dans le liquide articulaire. La vitesse de sédimentation est modérément accélérée pendant les poussées (<40 mm à la 1<sup>ère</sup> heure) (61).

Des études par amplification antigénique (PCR) ont permis de détecter la présence d'ADN burgdorferien dans le liquide synovial de 75 patients sur 88 atteints d'arthrite de Lyme, alors que cet ADN n'a été retrouvé chez aucun des 64 sujets témoins (94).

Dans la majorité des cas, les poussées d'arthrite s'espacent et disparaissent spontanément en quelques mois. Dans un pourcentage mal connu de cas (10% selon Steere), l'atteinte d'une articulation (le genou, en général) se pérennise réalisant une atteinte chronique (61, 132).

### **2-3-Atteintes neurologiques**

Quel que soit leur type, périphérique ou central, les atteintes neurologiques s'accompagnent dans la majorité des cas d'une méningite lymphocytaire d'évolution prolongée (97). Elles sont directement liées au germe : en effet *Borrelia burgdorferi* a été isolé dans le LCR (133) et le tissu cérébral (142), et les antibiotiques ont un effet spectaculaire (142). Les signes neurologiques sont présents 9 fois sur 10 en Europe et apparaissent en moyenne 1 mois après la piqûre de tique (45). L'érythème migrant peut

avoir disparu lors de leur apparition, mais dans plusieurs cas, la présence des signes cutanés a facilité le diagnostic (45).

### *2-3-1-Les atteintes périphériques*

Elles dominent les manifestations neurologiques.

L'atteinte **radiculaire à prédominance sensitive** est l'atteinte la plus typique et la plus fréquente (58, 101, 123, 124, 143). Elle se manifeste par des douleurs très intenses, qui débutent le plus souvent dans le territoire de la piqûre de tique et/ou de l'EM (54, 62, 101, 123). Elles sont exacerbées pendant la nuit responsables d'une insomnie (58). Elles sont parfois accompagnées de paresthésies (58).

L'extension des douleurs peut être beaucoup plus importante et intéresser les 4 membres et le tronc. Quel que soit le siège de la radiculite, il est habituel que s'y associent des rachialgies surtout nocturnes et parfois très intenses (58). Ces douleurs sont peu ou pas calmées par les antalgiques usuels et les anti-inflammatoires (54).

L'examen clinique peut être strictement normal ou mettre en évidence une hypoesthésie, une diminution de la force musculaire et/ou une abolition des réflexes dans le territoire douloureux ou de façon plus diffuse (62).

En l'absence de traitement, cette radiculite dure de 15 jours à 6 mois (en moyenne 2 mois) (51, 58) et peut évoluer seule ou associée aux autres atteintes neurologiques (62). Contrastant avec l'inefficacité des traitements symptomatiques, les beta-lactamines ont un effet spectaculaire sur les manifestations douloureuses des radiculites de la borréliose de Lyme (58, 62, 142, 143) et sont un excellent argument en faveur du diagnostic.

Les atteintes **motrices périphériques** sont plus rares que les atteintes sensibles auxquelles elles sont souvent associées (97, 101, 123, 142).

Elles sont responsables de paralysies asymétriques proximales et peuvent évoluer vers l'amyotrophie précoce (97). Les réflexes tendineux sont diminués ou abolis dans les territoires paralysés, ou parfois de façon plus diffuse (62, 97).

Ces paralysies régressent habituellement en 6 à 8 semaines. Des évolutions prolongées et des séquelles motrices sont cependant possibles (62, 97).

L'efficacité des antibiotiques est moins nette que dans les formes sensibles pures (73).

Des paralysies phréniques pouvant rendre nécessaire une assistance ventilatoire ont été décrites (101).

Des paralysies des **nerfs crâniens** accompagnent ou suivent la radiculite. Elles sont fréquentes dans toutes les séries de la littérature (16, 29, 58, 62, 97, 101, 142, 143). Parmi les nerfs crâniens, le nerf facial est le plus souvent atteint, réalisant une **paralysie faciale périphérique** uni- ou bilatérale, d'emblée ou secondairement (29, 58, 97, 101). Tous les autres nerfs crâniens peuvent être atteints, notamment le trijumeau et les oculo-moteurs (97, 101, 123, 130, 143). Des cas d'hyposmie et de parosmie, de névrite optique, d'atteinte de la 8<sup>e</sup> et de la 12<sup>e</sup> paire ont été publiés (101, 123, 142, 143). L'atteinte des nerfs crâniens peut être isolée, le tableau clinique étant alors, par exemple, celui d'une paralysie faciale a frigore (29, 123). Le délai moyen d'apparition de la paralysie faciale est de 40 jours après la morsure de tique dans la série de Dournon et de 20 jours dans une série américaine (29, 45).

L'examen du LCR révèle le plus souvent l'existence d'une méningite lymphocytaire (29). Le pronostic de l'atteinte des nerfs crâniens est bon mais la récupération, qui peut demander des mois est longue et parfois incomplète (29, 73, 123, 142, 143). Ainsi, dans une série de 100 paralysies faciales, Clark a observé 16 récupérations incomplètes et 1 cas de séquelles sévères (29).

### *2-3-2-L'atteinte centrale*

La **méningite** est généralement cliniquement muette (101) mais elle est commune à l'ensemble des manifestations neurologiques. L'absence de signes cliniques de méningite ne permet toutefois pas de la récuser formellement (29, 58, 97, 143). Elle n'est souvent découverte qu'à la ponction lombaire chez les patients présentant des signes neurologiques périphériques et/ou centraux (45). La méningite peut exister de façon isolée sans anomalie neurologique (142, 143), surtout chez les enfants (101, 142, 143).

L'analyse du LCR retrouve une pléiocytose composée majoritairement de lymphocytes (90 à 100%) et une glycorachie normale (58, 97, 123). La présence de *Borrelia burgdorferi* dans le LCR confirme le rôle pathogène direct de la bactérie sur le système nerveux central. L'électrophorèse et l'immunoélectrophorèse montrent une augmentation oligoclonale des gammaglobulines qui peut conforter le diagnostic erroné de sclérose en plaques (97, 123). De nombreux signes de focalisation peuvent s'associer à cette méningite, traduisant l'atteinte du parenchyme cérébral par la bactérie (105). Cette **méningoencéphalite** est loin d'être rare, puisqu'elle peut représenter 25% des formes neurologiques de la borréliose de Lyme (105).

Les atteintes neurologiques peuvent être mises en évidence grâce à la résonance magnétique nucléaire (45).

En l'absence de traitement antibiotique adapté, ces atteintes neurologiques centrales peuvent persister des mois (142).

#### **2-4-Cardites**

Habituellement blocs auriculo-ventriculaires, mais peuvent aussi exister d'autres troubles de conduction, des troubles du rythme, des péricardites, des myocardites, des cardiomyopathies dilatées, des insuffisances cardiaques, des endocardites.

Ils seront détaillés dans un chapitre ci-dessous.

#### **2-5-Autres manifestations rares**

- . **Oculaires** : paralysies des nerfs oculomoteurs, névrites optiques, anomalies secondaires à une hypertension intracrânienne, éventuelles complications oculaires des paralysies faciales, conjonctivites accompagnant l'érythème migrant et surtout les uvéites antérieures et postérieures dont l'évolution peut se faire vers la panophtalmie puis vers la cécité (45).

- . **Hépatite** : *Borrelia burgdorferi* a été isolé par culture à partir d'un prélèvement hépatique ; il serait responsable d'une hépatite granulomateuse.

- . **Orchite** (127)

### **3 - Manifestations tardives**

Ce stade rare survient plusieurs années après l'infection initiale et peut toucher les articulations (arthrite chronique de Lyme), la peau (acrodermatite chronique atrophiante), ou rarement le système nerveux (syndromes neurologiques chroniques).

#### **3-1-Arthrite chronique de Lyme**

Rare en Europe, elle est plus fréquente aux Etats-Unis. Dans la majorité des cas (9 fois sur les 10 malades de **STEERE**), elle apparaît après plusieurs mois (entre 4 et 24 mois) d'accès intermittents d'arthrites ou d'arthralgies (132). Dans quelques cas, l'arthrite



chronique semble avoir été la première manifestation rhumatismale de la maladie (61, 132). Le genou est la localisation élective des arthrites chroniques de la borréliose de Lyme (61, 132), qui atteignent plus rarement les hanches et les épaules (37, 61). L'atteinte du genou était bilatérale chez 4 cas des 10 malades de **STEERE** (132).

Cliniquement, un volumineux épanchement intra-articulaire est en général au premier plan. De façon non exceptionnelle (3 fois sur 10), y est associé un kyste poplité, qui peut évoluer vers la rupture (132).

La douleur est en règle générale modérée, il n'y a pas de dérouillage matinal.

A l'examen, l'articulation est peu inflammatoire. Outre l'épanchement, l'anomalie la plus fréquente est l'hypertrophie de la synoviale qui peut être palpable (61, 132). Cette mono- ou biarthrite du genou est le plus souvent isolée, sans manifestation générale.

La vitesse de sédimentation (VS) est peu accélérée, en moyenne 24 mm à la première heure (extrêmes de 4 à 54) dans la série de **STEERE** (61, 132).

Le liquide articulaire est de type inflammatoire à prédominance de polynucléaires, contenant de 500 à 80 000 éléments/mm<sup>3</sup>. La présence d'une cryoglobuline est constante dans le liquide (132). Le titre des anticorps dirigés contre *Borrelia burgdorferi* est au moins aussi élevé dans le liquide articulaire que dans le sang (61).

Il s'agit d'une atteinte directe de l'articulation puisque des spirochètes ont pu être isolés dans l'articulation et l'ADN a pu être détecté dans le liquide articulaire (61).

Les radiographies peuvent mettre en évidence une déminéralisation péri-articulaire avec amincissement du cartilage et érosions osseuses, ou un pincement de l'articulation avec ostéosclérose et ostéophytose. L'aspect radiologique est donc soit celui d'une arthrite inflammatoire soit celui d'une atteinte dégénérative (61).

L'atteinte s'éteint habituellement après plusieurs années mais peut laisser des séquelles articulaires résiduelles dans les cas sévères.

Bien que des phénomènes inflammatoires et immunologiques secondaires participent sans doute largement à la physiopathogénie de l'atteinte synoviale, ces arthrites chroniques sont avant tout d'origine infectieuse. En effet, *Borrelia burgdorferi* est retrouvée dans les articulations atteintes et une antibiothérapie adaptée est en général suivie d'une amélioration au moins partielle. On pense que certains patients, particulièrement ceux chez qui le traitement de l'arthrite a été résistant, peuvent aussi avoir une prédisposition génétique à l'arthrite de Lyme, (appartenance au groupe HLA-DR4 et/ou DR2) suggérant un facteur immunogénétique dans la pathogenèse (134).

### 3-2-Acrodermatite chronique atrophiante (ACA)

Egalement dénommée **maladie de Pick-herxheimer**. Il s'agit d'une affection relativement rare, plus fréquente en Europe qu'aux Etats-Unis (45). Elle existe surtout en Scandinavie, en Europe centrale et du Nord. En France, elle est retrouvée surtout en Alsace (45) mais aussi dans d'autres régions comme la Normandie et la Bretagne (45).

Elle peut s'observer à tous les âges de la vie, mais les sujets adultes sont les plus souvent atteints (10).

Elle siège presque toujours au niveau de la face d'extension des membres, en particulier celle des membres inférieurs (10, 66, 152). L'ACA apparaît en général là où siégeait un éventuel EM. Celui-ci peut avoir guéri dans les délais habituels, l'ACA n'apparaissant qu'après un intervalle libre de plusieurs mois ou années, ou au contraire l'EM peut avoir persisté et avoir peu à peu évolué vers l'ACA (10).

La lésion cutanée, initialement localisée, s'étend progressivement et se bilatéralise souvent (10, 152). Au début, l'ACA se présente comme un érythème, parfois cyanotique, à contours arrondis, souvent mal délimités, accompagné d'une infiltration diffuse ou localisée de la peau atteinte (66). Le diagnostic est difficile à ce stade. Puis les lésions s'étendent progressivement et évoluent vers l'atrophie, mettant peu à peu à nu le réseau veineux superficiel (10). L'épiderme devient lisse, brillant, « en pelure d'oignon ».

Dans le territoire atteint, il peut exister des manifestations rhumatismales et surtout une neuropathie périphérique (152). A ce stade, le diagnostic clinique est relativement facile. L'examen histologique montre au début un infiltrat lymphocytaire dermique, en bande continue sous épidermique ou en nodules périvasculaires. Puis au stade d'atrophie, l'épiderme hyperkératosique est réduit, la granuleuse disparue, l'infiltrat moins important est remplacé par une fibrose dermique.

Le diagnostic différentiel peut être difficile initialement avec un lymphome et à la phase atrophique avec une sclérodermie. L'histologie, la sérologie et la régression progressive des lésions sous antibiothérapie sont autant d'arguments supplémentaires en faveur du diagnostic (66) (figures N°12, 13, 14, 15).



N° 12, 13, 14, 15 : Acrodermatite chronique atrophiante à différents stades (127)

### 3-3-Syndromes neurologiques chroniques

Les atteintes peuvent être cérébrales, médullaires ou cérébro-médullaires.

Le délai de survenue des manifestations neurologiques chroniques après l'inoculation varie dans la littérature de 6 mois à 17 ans, avec une moyenne pour **PACHNER** de 5 ans (98).

Elles peuvent avoir été précédées de manifestations neurologiques précoces périphériques ou centrales, ou au contraire être les premières manifestations neurologiques de la maladie (45). Une méningite lymphocytaire chronique asymptomatique, y est souvent (98), mais pas toujours (98), associée. La physiopathogénie des manifestations neurologiques chroniques n'est pas bien connue (45). Les lésions du névraxe, comme dans la syphilis, sont au moins en partie secondaires à une atteinte vasculaire expliquant la multiplicité des atteintes possibles, l'évolution par poussées, l'efficacité inconstante ou parfois incomplète du traitement antibiotique (45).

Elles se traduisent souvent par des lésions hypodenses de petite taille qui ne sont parfois visibles qu'en résonance magnétique nucléaire (98). Celles ci sont souvent multiples, parfois confluentes, disséminées dans la substance blanche ou de siège périventriculaire (58, 98). Ces aspects sont donc ceux d'une encéphalopathie démyélinisante, assez proches de ceux réalisés par la sclérose en plaques. Plus rarement, des lésions des noyaux gris centraux ont été observées ainsi que des lésions de type ramollissement cérébral. De façon non exceptionnelle, le scanner et la résonance magnétique nucléaire sont dans les limites de la normale (45).

Cliniquement, de nombreux tableaux sont possibles :

Les atteintes **médullaires isolées** réalisent des paraparésies spastiques, des tableaux de myélite transverse évoquant une sclérose en plaques, ou encore des tableaux de compression médullaire (58, 101). Elles surviennent parfois précocément dans le cours de la maladie (58).

Les manifestations des atteintes **cérébrales** : les manifestations sont très nombreuses, pouvant être associées entre elles, d'apparition progressive ou évoluant par poussées, parfois régressives spontanément (45). Il peut s'agir de troubles des fonctions supérieures (la mémoire, l'attention, le jugement, le caractère, apraxies, hallucinations, démences), troubles de la vigilance (confusion mentale, comas), tableaux psychiatriques (troubles de la personnalité, anorexie mentale, psychasthénie), syndromes focaux (hémiparésie,

hémianopsie, syndromes cérébelleux, syndrome parkinsonien, crises convulsives, atteintes des nerfs crâniens) (58, 98).

Les atteintes **cérébro-médullaires** ou **encéphalomyélites** sont les présentations les plus habituelles. Elles associent les atteintes médullaires et cérébrales décrites ci-dessus (98, 101). Le tableau clinique et l'évolution par poussées peuvent simuler une sclérose en plaques (45) d'autant plus que les anomalies du LCR (réaction lymphocytaire, élévation oligoclonale des gammaglobulines) et les aspects du scanner et/ou de la résonance magnétique nucléaire peuvent être extrêmement proches (45).

La preuve de la responsabilité de *Borrelia burgdorferi* à l'origine de ces manifestations chroniques est difficile à faire. L'isolement du germe à partir du LCR étant exceptionnel, le meilleur argument diagnostique est la mise en évidence d'une synthèse intrathécale d'anticorps. En fait, c'est souvent l'évolution sous traitement antibiotique qui permet de conclure. L'amélioration après traitement est parfois remarquable entraînant une régression rapide de tous les symptômes. Dans d'autres cas, le traitement permet une stabilisation des lésions. Il est parfois inefficace (98).

## **E – EXAMENS UTILES A LA CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC**

### **1 – Les perturbations biologiques**

#### **1-1-Biologie sérique standard**

Les anomalies biologiques sanguines les plus fréquentes au début de l'infection sont:

- . augmentation modérée de la vitesse de sédimentation (en moyenne 50 mm à la 1<sup>ère</sup> heure) observée chez plus de la moitié des patients (12, 81).
- . élévation inconstante des transaminases (12, 81).
- . LDH augmentées et CPK normales : les taux de ces enzymes se normalisent habituellement en quelques semaines (81).
- . urée et créatinine sériques sont normales.
- . hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles inconstante (12).
- . anémie modérée.
- . syndrome inflammatoire banal qui se voit à tous les stades de la maladie.

- . hypergammaglobulinémie.
- . à l'immunoélectrophorèse des protéines sériques :
  - . taux élevé d'IgM initialement (avec un pic entre la 3<sup>e</sup> et la 6<sup>e</sup> semaine après le début de la maladie)
  - . élévation des IgG plus lente mais plus importante les mois suivants en cas d'arthrite (81).
- . présence de cryoglobulines IgM ou plus rarement IgG. Ce dernier signe, inconstant, serait corrélé à la présence de l'alloantigène DR2 sur les lignées cellulaires B et reflète une maladie grave (12).
- . la recherche du facteur rhumatoïde et des anticorps antinucléaires est habituellement négative (81).

### 1-2-Anomalies des différents liquides biologiques prélevés

. En cas de poussée d'arthrite, la **ponction articulaire** ramène un liquide synovial de type inflammatoire (25 000 éléments / mm<sup>3</sup> en moyenne) avec prédominance de polynucléaires. La biopsie synoviale montre la présence d'une hyperplasie synoviale avec prolifération microvasculaire et d'un infiltrat mononucléé (61).

. En cas d'arthrite chronique, la **synoviale** est hypertrophiée avec plusieurs couches cellulaires, présence de dépôts de fibrine en surface, prolifération vasculaire et infiltration lymphoplasmocytaire (61).

. L'analyse du **liquide céphalorachidien** montre au départ une pléiocytose puis une hyperleucocytose à prédominance lymphocytaire. La glycorachie est normale et la protéinorachie modérément élevée. Il existe par ailleurs une augmentation oligoclonale des gammaglobulines. L'ensemble témoigne d'une méningite lymphocytaire (12).

. A l'examen des **urines**, on retrouve une hématurie microscopique transitoire pouvant éventuellement s'associer à une protéinurie modérée (81).

### 1-3-Désordres immunologiques

Les taux du complément sérique et des fractions C3 et C4 sont souvent peu élevés dans les affections sévères ou débutantes, et normaux ou diminués dans les affections tardives. La présence de cryoglobuline sérique essentiellement composée d'IgM est annonciatrice de manifestations tardives. Son taux sérique persiste dans les atteintes

articulaires ou neurologiques de la phase tardive. Si les poussées articulaires se prolongent, la cryoglobulinémie va diminuer mais le liquide articulaire restera riche en cryoglobuline. Les complexes immuns circulants (CIC) sont présents en cas d'EM et restent élevés dans les complications systémiques ultérieures (cardiaque et/ou neurologique) (59). En l'absence de complication, on note une diminution des complexes immuns circulants à 3 mois. De même dans les atteintes articulaires pures, le taux de CIC est bas dans le sang mais reste élevé dans le liquide synovial.

Le recherche des facteurs antinucléaires (FAN), des anticorps anti-streptococciques (ASLO) ainsi que les tests de Latex et de Waaler-rose sont habituellement négatifs.

Dans le système HLA, l'alloantigène DRW2, porté par les lymphocytes B, est présent chez 70% des sujets présentant une arthrite chronique de Lyme contre 22% dans la population témoin (132). Selon **STEERE**, la présence de l'antigène DRW2n chez les patients atteints d'EM prédisposerait aux manifestations extra cutanées et rhumatologiques tardives. Une étude plus récente confirme cette relation entre groupes HLA et arthrite chronique (134). Une résistance au traitement antibiotique est également plus fréquente dans cette population de patient.

## **2 - Diagnostic indirect : les différents aspects de la sérologie**

L'isolement de *Borrelia burgdorferi* (BB) est difficile. Dans la majorité des cas, Le diagnostic est donc fait par les sérologies, seule technique utilisable en routine (61, 93, 133). Depuis la commercialisation des réactifs, les sérologies sont réalisables dans une grande majorité des laboratoires.

On recherche les anticorps spécifiques dirigés contre *Borrelia burgdorferi*. Les techniques les plus courantes sont : l'**immunofluorescence indirecte** (IFI), **Elisa** ou **Western Blot**. Ces différentes méthodes peuvent s'utiliser seule ou en association, permettant ainsi un meilleur dépistage de la maladie. Les antigènes utilisés sont des *Borrelia burgdorferi* obtenus à partir de culture à 33° (5-7 jours) en milieu de Kelly modifié (BSKII). Les souches antigéniques européennes et américaines sont différentes mais les résultats ne sont pas pour autant perturbés de façon significative. Pour la production de ces bactéries, il faut limiter les repiquages (meilleure antigénicité) et utiliser

des cultures jeunes (moins de faux positifs). Du fait des faux positifs et négatifs, les résultats, quelque soit la méthode, sont d'interprétation difficile, même si la technique ELISA reste la plus sensible et plus spécifique (45).

### **2-1-Les problèmes de spécificité**

Ils sont au nombre de 3 :

- . **absence de standardisation** : les différents laboratoires utilisent des souches bactériennes différentes, des réactifs différents, des préparations antigéniques différents ainsi que des critères de lecture différents. L'interprétation des résultats est fonction des techniques utilisées. En immunofluorescence indirecte, le test est positif pour un taux d'anticorps à 1/256 d'IgG ou d'Ig totales (17, 44, 60, 93, 124, 142). La recherche des IgM est discutable (93, 123, 133) ; pour certains elle permettrait au début de l'affection de confirmer le diagnostic d'EM, or à ce stade, la clinique suffit (93). Plus tardivement, lorsque les IgG sont apparues, les IgM ne permettent pas d'affirmer une infection active. De plus, la spécificité des IgM est moins bonne que celle des IgG (133).

- . **les faux positifs** : outre l'absence de standardisation, se pose le problème des faux positifs. Il s'agit en fait de sérologies retrouvées positives chez des patients porteurs d'anticorps dirigés contre d'autres borrelia, des leptospires et surtout des tréponèmes (141). Il découle de ceci que la sérologie de Lyme ne doit être considérée comme véritablement positive que si la sérologie syphilitique est négative.

D'autre part, *Borrelia burgdorferi* a des antigènes communs avec des bactéries de familles très éloignées de la sienne, ce qui pourrait, là encore, entraîner de fausses sérologies positives par réactions croisées (133).

A noter, enfin les fausses réactions positives rencontrées au cours d'affections auto-immunes, la mononucléose infectieuse et peut être la tuberculose, ce qui reste à confirmer (133).

- . **les porteurs sains** : la présence d'anticorps ne signe pas le diagnostic de borréliose de Lyme. En effet, il est clairement établi qu'un nombre non négligeable de sujets ont une sérologie positive alors qu'ils sont parfaitement asymptomatiques (44). C'est le cas de patients vivant en zone d'endémie et/ou professionnellement exposés aux piqûres de tiques



(jusqu'à 45% de séropositifs). Dans ces cas, il ne s'agit pas de faux positifs car les anticorps sont bien dirigés contre *Borrelia burgdorferi* mais de patients porteurs sains. Ces anticorps résultent le plus souvent d'infections asymptomatiques ou sont la trace d'une infection ancienne reconnue ou non, traitée comme telle ou par un traitement antibiotique prescrit pour une affection intercurrente (123). Ceci signifie qu'une sérologie de Lyme positive ne suffit pas à elle seule à affirmer le diagnostic. Elle ne constitue qu'un argument relatif en faveur du diagnostic.

## **2-2-Les problèmes de sensibilité**

Chronologiquement, on constate que la sensibilité est mauvaise au stade précoce de la pathologie ne dépassant pas 50% (133, 141, 143), mais qu'elle s'améliore au fur et à mesure que l'on avance dans la maladie ; ainsi au stade tardif, la sérologie est habituellement positive. Ceci peut s'expliquer par le fait que l'apparition des anticorps n'a lieu qu'après la dissémination septicémique de *Borrelia burgdorferi*. C'est pourquoi les malades présentant juste un EM restent séronégatifs. Le titre maximal des anticorps n'est atteint que plusieurs semaines à plusieurs mois après la contamination et la sérologie restera positive pendant des années même après un traitement antibiotique adapté (61, 143).

La recherche d'anticorps dans le LCR est beaucoup plus intéressante car plus spécifique que la mise en évidence des anticorps sériques (malgré quelques faux positifs au cours de la syphilis et des méningites tuberculeuses) et surtout la sensibilité est excellente (143) ; en effet, du fait de la synthèse intrathécale, il peut exister des anticorps anti-*Borrelia burgdorferi* dans le LCR donnant une sérologie positive alors que dans le même temps les anticorps sériques sont à des taux non significatifs. Cette production d'anticorps est représentée surtout par des IgM et persiste des années, ce qui traduit la pérennisation de *Borrelia burgdorferi* à ce niveau.

En conclusion, on peut dire que les examens sérologiques actuels représentent un incontestable progrès dans l'approche diagnostique, mais seulement dans la mesure où leur interprétation est prudente et raisonnée : ils permettront ainsi de clarifier certaines situations cliniques délicates. Une sérologie qui reste négative dans le sang et le LCR permet presque d'exclure définitivement le diagnostic de Lyme, bien qu'il semble exister

des exceptions (35). A l'inverse la présence d'une sérologie positive n'implique pas de façon certaine une borréliose de Lyme.

### **2-3-Les différents types de tests sérologiques disponibles**

. **Immunofluorescence indirecte (IFI)** : cette technique a été l'un des premiers tests diagnostiques développés pour la borréliose de Lyme et reste une méthode diagnostique toujours utilisée dans de nombreux pays. La détection des anticorps se fait dans la plupart des cas en utilisant une immunoglobuline marquée, antiglobuline humaine. Certains préfèrent déterminer le titre IgG (utilisant une immunoglobuline anti-IgG gamma spécifique) et le titre d'IgM après élimination des IgG. Cela permet d'éliminer les faux positifs liés aux facteurs rhumatoïdes et de déterminer le titre d'IgM. Par ailleurs, l'absorption préalable des sérums par le tréponème de Reiter permet d'augmenter de façon considérable (multiplication par 10) la valeur prédictive de la sérologie. Cette absence de standardisation rend compte de l'absence de reproductivité des résultats entre laboratoires. Le principal avantage de cette technique est la facilité de la préparation de l'antigène et l'inconvénient principal est la nécessité de recours à un microscopiste entraîné. Utilisée par un personnel qualifié, l'IFI est utile au diagnostic sérologique de la borréliose de Lyme (87, 127).

. **Immunocapture ELISA** : cette méthode est actuellement le test sérodiagnostique le plus utilisé pour la borréliose de Lyme. Cette technique est plus sensible et plus spécifique dans la mise en évidence des IgM anti-Borrelia burgdorferi. Elle permet d'augmenter la valeur des IgM dans la maladie en éliminant les faux positifs liés aux facteurs rhumatoïdes. Ce test peut être utilisé seul ou en association avec l'immunoblot. Le principal avantage de cette méthode est sa relative facilité d'utilisation. Il existe maintenant plusieurs générations de tests. Les tests de 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> générations utilisent soit un antigène semi-purifié soit un ou plusieurs antigènes purifiés ou des antigènes recombinants. Ils doivent être préférés au test de 1<sup>ère</sup> génération à cause de leur plus grande spécificité (87, 127).

. **Immunoblot ou Western blot** : cette méthode permet de mettre en évidence par immuno-enzymologie, les différentes bandes d'antigènes de Borrelia burgdorferi. Elle est plus sensible que les autres méthodes et beaucoup plus spécifique. On considère, dans le cas de la borréliose de Lyme, que la présence de plus de 4 bandes est le témoin de la maladie. C'est une technique importante dans la caractérisation des réponses immunes aux

protéines spécifiques de *Borrelia burgdorferi* sensu lato. Elle est généralement utilisée comme un test de 2<sup>ème</sup> intention après un test par Elisa ou IFI. Elle sert à confirmer ou clarifier les résultats obtenus par la technique Elisa. Le test Western blot serait lui aussi plus sensible et plus spécifique que les tests Elisa contrairement au Western blot IgG trop souvent positif dans la population générale pour être utilisé dans le diagnostic des formes précoces. La standardisation des critères pour l'interprétation de l'immunoblot est en cours d'étude par l'EUCALB (87, 127).

. Il se développe également **un test d'immunocapture** dont le principe est la capture des IgM contenues dans le sérum : la révélation de ces IgM anti-*Borrelia burgdorferi* se fait par la détection d'une agglutination parfaite des globules rouges de mouton revêtus d'extraits de *Borrelia burgdorferi*. Cette méthode encore délicate d'utilisation ouvre des perspectives intéressantes pour l'avenir (87, 127).

Il s'avère donc que le diagnostic de maladie de Lyme est confirmé par la sérologie (IF indirecte ou ELISA supérieure ou égale à 1/256<sup>e</sup>) mais en corrélation étroite avec le contexte épidémiologique (populations à risque, régions endémiques) et la clinique. De plus, s'il existe un doute concernant une sérologie positive, celle-ci devra être confirmée par un test Western blot ou bien lorsque cela est possible ou par la mise en évidence directe du germe si c'est possible.

#### **2-4-Interprétation des sérologies**

L'interprétation des résultats doit intégrer les notions de sensibilité et spécificité. Un minimum de spécificité d'au moins 90% est recommandé pour les tests Elisa et IFI. Les résultats de ces 2 tests sont assez comparables. Il faut aussi noter qu'il existe de fausses sérologies positives chez les sujets qui ont des anticorps dirigés contre d'autres borrelia ou contre les tréponèmes. Le taux de positivité varie selon le stade de l'infection. La sérologie se positive 2 à 3 semaines après l'apparition de l'érythème migrant. Cependant 30 à 40% des patients seront alors négatifs si l'on utilise les méthodes usuelles. Les techniques plus spécifiques, western blot et immunocapture font baisser ce taux de façon spectaculaire. Dans les atteintes viscérales, la sérologie est toujours positive. Les titres de positivité retenus sont 200 pour l'immunofluorescence indirecte et 200 à 400 pour le test Elisa. Les

IgM ont une spécificité et il faut tenir compte de titres supérieurs ou égaux à 50. La réponse anticorps dans la borréliose de Lyme précoce peut être faible voire absente, spécialement dans l'EM. Le traitement antibiotique peut limiter ou supprimer la production d'anticorps. Les formes chroniques de la borréliose de Lyme sont en général accompagnées d'une sérologie positive. Dans le cas des borrélioses de Lyme chroniques avec sérologie négative, la clinique est souvent moins spécifique et le traitement antibiotique peut atténuer les symptômes.

Aucune méthode sérologique n'a prouvé sa supériorité. Dans la grande majorité des cas, le diagnostic de la borréliose de Lyme est confirmé par une sérologie positive. La culture du germe est difficile (seules quelques équipes sont compétentes) et les techniques d'argentation cherchant à mettre en évidence les spirochètes donnent des résultats d'interprétation délicate (faux positifs). La technique par PCR permet une meilleure identification de certaines formes cliniques de la borréliose de Lyme. Au stade d'érythème migrant, la sérologie est faiblement positive (20% en moyenne). En revanche, au cours de la maladie de Pick-Herxheimer, des arthrites, des atteintes cardiaques et neurologiques de la phase tardive, la sérologie est quasiment toujours positive. Lorsque la sérologie initiale est négative ou douteuse, on doit la reconstrôler 3 semaines plus tard (127).

Résultats en fonction des manifestations cliniques (127) :

. **Erythème migrant** : IgG et/ou IgM spécifiques peuvent être retrouvés dans 40-60% des cas non traités, particulièrement chez les patients présentant des signes de dissémination hématogène (EM multiple et symptômes généraux d'extension). Une augmentation significative d'IgG et/ou d'IgM entre 2 prélèvements sanguins, l'un prélevé à la 1<sup>ère</sup> visite et le second, 3 à 6 semaines plus tard, donne une plus grande spécificité de diagnostic. Une diminution significative du titre après traitement peut être parfois vue entre 2 prélèvements effectués à 3 mois d'intervalle. L'absence de réponse anticorps spécifique peut être observée après un traitement précoce ou une lésion superficielle. Le rôle de la sérologie dans le diagnostic de l'EM n'est pas essentiel.

. **Borrelia lymphocytoma** : une augmentation significative d'IgG et/ou d'IgM entre 2 prélèvements sanguins, l'un prélevé à la 1<sup>ère</sup> visite et le second 3 à 6 semaines plus tard, est essentiel au diagnostic. En cas de traitement, une diminution significative du titre entre 2 prélèvements à 3 mois d'intervalle, peut parfois être vue.

. **Acrodermatite chronique atrophiante** : il est essentiel de démontrer un taux élevé d'anticorps IgG spécifiques pour le diagnostic d'ACA.

- . **Neuroborréliose précoce** : une augmentation significative d'IgG et/ou d'IgM spécifiques entre 2 prélèvements sériques, l'un prélevé à la 1<sup>ère</sup> visite et le second 3 à 6 semaines plus tard, font le diagnostic. Toutefois, les anticorps sériques peuvent être absents aux stades précoces. Les anticorps spécifiques dans le LCR sont plus précoces que dans le sérum. Pour le diagnostic de neuroborréliose, il est essentiel de retrouver une synthèse d'anticorps intrathécale.
- . **Neuroborréliose chronique** : là encore, le diagnostic nécessite l'association d'une sérologie positive associée à la présence d'une synthèse d'anticorps intrathécale.
- . **Arthrite de Lyme** : le diagnostic d'arthrite de Lyme en phase précoce est posé sur une augmentation significative d'IgG et/ou d'IgM spécifiques entre 2 prélèvements sanguins ou sur un taux élevé d'IgG spécifiques.
- . **Arthrite chronique de Lyme** : un taux élevé d'anticorps IgG spécifiques est essentiel au diagnostic.
- . **Cardite de Lyme** : le diagnostic repose sur une augmentation significative ou une diminution significative du taux d'anticorps IgG spécifiques entre 2 prélèvements sanguins (127).

### **3 - Diagnostic direct : méthodes de mise en évidence de Borrelia burgdorferi**

#### **3-1-Examen direct**

L'isolement de *Borrelia burgdorferi* peut se faire à partir de différents produits de prélèvement comme le sang, le LCR, les biopsies cutanées, les biopsies myocardiques, le liquide synovial ou même l'os. L'examen direct du produit est rarement démonstratif. Des colorations argentiques sont utilisées quelques fois avec succès, ainsi que l'acridine orange, et une immunofluorescence directe à l'aide d'anticorps mono ou polyclonaux.

#### **3-2-Culture**

La culture est essentielle et s'effectue sur milieu BSKII ou BSKV (addition de kanamycine = 8 g / ml et de 5 F.U. = 230 g / ml) (12).

La primoculture, malgré la richesse du milieu, est parfois difficile et il est recommandé d'effectuer des dilutions de l'échantillon initial pour limiter les effets immuns ou

thérapeutiques. A noter que les échecs des cultures après une primo culture positive ne sont pas rares. Mais cet isolement par culture de *Borrelia burgdorferi* est difficile, long, onéreux et il n'est effectué que dans de rares laboratoires. Même dans ces conditions optimales, difficilement réalisables en pratique courante, il est rare d'isoler ce spirochète (2, 61, 133) à cause du faible nombre de spirochètes présents dans les biopsies ou dans les liquides prélevés. Une culture négative ne doit donc pas exclure le diagnostic. Les cultures de biopsies cutanées de patients atteints d'EM sont positives jusqu'à 80%, 60% pour les biopsies d'ACA, 17% pour les cultures de LCR. Des spirochètes ont été isolés dans le sang de patients atteints de borréliose de Lyme précoce ainsi que dans le liquide synovial de patients atteints d'arthrite de Lyme. Cependant, sang, liquide synovial et tissu cardiaque ne sont pas des sources satisfaisantes pour la culture de *Borrelia burgdorferi* sensu lato.

### 3-3-Mise en évidence de l'ADN bactérien

La méthode de **Polymerase chain reaction (PCR)** a émergé en 1988. Elle peut détecter un faible nombre de *Borrelia burgdorferi* sensu lato. Par opposition à la culture, elle détecte seulement l'ADN des spirochètes. Elle ne permet pas de déterminer si l'infection est en phase active ou non. Néanmoins, c'est un outil de valeur pour le diagnostic et le management clinique des patients, spécialement pour ceux présentant des symptômes chroniques non spécifiques à la borréliose de Lyme telles que l'arthrite ou l'encéphalomyélite. A ce stade de la maladie, l'isolement de borrelia dans les organes affectés est souvent infructueux et la sérologie ne peut pas faire la distinction entre une infection chronique active ou passée. Un résultat positif chez de tels patients doit faire rapidement débiter un traitement antibiotique. L'ADN de *Borrelia burgdorferi* sensu lato a été détecté dans des biopsies cutanées, l'urine, le sérum, le liquide synovial et le LCR. Au cours de l'EM et de l'ACA, il a été retrouvé dans les biopsies cutanées et le sérum. Dans la neuroborréliose, il a été détecté dans 24 à 100% des échantillons de LCR testés. Dans l'arthrite de Lyme, il a été retrouvé dans 50 à 70% des liquides synoviaux testés. A l'inverse, dans les urines, il existe une très faible sensibilité. Cependant, l'examen des urines a montré des résultats contradictoires. Le test par PCR effectué sur les urines de patients en bonne santé, mais dont le sérum contient des anticorps anti-*Borrelia*, peut parfois être positif. Ainsi, comme pour les sérologies, les résultats d'une PCR positive doivent toujours être interprétés avec précaution. La signification clinique d'un résultat positif au PCR dans les urines reste à être établi. Récemment, on a décrit des PCR qui

détectent et identifient 3 ou 4 espèces de *Borrelia burgdorferi* sensu lato : *B.afzelii*, *B.garinii*, *B.burgdorferi* sensu stricto et le groupe *B.valaisiana*. Dans la littérature, on retrouve des infections mixtes (2 ou 3 espèces différentes) chez des patients européens présentant une neuroborréliose ainsi que chez ceux avec EM ou ACA. Malgré l'existence d'infections mixtes, l'association de *B.afzelii* avec ACA reste non contestée. Par la technique de PCR, on a pu montrer que les souches responsables de la neuroborréliose et l'arthrite sont hétérogènes. Dans la neuroborréliose, 60 à 70% des souches appartiennent à l'espèce *B.garinii* (127).

## F – LES CRITERES DIAGNOSTIQUES DE LA MALADIE

### 1 - Critères cliniques définis par Steere

L'**érythème migrant** est défini comme une macule ou une papule rouge, s'étendant sur une période de quelques jours à quelques semaines, d'au moins 5 cm de diamètre avec un centre souvent plus clair et s'accompagnant fréquemment d'asthénie, de fièvre, de céphalées, de raideur de nuque, d'arthralgies ou de myalgies.

Les **arthrites** sont récurrentes, survenant souvent par poussées brèves de tuméfaction articulaire, touchant une ou plusieurs articulations, et surtout les genoux. Quelques fois, elles sont suivies d'atteintes chroniques au niveau des mêmes articulations.

Les **manifestations neurologiques précoces** sont représentées par la **méningite** lymphocytaire ou les radiculonévrites. Elles s'accompagnent souvent d'une pléiocytose dans le LCR. Les atteintes neurologiques chroniques incluent les encéphalopathies avec troubles mnésiques, les polynévrites avec radiculalgies ou paresthésies distales, ainsi que la leucoencéphalite et ses paraparésies spastiques.

La **cardite** de Lyme est représentée par les blocs auriculo-ventriculaires de siège nodal, très fluctuants dans leur degré, résolutifs en quelques jours ou semaines et parfois associés à une myocardite clinique (137).

### 2 - Les critères diagnostiques selon le centre de contrôle de la borréliose de Lyme à Atlanta

Le diagnostic de borréliose de Lyme doit prendre en considération trois facteurs principaux :

- . l'exposition du patient à la maladie (séjour en zone endémique)
- . les manifestations cliniques telles qu'elles sont définies par Steere ci-dessus.
- . le résultat des tests sérologiques

Ainsi le diagnostic de certitude sera porté de la façon suivante :

- . en zone endémique, le patient devra présenter :
  - . soit un ECM avec une exposition datant de moins de 30 jours avant le début de la maladie
  - . soit, en l'absence d'ECM, l'atteinte d'au moins un des trois autres systèmes habituellement touchés par la maladie (neurologique, articulaire ou cardiaque) ainsi qu'une sérologie positive
- . en dehors des régions endémiques, le malade devra présenter :
  - . soit un ECM associé à une atteinte d'au moins 2 des 3 systèmes
  - . soit un ECM avec une sérologie positive.

## **G – TRAITEMENT**

### **1 – L'érythème migrant**

Bien que l'EM et les manifestations associées régressent spontanément, le traitement antibiotique est indiqué pour raccourcir l'évolution et éviter les complications. L'EM régresse spontanément en quelques jours à quelques semaines. En Europe, l'évolution est rapide sous traitement. Après 8-14 jours, 56% des patients n'ont plus de lésions cutanées (88). Malgré ces traitements, dans 2,2 à 19% des cas européens, des signes mineurs persistent (arthralgies, asthénie, myalgies) pendant environ 6 mois. Ces taux sont inférieurs à ceux retrouvés aux Etats-Unis (entre 10 et 35% des cas) (154). Le risque de complication tardive est probablement plus rare en Europe qu'aux USA (où 1% des patients ont une complication majeure neurologique ou articulaire) (154). Ces différences peuvent s'expliquer par des charges bactériennes plus faibles et un pourcentage d'infestation des tiques moins important.

L'amoxicilline et la doxycycline ont montré un effet comparable (absence de complication précoce ou tardive, 10% de signes mineurs) (36).

Les doses recommandées sont : **Amoxicilline 2g/j** ou **doxycycline 200mg/j** pendant **14 à 21 jours** (40).



Les autres classes d'antibiotiques, qui n'ont pas montré de supériorité franche, restent des traitements de 2<sup>ème</sup> intention.

La tétracycline est inefficace (37).

En cas de grossesse, on recommande la pénicilline ou la ceftriaxone en raison du risque fœtal potentiel, même si ce risque n'a jamais été démontré (82).

## **2 – Les complications neurologiques précoces**

Les neuroborrélioses représentent la complication la plus fréquente en France (26). Le principe du traitement repose sur l'utilisation d'antibiotiques franchissant la barrière hématoencéphalique.

Le traitement des complications neurologiques aiguës repose sur la **pénicilline** à la dose de 12 millions d'unités/j par voie IV, ou sur les **céphalosporines** de 3<sup>e</sup> génération type ceftriaxone à la dose de 2g/j IM/IV, ou sur la **doxycycline** à la dose de 200mg/j per os pendant **2 à 3 semaines** (40).

La ceftriaxone à la différence de la pénicilline permet un traitement ambulatoire.

Les céphalosporines ou la pénicilline sont actuellement préférées.

Les corticoïdes peuvent être discutés sous couvert d'une antibiothérapie adaptée, en cas de paralysie faciale récente ou en cas d'atteinte neurologique centrale (probablement en partie dues à des phénomènes inflammatoires vasculaires) (45).

Le délai d'amélioration clinique est long : 2 semaines après le traitement, 57% des malades ont des signes résiduels, 20% à 6 mois et 10% à 12 mois (67). Neuf mois après, 82% des malades après 14 jours de ceftriaxone sont asymptomatiques (108).

## **3 – Les complications cardiaques**

En raison de la rareté de cette forme clinique, aucun essai thérapeutique de l'atteinte cardiaque n'est disponible. On recommande néanmoins la pratique systématique d'un ECG. Un bloc auriculo-ventriculaire peut régresser spontanément en 3 à 6 semaines. Les recommandations thérapeutiques de cette complication sont les mêmes que dans les formes neurologiques. Les indications d'une électrostimulation restent les troubles de conduction de haut grade.

Certains auteurs proposent une corticothérapie si les troubles de conduction persistent plus de 24-48 heures après le début du traitement antibiotique (79).

Le traitement des formes cardiaques sera détaillé dans un chapitre suivant.

#### 4 - Les formes articulaires tardives

Il faut distinguer les manifestations mineures (arthralgies) contemporaines des formes d'inoculation, sans traitement spécifique, des complications articulaires tardives (arthrites aiguës ou chroniques). La majorité des essais thérapeutiques provient des Etats-Unis, où cette complication est plus fréquente qu'en Europe.

Le traitement préconisé repose sur l'**Amoxicilline** à la dose de 1.5g/j ou la **doxycycline** à la dose de 200mg/j par voie orale pendant **1 mois** (40).

Une 2<sup>e</sup> cure peut être proposée en cas d'échec.

Les traitements par voie parentérale restent une alternative de 2<sup>e</sup> intention.

Les échecs des antibiotiques sont nombreux (30% des malades) (145) et touchent plus particulièrement les formes avec arthropathie chronique (27). En cas de réponse incomplète, les antibiotiques peuvent être associés aux traitements symptomatiques, AINS, ponction- évacuatrice ou synovectomie (114). La durée du traitement n'est pas codifiée mais 1 mois semble nécessaire. Un traitement prolongé par benzathine pénicilline pendant 6 mois a été proposé en cas de résistance à la ceftriaxone ou à la pénicilline (28).

Parmi les mécanismes possibles de cette mauvaise réponse, on incrimine la persistance des borrelia dans l'articulation ou l'introduction de mécanismes autoimmuns. Malgré les traitements, ces spirochètes peuvent disparaître du liquide synovial mais persister dans la membrane synoviale (104). Certains facteurs prédictifs de réponse sont évoqués. Les malades présentant un EM et ayant été traités ont une meilleure réponse. A l'inverse, les sujets HLA-DR4 sont de mauvais répondeurs (139).

Une seule étude a montré un bénéfice de l'hydroxychloroquine en traitement de fond (27).

#### 5 - Les autres complications tardives

. L'**acrodermatite chronique atrophique** : très peu d'essais thérapeutiques sont disponibles. L'effet du traitement sur l'atrophie et la sclérose cutanée est rare. On utilise la **pénicilline**, la **doxycycline** ou la **ceftriaxone** pendant au moins 3 semaines (40).

. La rareté des **complications neurologiques tardives** ne permet pas d'envisager d'essais comparatifs. On recommande l'utilisation de **pénicilline** par voie IV, **ceftriaxone**

2 ou 4g/j ou **cefotaxime** 6g/j (40). Sous traitement, l'amélioration de la symptomatologie neurologique reste inconstante (66% à 89% des cas) (77) (voir tableau N°16).

**6 - Récapitulatif des traitements de la borréliose de Lyme en Europe**

Type d'atteinte clinique	D.C.I	Posologie/jour	Mode d'administration	Durée du traitement
<b>Erythème migrans</b>	Amoxicilline	3x500 mg ou 2x1000 mg	oral	14-21 jours
	Doxycycline	2x100 mg ou 1x200 mg	oral	14-21 jours
	Penicilline V	3x1000 mg	oral	14-21 jours
	Cefuroximeaxetil	2x500 mg	oral	14-21 jours
<b>Neuro-borréliose (aiguë)</b>	Ceftriaxone	1x2000 mg	intra-veineux	14-21 jours
	Cefotaxime	3x2000 mg	intra-veineux	14-21 jours
	Penicilline G	3x3000 mg	intra-veineux	14-21 jours
	Doxycycline	2x1-200 mg	oral	14-28 jours
<b>Arthrite</b>	Amoxicilline	4x500 mg ou 2x1000 mg	oral	21-28 jours
	Doxycycline	1x200 mg ou 2x100 mg	oral	21-28 jours
	Ceftriaxone	1x2000 mg	intra-veineux	14-21 jours
	Cefotaxime	3x2000 mg	intra-veineux	14-21 jours
<b>ACA</b>	Amoxicilline	4x500 mg ou 2x1000mg	oral	21-28 jours
	Doxycycline	2x100 mg ou 1x200 mg	oral	21-28 jours
	Ceftriaxone	1x2000 mg	intra-veineux	14-21 jours
	Cefotaxime	3x2000 mg	intra-veineux	14-21 jours
	Penicilline G	3x3000 mg	intra-veineux	14-21 jours
<b>Cardite</b>	Ceftriaxone	1x2000 mg	intra-veineux	14 jours
	Cefotaxime	3x2000 mg	intra-veineux	14 jours
	Penicilline G	3x3000 mg	intra-veineux	14 jours

N° 16 : Tableau récapitulatif des traitements de la borréliose de Lyme en Europe (127)

Le traitement du **lymphocytome borrélien** est similaire mais à celui de l'érythème migrant souvent prolongé de 21-30 jours.

Le traitement de l'**érythème migrant multiple** (secondaire, EM récurrent) est identique à celui de la neuroborréliose aiguë.

Le traitement de la **neuroborréliose chronique** est similaire à celui de la neuroborréliose aiguë, mais s'administre par voie intra-veineuse et pour une durée de 28 jours.

#### **Cas particulier des enfants :**

La doxycycline est contre-indiquée pour les enfants de moins de 8 ans (12 ans dans certains pays). Les autres traitements sont identiques à ceux des adultes mais les doses sont inférieures (calculées en fonction du poids de l'enfant).

En cas d'allergie à la pénicilline, l'azithromycine peut être donnée pour l'érythème migrant (dans la plupart des pays, 2x500 mg le 1<sup>e</sup> jour, puis 1x500 mg du 2<sup>e</sup> au 5<sup>e</sup> jour), cependant les données sur l'efficacité de cet antibiotique sont rares.

#### **Cas des femmes enceintes :**

La doxycycline est contre-indiquée en cas de grossesse et d'allaitement. La ceftriaxone et cefuroxime doivent être utilisés avec précaution dans le 1<sup>e</sup> trimestre de la grossesse à cause du manque de données.

L'amoxicilline et la pénicilline sont toujours les antibiotiques de choix.

### **H – PREVENTION : PROPHYLAXIE ET VACCINATION**

La grande variété des vecteurs de *Borrelia burgdorferi* et l'importante étendue des réservoirs rendent illusoire toute idée de prévention par un contrôle à ce niveau. De même, la prophylaxie des morsures de tiques à leurs divers stades de développement et des piqûres d'insectes apparaît comme totalement irréaliste puisqu'elle impliquerait de rester couvert de la tête aux pieds en été.

L'utilisation de répulsifs cutanés ou d'insecticides vestimentaires paraît seule envisageable.

## **1 - Information du public**

L'éducation du public et surtout des professions exposées dans les aires de répartition préférentielle d'*Ixodes ricinus* paraît être la seule prophylaxie efficace.

Il faut apprendre aux sujets exposés à reconnaître les tiques aux trois stades de leur développement et, en cas de piqûre à les retirer le plus vite possible. Ces sujets exposés, en particulier dans les régions endémiques pour la borréliose de Lyme, doivent être avertis de la nécessité de consulter un médecin lorsqu'une lésion cutanée extensive apparaît après une piqûre de tique.

Il a en effet été démontré que, même en zone d'endémie, seul un petit nombre de sujets piqués développe ultérieurement une borréliose de Lyme lorsque la tique a été retirée (4% dans une série allemande (60) ; 2,8% dans une série américaine (46)).

**DES VIGNES** a mené une étude sur des souris afin de déterminer le taux d'infection en fonction du délai de fixation des tiques. Il s'agissait de tiques ixodes de stade nymphal, plus fréquemment à l'origine des infections car plus difficile à dépister visuellement. La détection de l'infection se faisait par PCR, culture et sérologie. Il apparaît que le risque infectieux croît proportionnellement avec le temps du repas sanguin de la tique. Ce risque est nul à 24 heures, de 8% après 48 heures, 69% après 72 heures et 93% après 96 heures (39).

L'information du grand public est utile. On peut informer tous ceux qui sont coutumiers des promenades en forêt (cueillette des champignons, de baies, chasseurs...) et les propriétaires de chiens, sur les tiques. Les personnes exerçant des professions exposées (garde-forestiers, garde-chasse, personnels des eaux et forêts...) sont de plus en plus sensibilisées aux risques encourus lors des morsures de tiques et le corps médical a dans ce domaine un rôle essentiel à jouer.

Plusieurs précautions sont susceptibles de réduire le risque de contact avec les tiques :

- . connaître les zones d'endémie
- . cheminer en évitant la végétation
- . porter des vêtements longs et serrés aux manches
- . utiliser les répulsifs et les pesticides sur la peau ou les vêtements et utiliser des colliers sur les animaux domestiques
- . retirer les vêtements avant de rentrer dans la maison
- . examiner minutieusement son corps à la fin d'une journée passée dans une région d'endémie durant la période d'activité des tiques. Les localisations préférentielles des

tiques sur l'homme sont la tête, le cou, les genoux, et les chevilles. Mais elles peuvent aussi être cachées entre les orteils, sur ou dans l'oreille, au niveau des aisselles et de l'aîne (90).

En cas de piqûre, il ne faut pas :

- . écraser le corps de la tique
- . essayer de brûler la tique
- . appliquer d'essence, de vernis à ongles ou d'autres produits chimiques

La tique doit être retirée de la manière suivante :

. après avoir apposé sur l'animal une compresse imbibée d'éther, il convient d'exercer avec les doigts une légère traction sur le corps de la tique en la saisissant le plus près possible de la peau de l'hôte, la rotation permettant de dégager les denticules de l'hypostome qui fonctionnent comme des harpons. En réalisant cette manœuvre après la morsure, on évitera donc de laisser dans la plaie le rostre de la tique. Il faut nettoyer le site de la piqûre avec un antiseptique avant et après ablation de la tique. Si le rostre est resté dans la peau, il faut consulter un médecin, en raison de la possibilité de survenue d'une infection locale par d'autres bactéries. Il faut surveiller l'apparition d'un érythème, spécialement entre le 3<sup>e</sup> et le 30<sup>e</sup> jour après la piqûre de la tique. Si les symptômes se développent dans les jours ou les semaines suivant la piqûre, un médecin doit être consulté le plus rapidement possible.

## **2 - Chimio-prophylaxie**

Une attention a été portée au traitement antibiotique prophylactique après morsure de tique.

Cependant, dans le cas d'***Ixodes ricinus***, l'antibiothérapie prophylactique n'est pas justifiée puisque la plupart des tiques ne sont pas infectées par le spirochète, puisque la transmission peut être prévenue par l'ablation rapide de la tique et puisque la majorité des infections est asymptomatique. La recommandation générale est de ne mettre en route une antibiothérapie que lorsque les symptômes appropriés sont présents.

Dans le cas d'***Ixodes persulcatus***, cependant, une étude récente suggère que le traitement après piqûre de tique réduit significativement le risque de borréliose de Lyme. Ceci

s'explique par la plus grande fréquence de piqûres par des tiques adultes que par les nymphes. Par ailleurs la plus grande fréquence de présence de spirochètes dans les glandes salivaires réduit l'efficacité de l'ablation précoce.

Le risque de développer un EM après une piqûre est faible en Europe, il est estimé à 0,5% (40). Selon **FALCO**, 41% des médecins américains des zones d'endémie de Nouvelle-Angleterre prescrivent une antibiothérapie de principe aux sujets piqués par une tique (46). Il existe quelques situations dans lesquelles le traitement antibiotique de principe semble justifié en cas de piqûre certaine dans une région où la maladie existe :

- . Les femmes enceintes, en raison du risque d'infection fœtale. Le traitement repose sur l'amoxicilline.
- . les très jeunes enfants dans la mesure où la borréliose de Lyme paraît particulièrement fréquente et sévère à cet âge.
- . les membres d'une même famille mordus par des tiques au même moment lorsque l'un d'entre eux présente des manifestations précoces de la borréliose de Lyme.
- . les sujets ayant une allergie certaine aux bêta-lactamines que l'on ne pourra donc pas utiliser en cas d'infection systémique. Dans ces cas, un traitement précoce, avant la dissémination éventuelle du germe, par une cycline est sans doute suffisant.

Une étude a montré une diminution du risque d'EM après prophylaxie par doxycycline (46).

Il est vraisemblable que les indications du traitement antibiotique prophylactique seront affinées lorsque les régions d'hyperendémie seront mieux définies et que les facteurs prédictifs de développement d'une borréliose de Lyme seront mieux connus (45).

### **3 - Vaccination**

Les difficultés de diagnostic et de traitement de la borréliose de Lyme majorent l'importance des mesures de prévention.

Le premier vaccin disponible est utilisé sur les chiens aux Etats-Unis et consiste en une préparation de *Borrelia burgdorferi* chimiquement inactivée. Il n'y a pas de perspective de vaccin similaire pour l'homme à cause d'un risque d'interactions immunologiques croisées avec les antigènes humains.

Il est connu que l'immunité humorale seule peut provoquer une protection et ceci a facilité l'identification de la structure moléculaire. L'intérêt s'est focalisé sur de nombreuses protéines de surface (OspA, B, C) et les études ont le plus porté sur OspA. Il a été montré que l'immunisation des souris de laboratoire avec cette protéine protège contre la

transmission. Il a été aussi montré que les tiques infectées qui se nourrissent sur les souris immunisées perdent leur potentiel infectieux. Ceci suggère qu'un tel vaccin a une action contre le spirochète, au niveau de la tique avant la transmission et une action dans l'hôte juste après la transmission. L'effet protecteur principal d'OspA est vraisemblablement dans la prévention de la transmission de la tique.

Un vaccin basé sur l'OspA (LYMErix, Smithkline Beecham) est maintenant disponible pour l'homme aux Etats-Unis, mais les éventuels effets secondaires à long-terme n'en sont pas encore connus. Trois injections sont nécessaires pendant une période de 12 mois pour une protection maximale mais la fréquence des rappels nécessaires n'a pas encore été déterminée. Le vaccin ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 15 ans ou chez les individus atteints d'arthrite. Les vaccins OspA sont utilisables aux USA où *Borrelia burgdorferi sensu stricto* (OspA sérotype 1) semble être le seul pathogène de borréliose de Lyme pour l'homme. En Europe, d'autres espèces pathogènes (*B.afzelii* et *B.garinii*) sont présentes, en plus de *borrelia burgdorferi sensu stricto*. Un vaccin, basé sur OspC (l'une des protéines de surface, exprimée par les spirochètes dans les infections actives chez l'homme) est en cours de développement.

De nombreuses difficultés dans l'utilisation de tels vaccins doivent être surmontées. Par exemple, l'hétérogénéité de ces protéines de surface est considérable (particulièrement pour OspC) et une protection contre toutes les souches dans une aire géographique paraît difficile. Ce problème est particulièrement aigu en Europe, où plusieurs espèces différentes existent.

Enfin, dans l'hypothèse où ces vaccins seront améliorés, leur utilisation en routine sera limitée en raison de leur coût (127).



**4. ATTEINTES  
CARDIAQUES  
DE LA BORRELIOSE  
DE LYME**

## A - GENERALITES

Les premières descriptions d'atteinte cardiaque dans les borrélioses ont été rapportées par **STADELMANN** en 1934, alors même que la borréliose de Lyme n'était pas encore décrite. **STEERE** publie en 1980 la première étude concernant les manifestations cardiaques rencontrées au cours de la borréliose de Lyme (136).

En 1982, un cas de cardite de Lyme a été publié en Australie (140). Les premiers cas européens ont été décrits par **HOUWERZIJL** (64) et **CORNUAU** (30) en 1984. Depuis, le nombre de cas rapportés n'a cessé d'augmenter, ce qui a permis de mieux connaître les particularités des atteintes cardiaques.

Afin de faire la synthèse des connaissances sur cet aspect clinique de la maladie, **VAN DER LINDE** a étudié 105 cas nord-américains et européens de cardite de Lyme publiés sur une période s'étalant de 1977 à 1990 (146). Les résultats de cette étude de référence sur la cardite de Lyme sont résumés dans le tableau N°17.

La cardite est un terme anglo-saxon qui regroupe toutes les atteintes cardiaques de la borréliose de Lyme.

Aux Etats-Unis, 4 à 10% des patients avec borréliose de Lyme non traitée développent une cardite (136).

L'incidence en Europe semble être plus basse, estimée de 0,3 à 4% (32, 86).

Si la maladie elle-même a un sex-ratio proche de 1, l'atteinte cardiaque des borrélioses touche plus fréquemment l'homme : sex-ratio alors de 3/1 (86, 121, 146).

Les atteintes cardiaques de la borréliose de Lyme surviennent typiquement 1 à 2 mois après le début de l'infection et font donc partie des manifestations précoces.

Selon **MC ALISTER**, les premiers signes d'atteinte cardiologique apparaissent entre 4 jours et 7 mois (79). Le délai moyen d'apparition de la cardite est de 21 jours selon **STEERE** (136).

Les manifestations cardiaques de la borréliose de Lyme sont donc rares mais importantes à connaître dans la mesure où elles peuvent engager le pronostic vital. Les plus fréquentes sont les troubles de conduction auriculo-ventriculaires, mais peuvent aussi exister d'autres troubles de conduction, des troubles du rythme, des péricardites, des myocardites, des cardiomyopathies dilatées, des insuffisances cardiaques, des endocardites.

	<b>Europe</b>	<b>U.S.A</b>	<b>Total</b>
<b>Nombre de patients</b>	66	39	105
<b>Hommes / Femmes</b>	50 / 16	30 / 9	80 / 25 (=3/1)
<b>Moyenne d'âge</b>	44 (19 - 84)	32 (6 - 66)	39 (19 - 84)
<b>Morsure de tique</b>	47	13	34
<b>Erythème migrans</b>	58	82	67
<b>Arthropathies</b>	45	61	51
<b>Neuropathies</b>	26	28	27
<b>BAV</b>			
<b>MAX 1e</b>	8	20	12
<b>MAX 2e</b>	18	13	16
<b>MAX 3e</b>	48	51	49
<b>TCIV/BB</b>	9	20	13
<b>BSA</b>	3	3	3
<b>Troubles du rythme</b>	15	23	18
<b>Péricardite</b>	23	5	16
<b>Insuffisance cardiaque</b>	15	10	13
<b>Sonde d'entraînement</b>	27	48	35
<b>Guérison complète</b>	92	97	94
BAV : bloc auriculo-ventriculaire BSA : bloc sino-auriculaire TCIV : troubles de la conduction intra-ventriculaire BB : bloc de branche			

N° 17 : Caractéristiques cliniques des 105 patients de Van Der Linde (146)

## **B - PATHOGENIE**

L'aspect histologique de la cardite de Lyme diffère de celui des autres cardites.

L'analyse histologique des biopsies myocardiques a mis en évidence :

- . une infiltration lymphoplasmocytaire transmurale (32, 107, 121)
- . un infiltrat de l'endocarde par des cellules plasmatiques et de lymphocytes, en bande, caractéristique (107)
- . des nodules inflammatoires de neutrophiles et macrophages à la phase aiguë de la maladie (32)
- . une nécrose des fibres myocardiques (32, 121)
- . une fibrose interstitielle et myocardique (32, 121)
- . une fibrose des vaisseaux intramyocardiques dont l'aspect est suggestif d'une forme de vascularite et peut toucher les petits et gros vaisseaux intramyocardiques de façon disséminée (107)

- . une péricardite fibrineuse (32, 107)
- . la présence de spirochètes dans le myocarde (32, 107, 121). Ils peuvent être trouvés près et dans l'infiltrat, entre les fibres musculaires et dans l'endocarde.

La biopsie sous endocardique du ventricule droit effectuée chez 2 patients avec bloc auriculo-ventriculaire complet aigu a mis en évidence un infiltrat dense de lymphocytes et de cellules plasmatisées. La coloration argentée a révélé des spirochètes caractéristiques de *Borrelia burgdorferi* près et dans l'infiltrat, entre les fibres musculaires, et dans l'endocarde (38).

La présence de spirochètes dans le myocarde est intrinsèque à la physiopathologie de la cardite de Lyme. Cependant, on ne sait pas si l'évolution de la maladie est liée à la présence de spirochètes vivants ou si elle résulte essentiellement de mécanismes immuns. La divergence histologique entre le petit nombre de spirochètes retrouvés et l'étendue de l'infiltrat lymphoplasmocytaire suggère l'effet combiné d'une infection locale à spirochètes avec une réaction immunologique à l'infection.

## **C - TROUBLES DE CONDUCTION ET TROUBLES DU RYTHME**

### **1 - Blocs auriculo-ventriculaires (BAV)**

#### **1-1-Définition**

Un trouble de conduction auriculo-ventriculaire est caractérisé par le ralentissement ou l'arrêt de l'onde d'excitation entre les oreillettes et les ventricules.

Les troubles de conduction auriculo-ventriculaire sont les plus fréquents et les plus caractéristiques des atteintes cardiaques de la borréliose de Lyme (32, 146, 147). Le BAV peut survenir à des niveaux différents dans le système de conduction auriculo-ventriculaire. Il s'agit le plus souvent de bloc supra-hissien, bien que des cas de bloc tronculaire ou infra-hissien, voire des atteintes étagées, aient été décrits (32, 79, 155).

## 1-2-Traduction clinique

Les patients avec BAV de haut-degré sont souvent symptomatiques avec palpitations, dyspnée d'effort et/ou spontanée, syncope, malaise, perception d'un pouls lent, douleur thoracique rétrosternale, vertiges, asthénie (30, 83, 130, 136).

Selon **MAC ALISTER**, dans les cardites de Lyme, les BAV de haut-grade sont symptomatiques dans 100% des cas (79). A l'inverse, les patients présentant un BAV de 1<sup>er</sup> degré sont en général asymptomatiques (136) et le trouble de conduction est alors révélé par l'électrocardiogramme pratiqué de façon systématique chez les sujets atteints de borréliose de Lyme .

Ils sont observés plus fréquemment chez l'homme que chez la femme (32) et peuvent survenir chez l'enfant (157).

## 1-3-Examens complémentaires

Il se traduit sur l'**électrocardiogramme** par :

- . bloc auriculo-ventriculaire de 1<sup>er</sup> degré (**BAV1**) : ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire constant. Les ondes P sont toutes suivies par un QRS et l'espace PR est > 0,2 s et constant.
- . bloc auriculo-ventriculaire de 2<sup>e</sup> degré (**BAV 2**) : interruption totale de la conduction auriculo-ventriculaire pour certains influx auriculaires. Le nombre d'ondes P est supérieur au nombre de QRS.

Il en existe 2 types :

- . bloc de type Mobitz 1 ou période de Luciani-Wenckebach dans lequel on observe un espace PR s'allongeant progressivement jusqu'à ce qu'une onde P soit bloquée puis le cycle recommence.
- . en cas de bloc de type Mobitz 2, on observe un espace PR fixe entre les pauses
- . bloc auriculo-ventriculaire de 3<sup>e</sup> degré (**BAV 3**) : dissociation complète entre les activités auriculaires et ventriculaires par interruption de la conduction auriculo-ventriculaire.

### 1-4-Particularités du BAV dans la borréliose de Lyme

**STEERE** et ses collaborateurs ont publié pour la 1<sup>ère</sup> fois en 1980, une description des atteintes cardiaques de la borréliose de Lyme. Sur les 20 patients de l'étude, 18 ont présenté un trouble de conduction auriculo-ventriculaire (136).

Cette grande fréquence des troubles de conduction auriculo-ventriculaire au sein de l'atteinte cardiaque de la borréliose de Lyme est confirmée par plusieurs auteurs (79, 146). Sur une cohorte de 105 patients nord-américains et européens présentant une atteinte cardiaque de la borréliose de Lyme, **VAN DER LINDE** retrouve, en 1990, 77% de BAV (146) (voir figure N°18).

La fréquence de ces BAV est identique en Europe et aux Etats-Unis (voir figure N°18). Mais cette similitude entre les deux continents n'est pas retrouvée pour les autres manifestations cardiaques ou systémiques de la borréliose de Lyme (146).

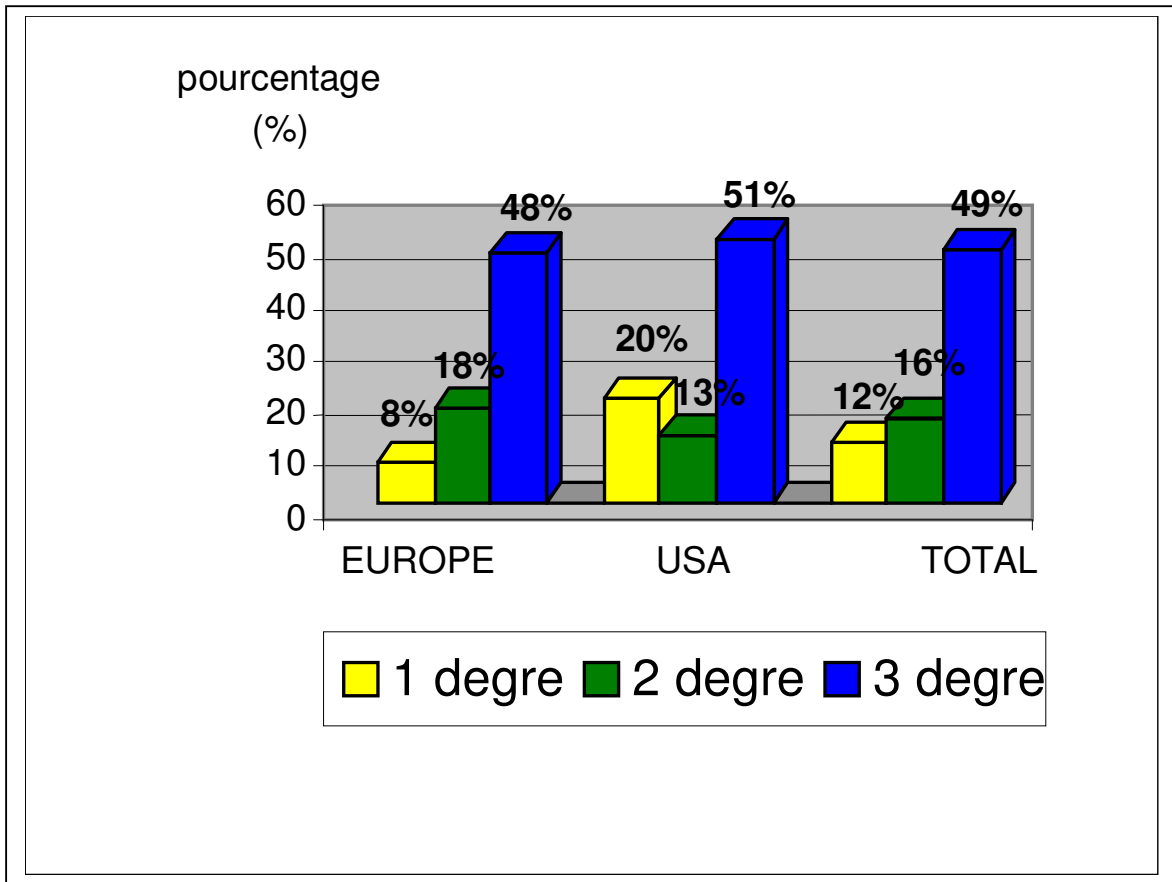
Les 3 types de BAV sont retrouvés mais il existe une nette prédominance des BAV de haut grade : 40 à 49% de BAV 3, 16% de BAV 2, 12% de BAV 1 (136, 146) (voir figure N°18). La grande particularité des troubles de conduction de la borréliose de Lyme est l'extrême variabilité de ceux-ci dans le temps. **STEERE** rapporte jusqu'à 90% de BAV fluctuants (136).

### 1-5-Evolution

Les blocs complets dans la borréliose de Lyme durent rarement plus d'une semaine et ceux de degrés inférieurs sont habituellement réversibles dans les 6 semaines (79, 136). Le BAV complet évolue souvent vers un BAV de degré intermédiaire, puis vers un BAV de 1<sup>er</sup> degré avec une décroissance progressive de l'intervalle PR jusqu'à une conduction auriculo-ventriculaire normale (32, 79).

Il y a cependant des cas exceptionnels rapportés de troubles de conduction irréversibles avec décès (83).

La survenue d'un BAV complet peut être annoncée par l'existence d'un espace PR supérieur à 30/100<sup>e</sup> de seconde en rythme sinusal : ceci signifie que tout patient présentant un allongement du PR au-delà de 30/100<sup>e</sup> doit faire l'objet d'une surveillance cardiologique plus étroite, avec répétition des électrocardiogrammes (32, 136).



N° 18 : Types de bloc auriculo-ventriculaires des 105 patients de Van Der Linde (146)

### **1-6-Traitement**

#### **1-6-1-Antibiothérapie**

L'antibiothérapie raccourcit la durée de l'érythème migrant et des autres atteintes. Elle prévient et atténue les manifestations tardives chez la plupart des patients (32, 133). Le rôle des antibiotiques dans la prévention de la cardite de Lyme n'a pas été suffisamment évalué (79). L'antibiothérapie précoce ne paraît pas diminuer la durée des atteintes cardiaques (32). L'atteinte du système de conduction dans la cardite de Lyme est réversible avec ou sans antibiothérapie (110). **STEERE** n'a pas noté de différence dans la durée ou dans le pronostic à long terme du BAV chez les patients traités par antibiotiques comparés à ceux n'ayant reçu que des anti-inflammatoires. L'antibiothérapie n'est pas une nécessité absolue pour la guérison complète de la cardite de Lyme, mais elle ne doit pas être recusée

en raison de l'effet bénéfique prouvé sur les autres manifestations de la borréliose de Lyme (136). Une antibiothérapie adaptée peut éviter le recours à la pose d'un pace maker (79, 147).

Les recommandations thérapeutiques sont les mêmes que dans les formes neurologiques (40) : **pénicilline** à la dose de 12 millions d'unités / jour par voie IV, ou **céphalosporines** de 3<sup>e</sup> génération type ceftriaxone à la dose de 2g / jour en IM ou IV, ou **doxycycline** à la dose de 200mg / jour per os pendant **2 à 3 semaines** (voir figure N°16).

### **1-6-2-Corticothérapie et anti-inflammatoires**

La prednisolone (40 à 60mg/jour) ou les salicylés (3 à 6g /jour) sont recommandés pour le traitement des patients atteints de cardite de Lyme (91), en cas de BAV de haut-degré, de BAV de 1<sup>er</sup> degré avec un intervalle PR >300 ms ou de cardiomégalie (86, 107, 136, 147). La prednisolone est spécifiquement recommandée en cas de méningoencéphalite associée, de BAV complet persistant durant plus d'1 semaine ou de cardiomégalie. Des auteurs suggèrent de débiter la prednisolone si le BAV ne régresse pas dans les 24 à 48 heures (120). Mais l'utilisation des corticoïdes peut être nécessaire pendant 2 à 4 mois en raison du risque de récurrence des symptômes articulaires et neurologiques au moment de la diminution de la dose (136).

### **1-6-3-Entraînement électro-systolique**

La résolution du BAV dans la cardite de Lyme débute habituellement après quelques jours. Cependant, en cas de BAV sévère ou symptomatique, un entraînement électrosystolique temporaire s'avère nécessaire de façon provisoire dans 35% des cas (146). Les indications d'entraînement sont les mêmes que pour les autres causes de BAV (120).

## **2 – Blocs sino-auriculaires (BSA) et blocs de branche (BB)**

Des cas de blocs sino-auriculaires ont été rapportés, ainsi que de blocs de branche gauche, bloc de branche droit et de bloc de branche fluctuant suggérant une implication transitoire du système His-Purkinje.

Tous ces troubles ont été d'évolution favorable (32, 79, 107).



### **3 – Troubles du rythme**

Ils sont peu fréquents. Ils se voient chez 15% des patients en Europe contre 23% aux USA (146). Il s'agit dans la majorité des cas de troubles du rythme supraventriculaires (68%) (146) essentiellement représentés par des arythmies complètes par fibrillation auriculaire (136). Quelques cas de flutter auriculaire ont également été rapportés (48), de même que des extrasystoles auriculaires. On n'a pas observé de cas de tachysystolie auriculaire.

Les autres troubles correspondent eux à des anomalies ventriculaires, représentés essentiellement par des extrasystoles ventriculaires (146). On n'a pas observé de cas de tachycardie ou de fibrillation ventriculaire ni de torsade de pointe.

Tous ces troubles sont réversibles et donc de bon pronostic.

### **D - PERICARDITE**

C'est une manifestation initiale de la dissémination du germe (151). Elle a rarement été décrite (22, 57, 136, 151).

#### **1 - Définition**

Il s'agit d'une inflammation du péricarde avec ou sans épanchement liquidien.

#### **2 - Traduction clinique**

Les péricardites de Lyme peuvent se manifester cliniquement par une douleur thoracique d'intensité variable, plutôt rétrosternale, parfois augmentée par l'inspiration profonde et par les changements de position (passage en décubitus dorsal), diminuée par l'antéflexion du tronc. Dyspnée modérée, malaise ou hyperthermie sont possibles. En fait, comme pour l'ensemble des manifestations observées dans la cardite de Lyme, la clinique est souvent pauvre. A l'auscultation cardiaque, un frottement péricardique peut être perçu. Il est inconstant et fugace. Il peut être perçu en systole et/ou en diastole. Il est pathognomonique de la péricardite (136, 151).

### 3 - Examens complémentaires

La péricardite est évoquée sur l'électrocardiogramme et mise en évidence par l'échocardiographie. Ces péricardites peuvent être isolées ou associées à un trouble de la conduction auriculo-ventriculaire.

Sur l'**électrocardiogramme**, l'évolution classique en 4 stades est très évocatrice :

- . stade 1 : sus décalage du segment ST à concavité supérieure
- . stade 2 : retour du segment ST à la ligne isoélectrique avec onde T aplaties
- . stade 3 : négativation de l'onde T qui peut persister plusieurs semaines
- . stade 4 : normalisation de l'ECG qui peut être tardive.

Ces images sont diffuses dans toutes les dérivations sans onde Q de nécrose ni image en miroir. Il existe un microvoltage en cas d'épanchement abondant (57, 151).

Sur la **radiographie du thorax**, on peut observer une cardiomégalie en cas d'épanchement péricardique abondant (57, 151).

L'**échocardiographie** révèle ou confirme la péricardite en montrant un espace clair postérieur (témoin du décollement systolo-diastolique postérieur entre l'épicarde immobile et le péricarde viscéral hyperkinétique) pouvant être associé à un espace clair antérieur en cas d'épanchement abondant. L'épanchement est généralement peu abondant dans la péricardite de Lyme et il peut même être absent, constituant une péricardite sèche. L'échographie permet également d'apprécier la nature, l'abondance, la mobilité, le retentissement de l'épanchement, ainsi que son évolution (57, 151).

### 4 - Evolution

Que cette péricardite soit isolée ou non, symptomatique ou pas, son évolution, dans le cadre de la borréliose de Lyme est toujours favorable sous traitement adapté, avec disparition des signes cliniques et de l'épanchement lors des contrôles ultérieurs (57, 151).

**BRUYN** a rapporté en 1994, le cas d'un homme de 59 ans qui a présenté une péricardite sévère avec des signes de tamponnade et un volumineux épanchement à l'échocardiographie. Une péricardiocentèse a ramené 750cc d'un liquide séro-sanglant dans lequel des spirochètes de type *Borrelia burgdorferi* ont été mis en évidence et une sérologie par immunofluorescence indirecte s'est révélée positive pour cette bactérie. Cet

épisode a été traité par diurétiques, digitaliques et amoxicilline après la péricardiocentèse, et les troubles ont disparu (22).

## **5 - Traitement**

Le traitement est celui d'une péricardite classique et fait appel à l'aspirine, associée à une antibiothérapie (57, 151) (voir figure N°16).

## **E – MYOCARDIOPATHIE**

La myocardite pourrait être une manifestation initiale de la dissémination du germe. Elle s'observe à la phase aiguë même en l'absence d'EM (151).

### **1 - Définition**

C'est une atteinte aiguë du muscle cardiaque constituée initialement sur le plan histologique de nécroses cellulaires, infiltrats inflammatoires diffus avec œdème intercellulaire.

L'évolution peut se faire soit vers la régression soit vers la chronicité avec fibrose myocardique (83, 107).

### **2 - Traduction clinique**

Elle peut se présenter de façon infraclinique et n'être révélée que par des anomalies de l'ECG ou de l'échocardiographie cardiaque. Elle peut également être révélée par un BAV de degré variable avec les manifestations cliniques précitées. L'insuffisance cardiaque gauche peut aussi être un mode de révélation avec cliniquement l'association de dyspnée, tachycardie, galop et crépitants (136).

### **3 - Examens complémentaires**

**Biologiquement**, on peut noter une élévation importante de la créatine-phosphokinase, de l'aspartate amino-transférase et de l'alanine amino-transférase (56, 57).

La **sérologie** de *Borrelia burgdorferi* est positive. **FAUCHIER** rapporte un cas de myocardite aiguë où le diagnostic a été établi grâce à un bilan biologique systématique sans anomalie aux examens paracliniques (48).

**La radiographie de thorax** est le plus souvent normale, mais peut montrer parfois une cardiomégalie (99).

**L'échocardiographie** retrouve une altération de la fraction d'éjection du ventricule gauche, allant de modérée à sévère. Elle permettra de suivre l'évolution de la myocardite (99).

**La biopsie endomyocardique par bioptome** : c'est l'examen essentiel permettant le diagnostic positif de la myocardite et sa classification en myocardite aiguë (nécroses cellulaires et infiltrats inflammatoires diffus avec œdème intercellulaire), rapidement progressive (association de lésions aiguës et de lésions chroniques à type de fibrose interstitielle et/ou mutilante) ou chronique (fibrose prédominante) (56, 107).

**La scintigraphie myocardique au gallium 67** : Le citrate de gallium 67 se fixe sur les protéines plasmatiques (transferrine), sur les zones inflammatoires au niveau des neutrophiles, car l'hypervascularisation de ces zones inflammatoires permet un afflux plus important du complexe gallium-transferrine et sa fixation sur les leucocytes et les bactéries. La scintigraphie est intéressante pour le diagnostic des myocardites aiguës. Elle montre une diminution transitoire de la fraction d'éjection (99, 136).

**La tomoscintigraphie myocardique de repos au Thallium 201** : Habituellement utilisée dans le cadre des cardiopathies ischémiques, elle montre des anomalies de fixation en cas d'atteinte myocardique non coronarienne et en particulier dans les cardiomyopathies. Dans les myocardites, il existe des anomalies de fixation sous forme d'une hétérogénéité globale plus ou moins importante.

**La scintigraphie avec anticorps antimyosine monoclonal marqué à l'Indium 111.** C'est une méthode sûre pour l'examen de patients atteints de myocardite suspectée. Les antimyosine monoclonaux marqués à l'Indium 111 se lient spécifiquement à la myosine intracellulaire exposée quand les cellules myocardiques sont endommagées avec irréversibilité, par dislocation de la membrane du sarcolemme. L'Indium 111 attaché au fragment d'anticorps permet de dresser une cartographie de l'étendue et de la sévérité de la nécrose myocardique. Il montre une fixation du traceur augmentée dans le myocarde (70, 99).

**La résonance magnétique nucléaire.** Elle met en évidence les zones atteintes par augmentation de l'intensité du signal. Elle peut montrer une hypertrophie myocardique inexpliquée (57).

#### **4 - Evolution**

Dans la majorité des cas, l'évolution est favorable avec régression soit spontanément soit sous traitement antibiotique, d'autant plus que le diagnostic a été fait précocement.

Dans un certain nombre de cas, l'évolution peut se faire sur le mode chronique avec l'apparition d'une cardiomyopathie dilatée responsable d'une insuffisance cardiaque chronique. Il s'agit alors d'une insuffisance cardiaque modérée et surtout réversible (57).

La possibilité d'une insuffisance cardiaque chronique causée par la borréliose de Lyme a été suggérée par **STANEK** lors de la publication en 1990 du cas d'un patient de 54 ans atteint de cardiomyopathie dilatée depuis 4 ans. La sérologie de la borréliose de Lyme était positive (elisa et immunoblot) ainsi que la culture d'une biopsie myocardique. Le traitement par ceftriaxone a permis de stabiliser le patient (125).

Une étude scandinave a été réalisée en 1991 pour apprécier la prévalence de la sérologie positive à *Borrelia burgdorferi* chez les patients ayant une cardiomyopathie dilatée. Cette étude porte sur 72 patients présentant une cardiopathie chronique et sur 121 patients référents, dont 55 présentent une maladie coronarienne et 66 sont totalement sains. Chez tous les patients, les sérologies virales et syphilitiques sont réalisées afin d'éliminer de faux positifs par réactions croisées ou des myocardites d'autre origine. Les résultats confirment les données de la précédente étude puisque 26,4% des patients atteints de cardiomyopathie dilatée ont une sérologie anti-*borrelia burgdorferi* positive contre seulement 12,7% de ceux porteurs d'une maladie coronarienne et 8,2% pour les patients sains. L'association entre *Borrelia burgdorferi* et cardiomyopathie dilatée chronique est donc mise en évidence et son rôle étiologique est même suggéré (126). Cette relation entre *Borrelia burgdorferi* et cardiomyopathie dilatée semble être confirmée par d'autres études approchant le phénomène par le biais de la thérapeutique.

En 1992, **GASSER** a prouvé la réversibilité de la cardiomyopathie après un traitement par la ceftriaxone. Neuf patients porteurs d'une cardiomyopathie dilatée et présentant une sérologie positive (dont 7 ont une histoire typique de borréliose de Lyme avec lésion cutanée typique), ont été traités par ceftriaxone 2g/jour pendant 14 jours. Une récupération complète a été observée chez 6 d'entre eux avec normalisation de la fraction d'éjection à 6 mois, et la fonction ventriculaire gauche a été améliorée dans 2 cas. Il apparaît que le temps écoulé entre le début de la cardiomyopathie dilatée et la mise en route du traitement est un facteur important pour l'obtention de résultats satisfaisants (53).

Mais la même année, **BERGLER-KLEIN** n'a rapporté aucune modification notable de la fraction d'éjection du ventricule gauche après traitement antibiotique de la cardiomyopathie dilatée due à *Borrelia burgdorferi* : parmi 20 patients atteints de borréliose de Lyme depuis moins de 6 mois, une amélioration clinique n'a été notée que chez 2 patients, complète dans 1 cas, partielle dans l'autre (amélioration de 28 à 38% de la fraction d'éjection) (20). **GASSER** concluait que l'absence d'amélioration pouvait être liée à un dommage irréversible s'il existait une longue durée de dysfonction cardiaque avant traitement (52). Le traitement antibiotique restait cependant efficace à un stade précoce de la borréliose de Lyme (52).

En juillet 1993, **VEGSUNDVAG** a publié le cas d'une femme de 49 ans qui a développé en 1972 un EM, une paralysie bilatérale de Charles le Bell, puis des myalgies, arthralgies et malaise. Celle-ci n'a reçu aucun traitement. En 1990, elle a été hospitalisée pour dyspnée. La neuroborréliose a été confirmée par la production intrathécale d'anticorps borréliens. La cardiomyopathie a été suspectée sur l'ECG, la ventriculographie, la radiographie thoracique et l'échocardiographie. La patiente a été traitée par la benzylpénicilline 3 grammes trois fois par jour, pendant 3 semaines. Les examens paracliniques se sont normalisés. Deux ans après traitement, elle se porte bien (150).

**LANGHORNE** a rapporté en 1993 la survenue tardive d'un BAV et d'une hypertrophie ventriculaire gauche après un délai de 3 ans. Ces découvertes ne peuvent être cependant rattachées à la borréliose de Lyme puisque l'examen histologique du tissu cardiaque n'a pas été réalisé (74).

Les chercheurs de l'université de Minnesota ont trouvé que 13% des patients de leur liste de transplantés cardiaques étaient séropositifs pour la borréliose de Lyme. Il est intéressant

de noter que des patients atteints de cardiomyopathie congestive se sont améliorés après antibiothérapie intraveineuse bien qu'il ne soit pas certain que les antibiotiques soient efficaces pour stopper cette maladie (120).

En France en 1988, **FAUCHIER** a publié le cas d'un homme de 64 ans hospitalisé pour précordialgies et insuffisance cardiaque globale avec **sérologie de Lyme positive**. L'ECG, montrait un flutter auriculaire 2/1 avec bloc de branche gauche complet. L'index cardiothoracique était augmenté. L'échocardiogramme montrait une hypertrophie ventriculaire gauche. A l'angiographie, le ventricule gauche était discrètement dilaté. L'évolution était favorable sous diurétiques (48).

En 1989, **HANNEBICQUE** a décrit le cas d'un homme de 17 ans avec tachycardie, TA à 10/7mmHg et signes d'insuffisance ventriculaire gauche, sous la forme d'un galop gauche et de râles crépitants aux deux bases pulmonaires, **dans le cadre d'une borréliose de Lyme confirmée par la sérologie**. Il existait une cardiomégalie sur la radiographie de thorax et une hypocontractilité du ventricule gauche à l'échographie. La résonance magnétique nucléaire réalisée, confirmait cette insuffisance ventriculaire gauche. L'évolution sous traitement médical adapté était rapidement favorable (57).

**GROLLIER** a décrit en 1992, le cas d'un homme de 30 ans, hospitalisé pour insuffisance ventriculaire gauche avec polypnée superficielle, cyanose péribuccale, crépitants dans les deux champs pulmonaires, **dans le cadre d'une borréliose confirmée par la sérologie de Lyme**. La radiographie thoracique objectivait une cardiomégalie et confirmait l'œdème pulmonaire diffus. L'ECG enregistrait une tachycardie sinusale avec un bas voltage dans les dérivations périphériques, un axe QRS à + 120°, une onde P d'aspect d'aspect ample en D2 et biphasique en V1. La gazométrie artérielle mettait en évidence une hypoxie franche sans hypocapnie. L'échocardiographie montrait une hypokinésie ventriculaire gauche globale, avec un pourcentage de raccourcissement à 17% et petite fuite mitrale. Sur la ventriculographie gauche, le ventricule gauche était dilaté et hypokinétique de façon globale avec une fraction d'éjection globale mesurée à 43%. Le ventricule droit était également dilaté et hypokinétique. Il existait donc une hypertension artérielle post-capillaire. La disparition de tout signe d'insuffisance ventriculaire gauche, permettait le lever au 4<sup>e</sup> jour d'hospitalisation et l'arrêt des tonicardiaques (56).

## **5 - Traitement**

Le traitement symptomatique de l'insuffisance cardiaque doit être institué. Il associe classiquement un régime peu salé, les diurétiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, et les digitaliques si besoin.

Le traitement étiologique repose sur l'antibiothérapie (voir figure N°16).

## **F – ENDOCARDITE**

### **1 - Définition**

L'endocardite est une affection potentiellement grave en rapport soit avec des phénomènes inflammatoires engendrés par *Borrelia burgdorferi* soit par la greffe directe du germe sur une valve cardiaque.

### **2 - Traduction clinique**

L'association souffle cardiaque et fièvre doit faire évoquer le diagnostic d'endocardite.

### **3 - Examens complémentaires**

**L'électrocardiogramme** est le plus souvent normal.

**La radiographie de thorax** est le plus souvent normale.

**L'échographie cardiaque trans-thoracique** mais surtout **l'échographie trans-oesophagienne** permettent de visualiser les végétations et d'évaluer l'importance de l'atteinte valvulaire

### **4 – Evolution**

Elle est fonction de l'atteinte valvulaire, de la précocité du diagnostic et du traitement.



On constate qu'il n'a pas été décrit jusqu'à présent de cas d'endocardite au cours de la borréliose de Lyme, ce qui semble être confirmé par l'étude de **VAN DER LINDE** (146). Certaines observations rapportent quelques atteintes valvulaires mais celles-ci ne sont pas rattachées à la borréliose de Lyme : un patient de 20 ans de **STEERE** (136) présentait un souffle systolique d'insuffisance mitrale, le patient de **WUNDERLICH** avait une insuffisance mitrale et tricuspidiennne à l'échodoppler cardiaque (158).

**MARCUS** a décrit le cas fatal d'un homme de 66 ans ayant présenté une pancardite. Il existait un souffle systolique d'intensité 3-4/6<sup>e</sup> semblant correspondre à un rétrécissement aortique. L'autopsie révèle un œdème diffus avec infiltration lymphocytaire abondante dans les 3 tuniques du cœur, y compris dans l'endocarde. En revanche, des structures semblant correspondre à *Borrelia burgdorferi* furent retrouvées uniquement au niveau du myocarde (83). **DE KONING**, quant à lui, a bien mis en évidence le spirochète au sein du myocarde et aussi dans l'endocarde (38). Malgré l'absence de signes cliniques en faveur d'une endocardite, il semble donc que cet endocarde puisse être touché, au moins par les phénomènes inflammatoires engendrés par *Borrelia burgdorferi* et quelques fois par la bactérie elle-même.

Un homme de 56ans se présenta avec des signes cliniques et sérologiques en rapport avec la borréliose de Lyme. L'échographie trans-oesophagienne révéla une végétation valvulaire aortique. Ce rapport représente le premier cas de borréliose de Lyme décrit en 1993 avec implication valvulaire possible (8).

En conséquence, même si on peut observer des patients présentant des anomalies valvulaires au cours de la borréliose de Lyme, aucune étude n'a jusqu'à maintenant montré la responsabilité directe de *Borrelia burgdorferi* dans de telles lésions et la borréliose de Lyme ne fait donc pas partie actuellement du bilan étiologique d'une endocardite. Il semble qu'il s'agisse en fait, dans les cas observés, d'insuffisances valvulaires d'origine fonctionnelle liées à la myocardite sous-jacente.

## **5 - Traitement**

Le traitement étiologique repose sur l'antibiothérapie (voir figure N°16).

Aucun cas de remplacement valvulaire n'a été encore décrit.

**5. DIAGNOSTIC  
DIFFERENTIEL  
DE LA  
CARDITE DE LYME**

Les diagnostics à éliminer dans le cadre de cette cardite de Lyme sont nombreux :

### **A - LE RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU**

Le rhumatisme articulaire aigu (RAA) se manifeste souvent par des atteintes cardiaques, articulaires, neurologiques (choréïques) et il représente le principal diagnostic différentiel. L'atteinte cardiaque touche généralement les valves, entraînant ainsi l'apparition de souffles, mais également le péricarde. L'allongement du PR se voit dans plus de 50% des cas de rhumatisme articulaire aigu tandis que le BAV de haut degré, même s'il est possible, est inhabituel. C'est surtout le contexte clinique autour de la cardite, qui va permettre l'orientation diagnostique. L'atteinte articulaire est constituée par une polyarthrite migratrice touchant les grosses articulations des extrémités. De plus, la lésion cutanée typique, l'érythème marginé, se présente comme un rash plutôt rosé à centre clair migrateur. Enfin, l'âge des patients est un critère puis que le RAA se voit plutôt chez les enfants entre 5 et 15 ans.

Au total, l'absence de lésions valvulaires, la présence d'un BAV de haut degré, l'existence de lésion cutanée de type EM et d'atteinte pauci-articulaire, le tout survenant chez un adulte jeune avec des ASLO négatifs plaideront plutôt en faveur d'une borréliose de Lyme.

### **B - LA SARCOÏDOSE**

Il s'agit d'une affection qui touche de nombreux organes. Comme la borréliose de Lyme, les manifestations cardiaques rencontrées sont des troubles du rythme ainsi que des troubles pouvant aller jusqu'au BAV complet. Cependant, encore une fois, la symptomatologie d'accompagnement sera différente. Il existe une atteinte pulmonaire avec adénopathies médiastinales plus ou moins typiques, voire une fibrose interstitielle à la radiographie standard, alors que les poumons ne sont pas atteints dans la la borréliose de Lyme. L'atteinte cutanée est un érythème noueux et pas un EM. L'uvéïte et la paralysie faciale unilatérale sont rares. L'atteinte articulaire touche surtout les grosses articulations avec des signes d'arthrite francs.

## **C - LES YERSINIOSES**

La *Yersinia*, surtout *enterocolitica* (moins souvent la *pseudo-tuberculosis*), peut également donner des signes cardiaques : valvulopathie et myocardiopathie sont au premier plan alors que les anomalies du système de conduction sont plus rares. Le risque de confusion peut se faire surtout chez les adultes jeunes dans la forme où diarrhée et douleurs abdominales vont manquer. Mais la présence d'un érythème noueux avec un BAV généralement de 1<sup>er</sup> degré et surtout une sérologie positive à *Yersinia* orienteront le diagnostic.

## **D – LES ATTEINTES VIRALES**

Devant une myocardite, il convient d'éliminer toutes les causes virales possibles, en particulier à Coxsackie B (84). En effet, celui-ci est responsable de myocardite, de cardiomégalie, de BAV bien que peu fréquents dans ce contexte. En revanche, les manifestations articulaires, cutanées ou neurologiques sont très inhabituelles. Enfin, si la sérologie virale peut être utile, elle est de peu d'intérêt : ou bien il existe une véritable infection à Coxsackie mais la sérologie est négative, ou au contraire, on peut retrouver une sérologie positive alors qu'il existe de façon concomitante une borréliose de Lyme. Bien souvent, il est difficile d'éliminer une cause virale et ce n'est qu'en réunissant un faisceau d'arguments, en particulier des signes cliniques d'accompagnement et des facteurs épidémiologiques, que l'on s'orientera vers le diagnostic positif. Celui-ci sera confirmé par la sérologie de Lyme.

Outre le Coxsackie B, on peut citer parmi les causes virales d'atteinte cardiaque la rougeole, la mononucléose infectieuse, les oreillons, les hépatites, l'adénovirus, la poliomyélite, Coxsackie A, échovirus 6 et 8 et la varicelle. Tous peuvent être à l'origine d'un BAV aigu mais le plus souvent dans un contexte particulier.

## **E - LE LUPUS**

Le lupus érythémateux peut quant à lui être responsable d'une myopéricardite avec précordialgies qui reste le symptôme le plus fréquent du lupus cardiaque. Des épanchements péricardiques peuvent se voir, mais la tamponnade et la péricardite constrictive sont rares. La myocardite peut entraîner des arythmies, de rares BAV et /ou

une insuffisance cardiaque. Enfin, l'endocardite typique de Libman-Sacks n'est généralement pas symptomatique. Le diagnostic différentiel repose sur l'association à des atteintes rénales, une polyarthrite touchant surtout les mains, un rash facial en ailes de papillon (à ne pas confondre avec le rash malaire du Lyme) et surtout sur le bilan biologique (facteurs antinucléaires, anticorps anti-ADN).

### **F - LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE**

Elle peut donner un BAV complet mais il est rare, chronique, et survient sur des polyarthrites nodulaires, anciennes, séropositives.

### **G - LA SYPHILIS**

L'agent étiologique de la syphilis est un spirochète, comme *Borrelia burgdorferi*. Les manifestations cardiaques se voient à la phase tertiaire et touchent principalement la valve aortique : la nécrose de la média des grosses artères entraîne une insuffisance aortique avec des anévrysmes de l'aorte ascendante. C'est surtout l'interrogatoire et l'histoire de la maladie qui orienteront le diagnostic, lequel sera confirmé par les tests sérologiques très sensibles, en sachant tout de même qu'il existe des réactions croisées avec *Borrelia burgdorferi*. C'est pourquoi, toute confirmation sérologique du diagnostic de borréliose de Lyme doit s'accompagner d'une sérologie syphilitique.

### **H - CERTAINES AFFECTIONS BACTÉRIENNES**

Les rickettsioses, responsables de la Fièvre Pourprée des Montagnes Rocheuses, engendrent une myopéricardite avec parfois un retard à la conduction auriculo-ventriculaire. Ces altérations sont transitoires et les BAV sont rares. De plus, l'éruption cutanée est maculo-papuleuse, d'abord de teinte rosée, puis franchement purpurique et on ne retrouve pas d'atteinte articulaire. L'*Haemophilus A* peut également donner une myocardite.

## **I - LES AUTRES TABLEAUX CLINIQUES**

Enfin, on peut citer le syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter, la spondylarthrite ankylosante, le CREST syndrome dans le cadre de la sclérodermie : tous peuvent donner des tableaux cardiaques variés susceptibles d'entraîner une confusion avec une borréliose de Lyme. Le diagnostic sera alors redressé devant l'existence de signes cliniques non retrouvés dans la borréliose de Lyme comme l'urétrite, le syndrome de Raynaud, les atteintes œsophagiennes ou l'arthrite des sacro-iliaques.

## **6. DISCUSSION**

Plusieurs points peuvent être discutés dans notre observation :

1) L'atteinte cardiaque était prédominante sans atteinte cutanée visible, ce qui est loin d'être la règle habituelle puisque le bloc auriculo-ventriculaire est souvent associé à l'érythème migrant. Une éventuelle lésion cutanée a pu être minime et fugace et donc occultée par le patient. Néanmoins, quelques cas d'atteinte isolée ont été rapportés dans la littérature (30, 70).

2) Le diagnostic était orienté d'emblée :

- . il s'agissait d'un homme jeune sans antécédent cardiaque ni facteurs de risque vasculaire chez qui est survenu un bloc auriculo-ventriculaire de haut degré isolé sans myocardite associée.

- . il y a eu la notion de piqûre de tique récente à l'anamnèse soit 3 semaines avant les manifestations cardiaques, ce qui correspond au délai habituel de développement des atteintes cardiaques dans la borréliose de Lyme.

- . l'infection récente par la borréliose de Lyme a été confirmée peu après par la sérologie.

3) L'évolution était favorable avec une régression spontanée et totale du bloc auriculo-ventriculaire en quelques jours, ce qui correspond aux données de la littérature. Néanmoins il y a eu la nécessité de la mise en place d'une sonde d'entraînement électro-systolique provisoire, ce qui montre que le pronostic vital peut parfois être en jeu.

4) Dans notre observation, nous avons rapporté la notion d'une infection récente par chlamydia prouvée par le sérodiagnostic. Au vu de la littérature, l'atteinte par chlamydia ne donne pas de bloc auriculo-ventriculaire isolé mais peut être responsable d'atteintes coronariennes, d'endocardites, de péricardites et de myocardites (50, 55, 96).



## **7. CONCLUSION**

1) Le diagnostic de la borréliose de Lyme est relativement facile dans la majorité des cas. La reconnaissance et le traitement précoces de l'affection essentiellement du ressort du généraliste, permettent d'assurer la guérison rapide des symptômes présents et surtout évite la survenue de manifestations ultérieures de la maladie. Bien que sa prévalence ne soit pas exactement connue, il apparaît cependant que cette maladie constitue un véritable problème de santé publique. Il est donc nécessaire d'avoir la borréliose de Lyme à l'esprit et d'en connaître les principales manifestations.

2) Les atteintes cardiaques sont rares, souvent associées à des manifestations cutanées mais pas toujours, ce qui peut retarder le diagnostic.

Le BAV est l'atteinte cardiaque la plus fréquente. S'il survient chez un sujet jeune, il doit faire évoquer systématiquement le diagnostic de borréliose de Lyme.

La prise en charge précoce avec traitement symptomatique (parfois entraînement électro-systolique) et traitement spécifique (antibiothérapie) permet dans la majorité des cas, une évolution favorable.

Les autres atteintes cardiaques sont rares et la borréliose de Lyme ne doit constituer qu'un diagnostic étiologique d'élimination

3) la prise en charge de la borréliose de Lyme sera améliorée à l'avenir par :

- . un diagnostic précoce, notamment dans les régions endémiques
- . un traitement précoce
- . des efforts de prévention qui passent par l'information de la population, notamment les personnes fréquentant occasionnellement les forêts (promenades en forêt, pique-niques, jogging, cueillette des champignons, chasseurs...) ainsi que les personnes exerçant des professions exposées (garde-forestiers, garde-chasse, agriculteurs, bûcherons, personnels des eaux et forêts...)
- . des efforts d'information sur les signes de la maladie. La moindre morsure de tique doit faire consulter un médecin pour un éventuel traitement antibiotique.
- . l'amélioration des vaccins déjà mis au point.

## **8. BIBLIOGRAPHIE**

1. Abele DC, Anders KH.  
The many faces and phases of borreliosis. I. Lyme disease.  
J Am Acad Dermatol 1990;23:167-186.
2. Aeschlimann A, Chamot E, Gigon F, Jeanneret JP, Kessler D, Walther C.  
Borrelia burgdorferi in Switzerland.  
Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [A] 1987;263:450-8
3. Agger W, Case KL, Bryant GL, Callister SM.  
Lyme disease : clinical features, classification and epidemiology in the upper  
Midwest.  
Medicine 1991;70:83-90.
4. Agre F, Schwartz R.  
The value of early treatment of deer tick bites for the prevention of Lyme disease.  
Am J Dis Child 1993;147:945-7.
5. Afzelius A.  
Verhandlungen der dermatologisschen Gesellschaft zu Stockholm on October  
28.1909.  
Arch Dermatol Syph 1910;101:404.
6. Afzelius A.  
Erythema chronicum migrans.  
Acta Derm Venereol 1921;2:120-5.
7. Anderson JF.  
Epizootiology of Borrelia in Ixodes tick vectors and reservoir hosts.  
Reviews of infectious diseases 1989;11(suppl 6):1451-9.
8. Anish SA.  
Case report : possible Lyme endocarditis.  
N J Med 1993;90(8):599-601.

9. Artigao R, Torres G, Guerrero A, Jimenez-Mena M, Bayas Paredes M.  
Irreversible complete heart block in Lyme disease (letter).  
Am J Med 1991;90(4):531-3.
10. Asbrink E, Hovmark A, Hederstedt B.  
The spirochetal etiology of acrodermatitis chronica atrophicans Herxheimer.  
Acta Dermatol Venereol 1984;64:506-12.
11. Bannwarth A.  
Chronische lymphocytare meningitis. Entzündliche Polyneuritis und  
Rheumatismus. Ein Beitrag zum Problem Allergie und Nervensystem.  
Arch Psychiat Nervenkr 1941;113:284-376.
12. Baranton G.  
Maladie de Lyme, une terminologie récente, pour un complexe pathologique  
oublié.  
Sem Hop Paris 1988;64(14):1005-10.
13. Barbour AG.  
The molecular biology of Borrelia.  
Reviews of infectious diseases 1989; 11(suppl 6):1470-4.
14. Bedell SE, Pastor BM, Cohen SI.  
Symptomatic High grade heart block in Lyme disease.  
Chest 1981;79(2):236-7.
15. Belaich S.  
La maladie de Lyme.  
Presse Med 1995; 24:81-7.
16. Benach JL, Bosler EM, Hanrahan JP, Coleman JL, Habicht GS, Bast TF et al.  
Spirochetes isolated from the blood of two patients with Lyme disease.  
N Engl J Med 1983;308:740-2.

17. Benach JL, Coleman JL.  
Clinical and geographical characteristics of Lyme disease in New York.  
Zentralbl Bakteriologie Mikrobiologie Hyg [A] 1987;263:477-82.
18. Benach JL, Villar BF, Szczepanski A, Monco JCG.  
Lyme Borreliosis : non-specific interactions of the organism with the host.  
Scand J Infect Dis-suppl 1991;77:130-5
19. Berger BW  
Dermatologic manifestations of Lyme disease.  
Reviews of infectious diseases 1989; 11(suppl 6):1475-81
20. Bergler-Klein J, Glogar D, Stanek G  
Clinical outcome of *Borrelia burgdorferi* cardiomyopathy after antibiotic  
treatment  
Lancet 1992;340:317-8
21. Boire G.  
Borreliose de Lyme : doit-on se préparer à l'épidémie ?  
Union Médicale du Canada 1991;120(3):226-32.
22. Bruyn GA, De Koning J, Reijsoo FJ, Houtman PM, Hoogkamp-Korstanje JA  
Case reports. Lyme pericarditis leading to tamponade.  
Br J Rheumatol 1994;33(9):862-6.
23. Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach JL, Grunwaldt E, Davis JP.  
Lyme disease : a tick borne spirochetosis ?  
Science 1982;216:1317-9.
24. Burgdorfer W, Hayes SF, Corwin D.  
Pathophysiology of the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*, in ixodid  
ticks.  
Reviews of infectious diseases 1989;11(suppl 6):1442-50.

25. Ciesielski CA, Markowitz LE, Horsley R, Hightower AW, Russel H, Broome CV  
Lyme Disease Surveillance in the United States, 1983-1986.  
Reviews of infectious diseases 1989;11(suppl 6):1435-41.
26. Cimmino M, Granstrom M, Gray JS, Guy EC, O'Connell S, Stanek G.  
European Lyme borreliosis clinical spectrum.  
Zentralbl Bakteriол 1998;287:248-52.
27. Cimmino MA, Moggiana GL, Parisi M, Accardo S.  
Treatment of Lyme arthritis.  
Infection 1996;24:91-4.
28. Cimmino MA, Accardo S.  
Long term treatment of chronic Lyme arthritis with benzathine penicillin.  
Ann Rheum Dis 1992;51:1007-8.
29. Clark JR, Carlson RD, Sasaki CT, Pachner AR, Steere AC.  
Facial paralysis in Lyme disease.  
Laryngoscope 1985;95:1341-5.
30. Cornuau C, Bardet M, Baudoin P, Daumas PL, Oblet B, Poirot G et al.  
Bloc auriculo-ventriculaire aigu syncopal, au cours de la maladie de Lyme.  
Presse Med 1984;13(14):888
31. Costello CM, Steere AC, Pinkerton RE, Feder HM.  
A prospective study of tick bites in an endemic area for Lyme disease.  
J Infect Dis 1989;159:136-9
32. Cox J, Kraiden M.  
Cardiovascular manifestations of Lyme disease.  
Am Heart J 1991;122(5):1449-55.

33. Dattwyler RJ, Luft BJ.  
Overview of the clinical manifestations of *Borrelia burgdorferi* infection.  
*Can J Infect Dis* 1991;2 (2):61-3
34. Dattwyler RJ, Volkman DJ, Luft BJ.  
Immunologic aspects of Lyme borreliosis.  
*Reviews of infectious diseases* 1989;11(suppl 6):1494-8
35. Dattwyler RJ, Volkman DJ, Luft BJ, Halperin JJ, Thomas J, Golightly MG.  
Seronegative Lyme disease. Dissociation of specific T- and B-Lymphocyte responses to *Borrelia burgdorferi*.  
*N Engl J Med* 1988;319(22):1441-6
36. Dattwyler RJ, Volkman DJ, Conaty SM et al.  
Amoxicilline plus probenecid versus doxycycline for treatment of erythema migrans borreliosis  
*Lancet* 1990;336:1404-6
37. Dattwyler RJ, Halperin JJ.  
Failure of tetracycline therapy in early Lyme disease.  
*Arthritis Rheum* 1987;30:448-50
38. De Koning J, Hoogkamp-Korstanje JA, Van Der Linde MR, Crijns HJ.  
Demonstration of spirochetes in cardiac biopsies of patients with Lyme disease.  
*J Infect Dis* 1989;160(1):150-3.
39. Des Vignes F, Piesman J, Heffernan R, Schulze TL, Stafford KC, Fish D.  
Effect of tick removal on transmission of *Borrelia burgdorferi* and *Ehrlichia phagocytophila* by *Ixodes scapularis* nymphs.  
*Clin Infect Dis* 2001;183:773-8.
40. Dhôte R, Basse-Guerineau AL, Bachmeyer C, Christoforov B, Assous MV.  
Borrélioses de Lyme : aspects thérapeutiques.  
*Presse Med* 1998;27(39):2043-7



41. Dhôte R, Basse-Guerineau AL, Beaumesnil V, Christoforov B, Assous MV.  
Full spectrum of clinical, serological and epidemiological features of complicated forms of Lyme borreliosis in the Paris, France, Area.  
Eur J Microbiol Infect Dis 2000;19:809-15
42. Doby JM.  
Les spirochètoses à tiques.  
Revue Med Int 1987;28:29-33
43. Doby JM.  
Observation de spirochètes chez Ixodes ricinus en Bretagne. Note préliminaire.  
Med Mal Infect 1985;10:555-67
44. Doby JM, Couatarmanach A.  
Populations humaines à risque dans les spirochètoses à tiques.  
Premiers résultats d'une enquête sérologique chez des professionnels de la forêt.  
Med Mal Infect 1986;12:759-61.
45. Dournon E.  
La maladie de Lyme.  
Editions des laboratoires Beecham 1989.
46. Falco RC et coll  
A survey of tick bites acquired in a Lyme disease endemic area in southern New York state  
International conference on Lyme disease and related disorders 14-16 sept 1987. New York. USA
47. Faller JP, Feissel M, Braun JB, Roy M, Delacour JL, Picard A et al.  
Maladie de Lyme : connaissances actuelles.  
Sem Hop Paris 1989; 65(45):2723-32.

48. Fauchier JP, Cosnay P, Sirinelli A, Moquet B, Rabut H.  
Myocardite de Lyme sans troubles conductifs auriculo-ventriculaires.  
Presse Med 1988; 17(38):2036-7.
49. Fridel J.  
Le lymphocytome cutané bénin.  
Ann Dermatol Venereol 1986;113:1301-9
50. Gaillat J.  
Manifestations cliniques des infections à chlamydia pneumoniae.  
Rev Med Interne 1996;17:987-91.
51. Garin CH.  
Paralysie par les tiques.  
J Med Lyon 1922;77:765-7
52. Gasser R, Dusleag J, Fruhwald F, Klein W, Reisinger E.  
Early antimicrobial treatment of dilated cardiomyopathy associated with *Borrelia burgdorferi* (letter, comment).  
Lancet 1992;340:982
53. Gasser R, Dusleag J, Reisinger E, Stauber R, Feigl B, Pongratz S et al.  
Reversal by ceftriaxone of dilated cardiomyopathy *Borrelia burgdorferi* infection  
Lancet 1992;339:1174-5
54. Gauvin JB.  
Méningoradiculites après piqûre d'insecte  
Sem Hop Paris 1985;61:1221-5
55. Gnarpe H, Gnarpe J, Gastrin B, Hallander H.  
*Chlamydia pneumoniae* and myocarditis.  
Scand J Infect Dis Suppl 1997;suppl 104 :50-52

56. Grollier G, Galateau F, Scanu P, Valette B, Bureau G, Carpentier JP et al.  
Maladie de Lyme, cause possible de myocardite aiguë isolée.  
Presse Med 1992; 21(18):843-6.
57. Hannebicque G, Becquart J, Gommeaux A, Pecheux M, Bauchart JJ,  
Tison E et al.  
Manifestations cardiaques de la maladie de Lyme. A propos d'un cas.  
Ann Cardiol Angeiol 1989;38(2):87-90
58. Hansen K.  
Borrelia meningitis in Denmark.  
Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [A] 1987;263:348-50.
59. Hardin JA, Steere AC, Malawista SE.  
Immune complexes and the evolution of Lyme arthritis : dissemination and  
localization of abnormal C1q binding activity.  
N Engl J Med 1979;301:1358-63.
60. Hermann P.  
Infectiousness for humans of ixodes ricinus containing Borrelia burgdorferi.  
Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [A] 1987;263:473-6
61. Herzer P, Wilske B, Preac-Mursic V, Schierz G, Schattenkirchner M, Zollner N.  
Lyme arthritis : clinical features. Serological and radiographic findings of cases  
in Germany  
Klin Wochenschr 1986;64:206-15
62. Hirsch E, Sellal F, Christmann D, Steinmetz G, Monteil H, Jesel M et al.  
Les méningoradiculites après morsure de tique. Etude de 31 cas.  
Rev. Neurol. 1987;143:182-8

63. Hollstrom E.  
Successful treatment of erythema migrans Afzelius.  
*Acta Derm Venereol* 1951;31:235-41
  
64. Houwerzyl J, Root JJ, Hoogkamp-Korstanje JAA.  
A case of Lyme disease with cardiac involvement in the Netherlands (letter).  
*Infection* 1984;12(5):358.
  
65. Jaulhac B, Monteil H, Vetter MT.  
Diagnostic sérologique des infections à *Borrelia burgdorferi*.  
*J Med Strasbourg* 1987;18(7):347-50.
  
66. Jayle D, Enjolras O, Lessana-Leibowitch M, Dousset I, Frances C,  
de Lacharriere et al.  
Maladie de Pick-Herxheimer : une nouvelle spirochétose. Intérêt du  
sérodiagnostic du spirochète d'*Ixodes ricinus* (deux cas).  
*Ann Dermatol Venereol* 1985;112:723-4
  
67. Karlsson M, Hammers-Berggren S, Lindquist L.  
Comparision of intravenous penicillin G oral doxycycline for treatment of Lyme  
Borreliosis.  
*Neurology* 1994;44:1207-9.
  
68. Kaslow RA.  
Current perspective on Lyme Borreliosis.  
*J A M A* 1992;267:1381-3
  
69. Keller D, Koster FT, Marks DH, Hosbach P, Erdile LF, Mays JP.  
Safety and immunogenicity of a recombinant outer surface protein A Lyme  
vaccine.  
*J A M A* 1994;271:1764-8.

70. Kimball SA, Janson PA, La Raia PJ.  
Complete heart block as the sole presentation of Lyme disease.  
Arch Intern Med 1989;149(8):1897-9.
71. Klempner MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP et al.  
Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms  
and a history of Lyme disease.  
N Engl J Med 2001;345(2):85-92.
72. Kristoferitsch W.  
Lyme Borreliosis in Europe. Neurologic disorders.  
Rheum Dis Clin North Am 1989;15(4):767-74.
73. Kristoferitsch W, Baumhackl U, Sluga E, Stanek G, Zeiler K.  
High dose penicillin therapy in meningopolyneuritis Garin Bujadoux Bannwarth  
Zentralbl Bakteriolog Mikrobiol Hyg [A] 1987;263:357-64
74. Langhorne P, Balogun M, Dunn FG, Fyfe T, Walker E.  
Unexpected cardiac abnormalities in Lyme disease (letter)  
Br Med J 1993;307:736-7
75. Lennhoff C.  
Spirochetes in aetiologically obscure diseases  
Acta Dermatol Venereol 1948;28:295-324
76. Lipschutz B.  
Über eine seltene erythemform (Erythem chronicum migrans).  
Arch Dermatol Syph 1913;118:349-56
77. Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC  
Chronic neurologic manifestations of Lyme disease  
N Engl J Med 1990;323:1438-44

78. Mac Aigne F, Perez-Eid C.  
Presence de *Borrelia burgdorferi* chez *Haemaphysalis (Alloceraea) inermis* Birula, 1895 (Acarina, Ixodoidea), dans le Sud-Ouest de la France.  
*Ann Parasitol Hum Comp* 1991;66(6):269-71.
79. Mc Alister HF, Klementowicz PT, Andrews C, Fisher JD, Feld M, Furman S.  
Lyme carditis : an important cause of reversible heart block.  
*Ann Intern Med* 1989;110(5):339-45
80. Magnarelli LA.  
Quality of Lyme disease tests.  
*J A M A* 1989;262:3464-5.
81. Malawista SE, Steere AC.  
Lyme disease : infections in origin ; rheumatic in expression.  
*Adv Intern Med* 1986;31:147-66
82. Maraspin V, Cimerman J, Lotris-Furlan S.  
Treatment of erythema migrans in pregnancy  
*Clin Infect Dis* 1996;22:788-93
83. Marcus LC, Steere AC, Duray PH, Anderson AE, Mahoney EB.  
Fatal pancarditis in a patient with coexistent Lyme disease and babesiosis :  
demonstration of spirochetes in the myocardium.  
*Ann Intern Med* 1985;103:374-76.
84. Martinon S, Collet P, Dusan R, Lejeune E, Llorca G.  
Bloc auriculo-ventriculaire aigu : maladie de Lyme ou infection à Coxsackies ?  
*Presse Med* 1986;15(23):1105
85. Maupin GO, Fish D, Zultowsky J, Campos EG, Piesman J.  
Landscape ecology of Lyme disease in a residential area of Westchester  
County, New York.  
*Am J Epidemiol* 1991;133(11):1105-13.

86. Mayer W, Kleber FX, Wilske B, Preac-Mursic V, Maciejewski W, Sigl H et al.  
Persistent atrioventricular block in Lyme Borreliosis.  
Klin Wochenschr 1990;68(8):431-5
87. Monteil H, Jaulhac B, Piemont Y.  
Maladie de Lyme et infections à *Borrelia burgdorferi* en Europe.  
Ann Biol Clin 1989;47:428-37.
88. Muelleger RR, Zochling EM, Schluepen HP.  
Polymerase chain reaction control of antibiotic treatment in dermatoborreliosis.  
Infection 1996;24:76-9
89. Nadelman RB, Nowatowski J, Fish D, Falco RC, Freeman C, Mc Kenna D et al.  
Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease  
after an ixodes scapularis tick bite.  
N Engl J Med 2001;345(2):79-84
90. Nadelman RB, Wormser GP.  
Lyme borreliosis.  
Lancet 1998;352:557-65.
91. Nagi KS, Joshi R, Thakur RK.  
Cardiac manifestations of Lyme disease : A review.  
Can J Cardiol 1996;12(5):503-6.
92. Nagi KS, Thakur RK.  
Lyme carditis : Indications for cardiac pacing.  
Can J Cardiol 1995;11(4):335-8
93. Neumann R, Aberer E, Stanek G.  
Treatment and course of erythema chronicum migrans  
Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [A] 1987;263:372-6

94. Nocton JJ, Dressler F, Rutledge BJ, Rys PN, Persing DH, Steere AC.  
Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in synovial fluid from patients with Lyme arthritis.  
N Engl J Med 1994;330:229-34.
- 95 . O'Connell S, Granstrom M, Gray JS, Stanek G.  
Epidemiology of European Lyme borreliosis.  
Zentralbl Bakteriologie 1998;287:229-40.
96. Odeh M, Oliven A.  
Chlamydial infections of the heart.  
Eur J Clin. Microbiol Infect Dis 1992;11(10):885-93.
97. Pachner AR, Steere AC.  
The triad of neurologic manifestations of Lyme disease. Meningitis, cranial neuritis and radiculoneuritis.  
Neurology 1985;35:47-53
98. Pachner AR, Steere AC.  
CNS of third stage Lyme disease  
Zentralbl Bakteriologie Mikrobiol Hyg [A].1987;263:301-6
99. Pappone PW.  
Cardiovascular manifestations of Lyme disease.  
JAMA 1997;277:156-61
100. Perez C, Rodhain F.  
Biologie d'*Ixodes ricinus* L., 1758. Ecologie, cycle évolutif. Incidence épidémiologique.  
Bull Soc Path Ex 1977;(2):187-201.



101. Pfister HW, Einhaupl KM, Wilske B, Preac-Mursic V.  
Bannwarth syndrome and the enlarged neurological spectrum of arthropod borne borreliosis.  
Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [A]. 1987;263:343-7.
102. Pfister HW, Wilske B, Weber K.  
Lyme borreliosis : basic science and clinical aspects.  
Lancet 1994;343:1013-6.
103. Piesman J.  
Field studies on Lyme disease in North America.  
Can J Infect Dis 1991;2(2):55-7.
104. Priem S, Burmester GR, Kmradt T, Wolbart K, Ritting MG, Krause A.  
Detection of *Borrelia burgdorferi* by PCR in synovial membrane, but not in synovial fluid from patients with persisting Lyme arthritis after antibiotic therapy  
Ann Rheum Dis 1998;57:118-21.
105. Raoult D.  
La maladie de Lyme.  
Impact médecin - les dossiers du praticien n°56 - La maladie de Lyme. 20 avril 1990
106. Raoult D, Hechemy KE, Lecam C, Enea M, Tamalet J.  
Réactions croisées dans la maladie de Lyme. Intérêt du Western blot.  
Presse Med 1988;17(10):485.
107. Reznick JW, Braunstein DB, Walsh RL, Smith CR, Wolfson PM, Gierke L et al.  
Lyme carditis. Electrophysiologic and histopathologic study.  
Am J Med 1986;81(5):923-7
108. Rohacova H, Hancil J, Hulinska D.  
Ceftriaxone in the treatment of Lyme neuroborreliosis.  
Infection 1996;24:88-90.

109. Rowe PM.  
Chronic Lyme disease : the debate goes on.  
Lancet 2000;355:1436
110. Rubin DA, Sorbera C, Nikitin P, Mc Allister A, Wormser GP, Nadelma RB.  
Prospective evaluation of heart block complicating early Lyme disease.  
PACE Pacing Clin Electrophysiol 1992;15(3):252-5.
111. Ruel M, Dournon E.  
La maladie de Lyme.  
Ann Med Int 1988;139:555-74.
112. Schmid GP.  
Epidemiology and clinical similarities of human spirochetal diseases.  
Reviews of infectious diseases 1989;11(suppl 6):1460-9.
113. Schmid GP.  
The global distribution of Lyme disease.  
Rev Infect Dis 1985;7(1):41-50.
114. Schoen RT, Aversa JM, Rahn DW, Steere AC.  
Treatment of refractory Lyme arthritis with arthroscopy synovectomy.  
Arthritis Rheum 1991;34:1056-60.
115. Schwan TG, Simpson WJ, Rosa PA.  
Laboratory confirmation of Lyme disease.  
Can J Infect Dis 1991;2(2):64-9
116. Schwartz BS, Ribeiro JMC, Schulze TL, Sharied SI.  
Antibody testing in Lyme disease. A comparison of results in four laboratories.  
J A M A 1989;262:3431-4.

117. Scrimenti R.  
Erythema chronicum migrans.  
Arch Dermatol 1970;102:104-5
118. Shapiro ED.  
Doxycycline for tick bites : not for everyone.  
N Engl J Med 2001;345(2):133-134.
119. Shapiro ED, Gerber MA, Holbird NB, Berg AT, Feder HM.  
A controlled trial of antimicrobial prophylaxis for Lyme disease after deer tick  
Bites.  
N Engl J Med 1992;327:1769-73.
120. Sigal LH.  
How does lyme disease affect the heart ?  
Choices Cardiol 1993;7:140
121. Sigal LH  
Early disseminated Lyme disease : cardiac manifestations.  
Am J Med 1995;98(suppl 4A):25-9
122. Sigal LH, Zahradnik JM , Lavin P, Patella SJ, Bryant G, Haselby R et al.  
A vaccine consisting of recombinant Borrelia burgdorferi outer-surface protein A  
to prevent Lyme disease.  
N Engl J Med 1998;339:216-22.
123. Sindic CJ, Depre A, Bigaignon G, Goubau PF, Hella P, Laterre C.  
Lymphocytic meningoradiculitis and encephalomyelitis due to Borrelia  
burgdorferi : clinical and serological study of 18 cases.  
J Neurol Neurosurg Psych 1987;50:1565-71
124. Stanek G, Flamm H, Groh V, Hirschl A, Kristoferitsch W, Neumann R et al.  
Epidemiology of borrelia infections in Austria  
Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [A]. 1987;263:442-9

125. Stanek G, Klein J, Bittner R, Glogar D.  
Isolation of *Borrelia burgdorferi* from the myocardium of a patient with longstanding cardiomyopathy.  
N Engl J Med 1990; 322(4):249-52
126. Stanek G, Klein J, Bittner R, Glogar D  
Borrelia burgdorferi as an agent in chronic heart failure ?  
Scand J Infect Dis-suppl 1991;77:85-7
127. Stanek G, O'Connell S, Cimmino M, Aberer E, Kristoferitsch W, Granstrom M et al.  
European Union Concerted Action on Risk Assessment in Lyme Borreliosis : clinical case definitions for Lyme borreliosis.  
Wien Klin Wochenschr 1996;108(23):739-47
128. Steere AC.  
Lyme disease.  
N Engl J Med 2001;345 (2) :115-25
129. Steere AC, Malawista SE, Snyderman DR, Shope RE, Andiman WA, Ross MR et al.  
Lyme arthritis. An epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities.  
Arthritis and Rheumatism 1977;20(1):7-17
130. Steere AC, Malawista SE, Hardin JA, Ruddy S, Askenase W, Andiman WA.  
Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis. The enlarging clinical spectrum  
Ann Intern Med 1977;86:685-98.
131. Steere AC, Broderick TF, Malawista SE.  
Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis : epidemiologic evidence for a tick-vector.  
Am J Epidemiol 1978;108:312-21

132. Steere AC, Gibofsky A, Patarroyo ME, Winchester RJ, Hardin JA, Malawista SE.  
Chronic Lyme arthritis. Clinical and immunogenetic differentiation from  
rheumatoid arthritis.  
Ann Intern Med 1979;90:896-901
133. Steere AC, Grodzicki RL, Kornblatt AN, Craft JE, Barbour AG,  
Burgdorfer W et al.  
The spirochetal etiology of Lyme disease  
N Engl J Med 1983;308:733-9
134. Steere AC, Dwyer E, Winchester R.  
Association of chronic arthritis with HLA-DRA and HLA-DR2 Allels.  
N Engl J Med 1990;323:219-23.
135. Steere AC, Bartenhagen NH, Craft JE, Hutchinson GJ, Newman JH,  
Rahn DW et al.  
The early clinical manifestations of Lyme disease.  
Ann Intern Med 1983;99:76-82
136. Steere AC, Batsford WP, Weinberg M, Alexander J, Berger HJ, Wolfson S et al.  
Lyme carditis : cardiac abnormalities of Lyme disease.  
Ann Intern Med 1980;93(1):8-16
137. Steere AC, Taylor E, Mc Hugh GL, Logigian EL.  
The overdiagnosis of Lyme disease.  
J A M A 1993;269:1812-6.
138. Steere AC, Sikand VK, Meurice F, Parenti DL, Fikrig E, Schoen RT et al.  
Vaccination against Lyme disease with recombinant *Borrelia burgdorferi* outer-  
surface lipoprotein A with adjuvant.  
N Engl J Med 1998;339(4):209-15.

139. Steere AC, Levin RE, Molloy PJ, Kalish RA, Abraham JH, Liu NY.  
Treatment of Lyme arthritis  
Arthritis Rheum 1994;37:878-88
140. Stewart A, Glass J, Patel A, Watt G, Cripps A, Clancy R  
Lyme arthritis in the Hunter Valley.  
Med J Aust 1982;1:139.
141. Stiernstedt GT, Eriksson G, Enfors W, Jorbeck H, Svenungsson B,  
Skoldenberg B et al.  
Erythema chronicum migrans in Sweden : clinical manifestations and antibodies  
to Ixodes ricinus spirochete measured by indirect immunofluorescence and  
enzyme-linked immunosorbent assay.  
Scand J Infect Dis 1986;18:217-24
142. Stiernstedt GT, Skoldenberg B, Garde A, Kolmodin G, Jorbeck H,  
Svenungsson B et al..  
Clinical manifestations of Borrelia infections of the nervous system  
Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [A] 1987;263:289-96
143. Stiernstedt GT.  
Tick borne Borrelia infection in Sweden  
Scand J Infect Dis 1985;suppl 45
144. Trotter WR  
Is bracken a health hazard ?  
(see comments).  
Lancet 1990;336:1563-5.
145. Valesova M, Mailer H, Havlik J, Hulinska D, Hercogova J  
Long term results in patients with arthritis following treatment with ceftriaxone  
Infection 1996;24:98-102

146. Van Der Linde MR  
Lyme carditis : clinical characteristics of 105 cases.  
Scand J Infect Dis-suppl 1991;77:81-4
147. Van Der Linde MR, Crijns HJGM, De Koning J, Hookamp-Korstanje  
JAA, De Graaf JJ, Piers DA et al.  
Range of atrioventricular conduction disturbances in Lyme borreliosis : a report  
of four cases and review of other published reports.  
Br Heart J 1990;63(3):162-8
148. Van der linde MR, Ballmer PE, De Koning J, Wunderlich E, Dournon E,  
Cornuau C et al.  
Lyme carditis in Europe : clinical features of 66 documented cases.  
Abstracts IV Internat Conference on Lyme Borreliosis, Stockholm 1990.
149. Van Der Linde MR, Crijns HJGM, Lie KI.  
Transient complete atrioventricular block in Lyme disease. Electrophysiologic  
observations.  
Chest 1989;96(1):219-21
150. Vegsundvag J, Nordeide J, Reikvam A, Jenum P  
Late cardiac manifestations of infection with *Borrelia burgdorferi* (Lyme disease)  
Br Med J 1993;307:173
151. Veyssier P, Davous N, Kaloustian E, Maitre B, Lallement PY, Serret A  
Atteintes cardiaques au cours de la maladie de Lyme. Deux observations.  
Rev Med Interne 1987;8(4):357-60
152. Weber K, Schierz G, Wilske B, Preac-Mursic V.  
European erythema migrans disease and related disorders  
Yale J Bio Med 1984;57:463-71.

153. Weber K, Neubert U, Thurmayr R.  
Antibiotic therapy in early erythema migrans disease and related disorders  
Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg [A] 1987;263:377-88.
154. Weber K, Pfister HW.  
Clinical management of Lyme borreliosis.  
Lancet 1994;343:1017-1020.
155. Weinstein A, Bujak DI.  
Lyme disease : a review of its clinical features.  
NY State J Med 1989;89(10):566-571.
156. White DJ.  
Epidemiology of Lyme disease.  
Can J Infect Dis 1991;2(2):58-60
157. Woolf PK, Lorsung EM, Edwards KS, Li KI, Kanengiser SJ, Ruddy RM et al.  
Electrocardiographic findings in children with Lyme disease  
Pediatr Emerg Care 1991;7(6):334-6
158. Wunderlich E, Graf A, Thess G, Foelske H.  
Dilatative Herzmuskelerkrankung als folge einer chronischen Lyme-Karditis  
Z Kardiol 1990;79:599-600
159. Zhioua E, Rodhain F, Binet P, Perez-Eid C.  
Prevalence of antibodies to *Borrelia burgdorferi* in forestry workers of Ile de  
France, France.  
European Journal of Epidemiology 1997;13:959-62.



## TABLE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

N° 1 : Electrocardiogramme du 28.06.1998 -----	page 14
N° 2 : Electrocardiogramme du 01.07.1998 -----	page 14
N° 3 : Distribution de la borréliose de Lyme dans le monde (127) -----	page 19
N° 4 : Cycle de développement d'Ixodes (45) -----	page 24
N° 5 : Borrelia burgdorferi apres coloration de Vago (45) -----	page 27
N° 6, 7, 8, 9 : Erythème migrant à différents stades (127) -----	page 32
N° 10, 11 : Lymphocytome borrélien (127) -----	page 34
N° 12, 13, 14, 15 : Acrodermatite chronique atrophiante à différents stades (127) -----	page 42
N° 16 : Tableau récapitulatif des traitements de la borréliose de Lyme en Europe (127) -----	page 58
N° 17 : Caractéristiques cliniques des 105 patients de Van Der Linde (146) -----	page 66
N° 18 : Types de bloc auriculo-ventriculaires des 105 patients de Van Der Linde (146) -----	page 70

## INDEX DES ABREVIATIONS

- A C A : Acrodermatite Chronique Atrophiante
- A C / F A : Arythmie Complète par Fibrillation Auriculaire
- A I N S : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
- A R J : Arthrite Rhumatoïde Juvénile
- A L A T : Aspartate amino-transférase
- A S A T : Alanine amino-transférase
- A S L O : Antistreptolysine O
- B A V : Bloc Auriculo-Ventriculaire
- B b : Borrelia burgdorferi
- B S K : Barbour – Stoenner - Kelly
- C M : Centimètre
- C P K : Créatine-Phosphokinase
- C R P : C. Réactive Protéine
- E C G : Electrocardiogramme
- E M : Erythema Migrans anciennement dénommé Erythema Chronicum  
Migrans (E C M)
- E I A : Enzymo-Immunology-Assay
- E L I S A : Enzyme Linked Immunosorbent Assay
- EUCALB : The European Union Concerted Action on Risk Assessment in Lyme  
Borreliosis
- E T O : Echographie Trans-Oesophagienne
- H B D H : Hydroxy-Butyrique-Deshydrogénase
- H L A : Human Leukocyte Antigen
- I F I : Immunofluorescence Indirecte
- Ig : Immunoglobuline

I M :	Intra-Musculaire
I V :	Intra-Veineux
K D :	Kilo Dalton
L C B :	Lymphocytome Cutané Bénin
L C R :	Liquide Céphalo-Rachidien
L D H :	Lactico-déshydrogénase
mm :	millimètre
ms :	milliseconde
P C R :	Polymerase Chain Reaction
R A A :	Rhumatisme Articulaires Aigu
R M N :	Résonance Magnétique Nucléaire
T G O :	Transaminase Glutamique Oxalacétique
T G P :	Transaminase Glutamique Pyruvique
UI :	Unité internationale
µm :	micromètre