

# Borrélie de Lyme: rétrospective des 30 dernières années

Martin Krause, Sabine Majer

Medizinische Klinik, Infektiologie, Kantonsspital Münsterlingen

## Quintessence

- Les borrélioses sont transmises à l'être humain par l'intermédiaire des tiques du genre *Ixodes*. Un érythème migrant apparaît au site de piqûre et par la suite, après dissémination, des symptômes neurologiques et rhumatologiques peuvent se développer.
- Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'anticorps dirigés contre les antigènes des borrélioses; si du liquide synovial ou du liquide céphalorachidien est prélevé, la PCR est également utile.
- En Suisse, des recommandations ont été publiées, suggérant les antibiotiques à administrer et la durée du traitement pour les différents stades de la maladie.
- Malgré le traitement, les anticorps persistent souvent durant des années, sans symptômes pathologiques. Il arrive également que des anticorps soient retrouvés sans que l'anamnèse ne révèle une piqûre de tique ou un érythème migrant, ce qui conduit au surdiagnostic de la maladie de Lyme et à des antibiothérapies inutiles.
- Le syndrome de fatigue postinfectieux, appelé «syndrome post-Lyme», constitue un autre défi et peut survenir malgré une antibiothérapie. La compréhension de la pathogenèse de ce syndrome est très lacunaire.
- Une vaccination développée aux Etats-Unis, qui semblait efficace, a étonnamment été retirée du marché. Dès lors, la prévention de la maladie se limite toujours à la prévention des piqûres de tiques et à l'extraction rapide de la tique après exposition.

Au cours des années 70, Allen Steere a examiné 39 enfants et 12 adultes originaires de la petite ville de Lyme, dans l'Etat américain du Connecticut, qui présentaient une arthrite chronique [1]. Environ un tiers des personnes touchées ont signalé la présence préalable d'une éruption cutanée rouge. Steere soupçonna qu'il s'agissait d'une maladie infectieuse transmise par les tiques et la dénomma «arthrite de Lyme». Cinq années plus tard, le Suisse Willy Burgdorfer apporta la preuve que l'arthrite de Lyme était provoquée par des borrélioses [2]. La découverte de cette maladie infectieuse il y a une trentaine d'années fût un véritable tournant. Les symptômes de la maladie ont été définis, le diagnostic par mise en évidence d'anticorps a été établi et l'infection pouvait être guérie par antibiotiques. L'horizon s'est pourtant quelque peu obscurci par la suite. La spécificité du diagnostic par anticorps laissait paraître des défaillances et était à l'origine d'un surdiagnostic de la maladie de Lyme. A l'inverse, chez certaines personnes infectées, les symptômes perduraient malgré les antibiotiques et des états de fatigue postinfectieuse, qui persistaient durant des années et dont la genèse restait énigmatique, étaient toujours

rapportés. Par ailleurs, une vaccination développée dans les années 90 a étonnamment été retirée du marché. L'aperçu qui suit revient à la fois sur les temps forts et sur les revers de fortune qui ont marqué l'histoire de la maladie de Lyme au cours de ces 30 dernières années.

## Agent pathogène

A l'origine, Willy Burgdorfer concentrait ses recherches sur les rickettsies dans l'Etat américain du Montana. Par hasard, il découvrit dans l'intestin de tiques des bactéries spirochètes, qu'il considéra – après en avoir discuté avec Allen Steere – comme les agents potentiellement responsables de l'arthrite de Lyme. Il parvint à apporter la preuve solide que l'arthrite de Lyme était provoquée par des borrélioses [2].

Les borrélioses font partie de la famille des *Spirochaetaeae*. Il convient de faire la distinction entre trois espèces: *B. burgdorferi*, *B. garinii* et *B. afzelii*. La mobilité, l'inactivité biosynthétique et la variabilité antigénique sont les principales caractéristiques de ces bactéries. Il s'agit de bactéries à Gram négatif, de forme allongée et spiralee (en tire-bouchon), qui sont très mobiles dans le tissu de l'hôte grâce à des flagelles. Dans leur cytoplasme se trouvent un chromosome linéaire et 21 plasmides qui ont été séquencés. Etant donné que seul un nombre très limité de protéines à activité biosynthétique sont codées, les bactéries dépendent fortement de l'hôte pour s'alimenter. Toutefois, contrairement à beaucoup d'autres bactéries, leur croissance ne dépend pas du fer. De nombreux gènes codent pour des protéines de surface, ou «outer surface proteins», lesquelles peuvent être très variables sur le plan antigénique et compliquent l'élimination par le système immunitaire. Il n'y a pas de production de toxines.

Bien que cette hypothèse ait été souvent émise, personne n'est jusqu'à présent parvenu de manière convaincante à mettre en évidence des borrélioses dans l'espace intracellulaire des cellules de l'hôte. En cas d'infections, leur localisation est toujours extracellulaire. Il est dès lors question d'infections paucibacillaires, ce qui signifie que les bactéries sont généralement uniquement présentes en nombre limité dans le tissu inflammatoire.

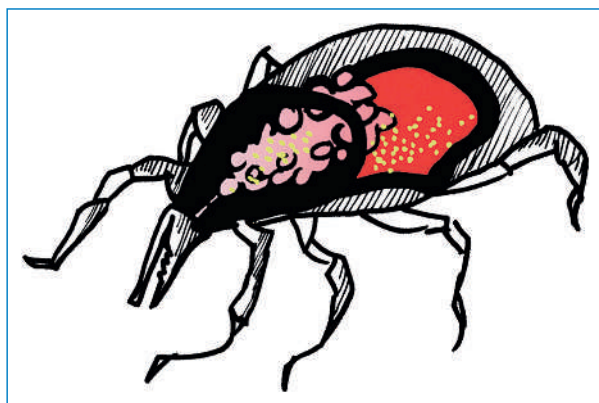
## Réservoir

Les tiques du genre *Ixodes* («tique du mouton») constituent le réservoir des borrélioses. Elles se contaminent mutuellement chez les petits animaux comme les souris.



Martin Krause


Les auteurs ne déclarent aucun soutien financier ni d'autre conflit d'intérêts en relation avec cet article.



**Figure 1**

Les borrelies (points jaunes) résident à l'état inactif dans l'intestin moyen de la tique (rouge). Si du sang atteint l'intestin, les borrelies migrent dans les glandes salivaires (rose), d'où elles atteignent l'hôte par le processus de succion.

Cette transmission est qualifiée d'horizontale: au moment de la succion sur la souris, ces borrelies sont à nouveau absorbées par une autre tique voisine lorsque celle-ci suce le sang. En Suisse, des borrelies sont retrouvées chez 5–30% des tiques.


La bactérie se niche dans l'intestin moyen de la tique, elle y hiberne et elle reste passive jusqu'à ce que du sang atteigne l'intestin moyen de la tique via la succion (fig. 1 ). Activées par contact avec du sang, les borrelies migrent via l'intestin dans les glandes salivaires et elles sont rejetées vers l'extérieur avec la salive. Le transfert de l'intestin de la tique vers les organes salivaires nécessite du temps; l'infection d'un être humain par des borrelies se fait uniquement après une durée de succion de 12–24 heures. Ainsi, l'extraction rapide de la tique après une balade en forêt peut permettre d'empêcher une infection. Au demeurant, la piqûre de tique est indolore, ce qui explique que de nombreuses personnes n'ont pas souvenir d'avoir été piquées.

En principe, la fréquence des infections à borrelies dépend de l'activité des tiques et de l'activité des hommes dans la nature. A l'échelle globale, la fréquence des diagnostics de maladie de Lyme a augmenté, ce qui pourrait s'expliquer à la fois par le réchauffement climatique global et par l'attention accrue accordée à la maladie. En 2010, en Suisse, le nombre de cas de borreliose s'élevait à 83 pour 100 000 habitants. Le record mondial semble être détenu par l'île de Nantucket (Massachusetts, Etats-Unis), où l'incidence annuelle de la borreliose de Lyme atteint pratiquement 1000 cas pour 100 000 habitants.

### Manifestations cliniques et diagnostic

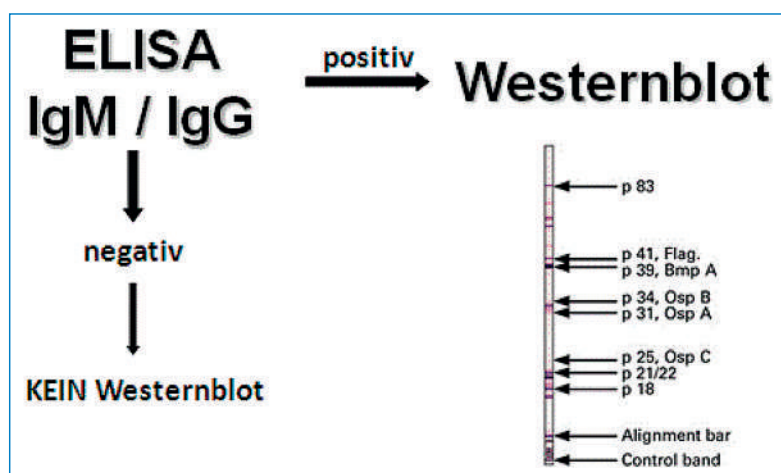
L'érythème migrant correspond à une rougeur s'étendant de manière centrifuge à partir du site de piqûre et il constitue la première manifestation classique de la maladie de Lyme. Il apparaît 3–30 jours après la piqûre de tique. Le diagnostic repose sur les manifestations cliniques et sans détermination d'anticorps. A ce moment-là, les anticorps sont fréquemment négatifs et ils

le restent souvent aussi après l'antibiothérapie. Déjà durant cette phase de l'infection, il se produit une dissémination précoce, avec possibilité de mettre en évidence des borrelies dans le sang et dans différents organes comme le myocarde, la rétine, les muscles, le foie, la rate, les méninges et le cerveau [3]. Cette dissémination précoce, qui dure environ 2 semaines, explique également les symptômes pseudo-grippaux qui peuvent accompagner l'érythème migrant. Suite à cette dissémination précoce, au cours des 2–8 semaines après la piqûre de tique, des éruptions cutanées supplémentaires, une méningite, des neuropathies et des radiculopathies, des paralysies faciales, une myocardite ou une conjonctivite peuvent se développer. Il convient de souligner que ces manifestations ne sont parfois précédées d'aucun érythème migrant. Au cours de cette phase, le diagnostic de maladie de Lyme repose sur la mise en évidence d'IgM et d'IgG. En cas de prélèvement de liquide céphalorachidien, la mise en évidence directe de l'agent pathogène par PCR peut être tentée.

Si l'érythème migrant n'est pas traité par antibiotiques, une arthrite chronique se développe quelques mois à quelques années plus tard dans environ 20% des cas; plus rarement, une encéphalomyélite, une polyneuropathie ou une acrodermatite atrophique peuvent également survenir [3]. Au cours de cette phase tardive, les anticorps IgG sont toujours élevés dans le sérum et en cas d'atteinte du système nerveux central, il y a une production intrathécale considérable d'anticorps. L'arthrite débute de manière subaiguë et elle touche souvent le genou, qui est gonflé et chaud, mais peut être rouge dans de rares cas. Il est judicieux de pratiquer une recherche de borrelies par PCR dans le liquide synovial ponctionné. Pour la détermination des anticorps IgM et IgG, la réalisation initiale d'un test de dépistage (le plus souvent ELISA), lequel présente une sensibilité élevée mais une faible spécificité, s'est imposée. Si ce test est positif, le résultat est confirmé dans un second temps par transfert de protéines (Western Blot), permettant de mettre en évidence des anticorps IgM ou IgG dirigés contre des antigènes de surface spécifiques des borrelies. Le test de dépistage peut ainsi être confirmé ou infirmé par Western Blot (fig. 2 .

### Difficultés du diagnostic

Il est facile de mettre en évidence une infection au moyen des anticorps si ces derniers augmentent rapidement au moment de l'infection et disparaissent à nouveau rapidement après l'infection. Ces deux conditions ne sont malheureusement pas remplies dans la borreliose. Après contact avec des borrelies, les anticorps IgM et IgG sont uniquement produits de manière retardée. C'est pourquoi, en cas d'érythème migrant, il est impossible de détecter à la fois des IgM et des IgG dans >50% des cas. Même après 2 mois, les titres d'immunoglobulines sont uniquement augmentés chez env. 80% des personnes infectées, ce qui signifie que le diagnostic ne peut pas être posé sur la base des anticorps chez 20% des patients. Ce n'est qu'en cas de survenue des formes tardives que les titres d'IgG sont toujours nettement accrus.



**Figure 2**

Le diagnostic de borréliose repose sur la mise en évidence d'anticorps dirigés contre les borrélias. Dans un premier temps, des anticorps IgM et IgG sont recherchés au moyen d'un test ELISA à sensibilité élevée:

- Si le test de dépistage est négatif (flèche vers le bas), il n'est pas nécessaire de réaliser un test de transfert de protéines (Western Blot) car la sérologie est négative.
- Si le test de dépistage est positif (flèche vers la droite), le résultat positif doit être confirmé par transfert de protéines (Western Blot).

Les laboratoires indiquent si le test Western Blot est positif (le plus souvent  $\geq 2$  bandes pour les IgM et  $\geq 5$  bandes pour les IgG, voir bandes avec flèches) et donc si la sérologie est positive. Si le test Western Blot est négatif, le test de dépistage initial était faussement positif et la sérologie est négative.

Mise à part l'augmentation tardive des anticorps, la persistance de valeurs élevées d'anticorps peut aussi parfois être à l'origine de difficultés diagnostiques: dans ce cas de figure, même après une antibiothérapie, les valeurs des anticorps anti-borrélias (IgG et parfois également IgM!) restent élevées durant des années voire des décennies, sans que des symptômes pathologiques ne soient présents ou que des borrélias ne soient détectables dans les tissus. Pour cette raison, les titres d'anticorps ne conviennent pas pour juger de l'évolution de la maladie. La persistance des anticorps risque d'être interprétée comme la manifestation d'une borréliose persistante, pouvant alors conduire à la répétition du traitement antibiotique. L'appréciation est avant tout difficile lorsqu'un patient souffre d'un syndrome douloureux musculo-squelettique ou fibromyalgique et qu'il présente des titres d'anticorps élevés, sans qu'aucune piqûre de tique et aucun érythème migrant ne soient mentionnés dans l'anamnèse.

### Traitement

D'une manière générale, le pronostic de guérison de la maladie de Lyme par antibiothérapie est bon. Il a été constaté que l'érythème migrant ainsi que les symptômes pathologiques de la phase de dissémination précoce guérissaient spontanément. Les antibiotiques doivent non seulement traiter les symptômes actuels, mais ils doivent avant tout prévenir la survenue d'une forme tardive (arthrite, encéphalomyélite, polyneuropathie ou acrodermatite).

L'antibiothérapie est un traitement établi dans les recommandations [4, 5]. En principe, le médicament de

premier choix est une tétracycline orale ( $2 \times 100$  mg de doxycycline) qui, étonnamment, est aussi efficace en cas de stades avancés. La durée de traitement est de 10 jours pour la première manifestation de la maladie (érythème migrant) et elle est prolongée à 2–3 semaines après la dissémination précoce. Pour les stades tardifs (arthrite, acrodermatite), la durée de traitement est d'au minimum 4 semaines.

Bien que les tétracyclines se soient avérées efficaces dans différentes formes de neuroborréliose, les recommandations suisses préconisent le traitement intraveineux par ceftriaxone durant 4 semaines pour toutes les formes de neuroborréliose. La seule exception est la parésie faciale isolée sans anomalie détectée dans le liquide céphalo-rachidien.

La marche à suivre est problématique en cas de mise en évidence de titres positifs d'anticorps anti-borrélias, mais absence de tableau clinique univoque indiquant une dissémination précoce ou une phase tardive de borréliose. Si l'anamnèse révèle un érythème migrant qui n'a pas été traité, un traitement de 2–3 semaines par une tétracycline orale est justifié même après quelques années. En revanche, en l'absence d'érythème migrant révélé à l'anamnèse, l'antibiothérapie est déconseillée en cas de titre positif d'anticorps anti-borrélias, si ce dernier a été découvert par hasard et si les symptômes caractéristiques de la borréliose font défaut.

### Syndromes postinfectieux

Même en cas de traitement antibiotique correct d'une arthrite de Lyme, il arrive qu'une inflammation articulaire persiste. Dans ces cas, la recherche de borrélias dans le liquide synovial par PCR se révèle la plupart du temps négative. Dès lors, il pourrait s'agir d'une arthrite auto-immune postinfectieuse, qui ne devrait pas être traitée par antibiotiques mais par médicaments immunomodulateurs. Différents aspects de cette hypothèse auto-immune restent encore à élucider.

Le syndrome post-Lyme est encore moins élucidé. Il s'agit d'un complexe de symptômes combinant des limitations neurocognitives, des troubles de la concentration, des céphalées, une intolérance à l'effort et des états douloureux pseudo-fibromyalgiques. Le syndrome survient même après une antibiothérapie correcte, indépendamment de la phase infectieuse. Dans ce cas également, l'hypothèse de processus d'origine infectieuse, auto-immune ou neuro-humorale a été

émise. D'après l'état actuel des connaissances, le syndrome post-Lyme n'est pas la manifestation d'une persistance des borrélias dans les tissus et une antibiothérapie n'est dès lors pas justifiée. Il a été clairement démontré que les antibiothérapies à long terme n'avaient pas d'effet sur l'évolution du syndrome post-Lyme [6].

**Si l'érythème migrant n'est pas traité par antibiotiques, une arthrite chronique se développe quelques mois à quelques années plus tard dans environ 20% des cas; plus rarement, une encéphalomyélite, une polyneuropathie ou une acrodermatite atrophique peuvent également survenir**

Cet avis n'est pas partagé par certains médecins et certaines organisations de patients, qui supposent que ce syndrome est le reflet d'une persistance des borrelies dans l'hôte et sont en faveur d'antibiothérapies prolongées durant des semaines. Le manque de connaissances sur la pathogenèse du syndrome post-Lyme, le manque partiel de compréhension des médecins vis-à-vis de ce syndrome difficile à traiter et les consignes de ne pas initier d'antibiothérapies émises par les sociétés savantes ont été à l'origine de positions en partie extrémistes en Europe et aux Etats-Unis [7].

### Vaccination: retrait du marché

Au début des années 90, le développement d'un vaccin à usage humain contre la borrelie a été initié aux Etats-Unis. Après une efficacité et une sécurité démontrées chez plus de 10 000 personnes, la société Glaxo-

**En l'absence d'érythème migrant révélé à l'anamnèse, l'antibiothérapie est déconseillée en cas de titre positif d'anticorps anti-borrelies**

SmithKline (GSK) a commercialisé son vaccin LIMerix® en 1998 sur le marché américain. Le vaccin induit la production d'anticorps dirigés contre la protéine OspA,

qui est exprimée à la surface des borrelies. Lorsque le sang d'une personne vaccinée atteint l'intestin de la tique par le biais de la succion, les anticorps anti-OspA neutralisent les borrelies, empêchant ainsi leur migration dans les glandes salivaires et l'inoculation. Cette méthode vaccinale raffinée prévient ainsi l'infection déjà dans l'intestin de la tique.

L'efficacité de la vaccination s'élève à environ 75% chez les adultes et elle atteint même 100% chez les enfants [8]. La vaccination était relativement chère, elle devait être payée par les personnes vaccinées elles-mêmes et elle aurait dû être répétée tous les 1-3 ans. Après que plusieurs cas d'arthrite ont été constatés suite à la vaccination et que plus de 100 plaintes ont été déposées contre GSK pour ce motif, le laboratoire pharmaceutique retira le vaccin du marché environ 4 ans après sa commercialisation. Il convient néanmoins de souligner que ni la FDA ni le CDC n'ont trouvé de lien entre les cas d'arthrite et le vaccin.

### Conclusions

Trente ans après la découverte de la cause de la maladie de Lyme, nous connaissons aujourd'hui l'agent patho-

gène responsable, l'épidémiologie, ainsi que les tableaux cliniques associés à la maladie. Le traitement est par ailleurs bien établi. Le diagnostic repose toujours sur la mise en évidence indirecte d'anticorps anti-borrelies. Etant donné que ces anticorps peuvent persister malgré un traitement ou qu'elles peuvent être découvertes de manière fortuite sans que l'anamnèse ne révèle une piqûre de tique ou un érythème migrant, il peut parfois être très difficile de juger du succès du traitement ou de poser le diagnostic. Il serait très utile de disposer d'un outil permettant la mise en évidence directe des borrelies avec une spécificité et une sensibilité élevées, vu qu'un tel outil pourrait être utilisé à la fois pour poser le diagnostic et pour objectiver la persistance de l'agent pathogène.

Le syndrome post-Lyme, qui s'apparente à un syndrome de fatigue postinfectieux, peut survenir malgré une antibiothérapie correcte. Il serait souhaitable de mieux comprendre la pathogenèse de cette complication, ce qui faciliterait peut-être la prise en charge des patients. Comme aucun vaccin n'est actuellement commercialisé, la prévention des piqûres de tiques et l'extraction rapide de la tique après exposition restent toujours les meilleures mesures de prévention de la maladie de Lyme.

#### Correspondance:

Dr Martin Krause  
Medizinische Klinik, Infektiologie  
Kantonsspital Münsterlingen  
Postfach  
CH-8596 Münsterlingen  
[martin.krause\[at\]stgag.ch](mailto:martin.krause[at]stgag.ch)

#### Références

- 1 Steere AC, Malawista SE, Snyderman DR, Shope DE, Andiman WA, Ross MR, et al. Lyme arthritis: an endemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. *Arthritis Rheum.* 1977;20:7-17.
- 2 Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach JL, Grunwald E, Davis JP: Lyme disease - a tick borne spirochaetosis? *Science.* 1982;216:1317-9.
- 3 Steere AC, Coburn J, Glickstein L. The emergence of Lyme disease. *J Clin Invest.* 2004;113:1093-101.
- 4 Orasch C, Itin P, Flückiger U. Borrelie de Lyme en Suisse. *Forum Med Suisse.* 2007;7:850-5.
- 5 Evison J, Aebi C, Francioli P, Péter O, Bassetti S, Gervais A, et al. Abklärung und Therapie der Lyme-Borreliose bei Erwachsenen und Kindern. *Schweiz Aerztezeitung.* 2005;42:2375-84.
- 6 Klemperer 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. *NEJM.* 2001;345:85-92.
- 7 Tonks A: Lyme wars. *BMJ.* 2007;335:910-2.
- 8 Steere AC, Sikand VK, Meurice F, Parenti DL, Fikrig E, Schoen RT: Vaccination against Lyme disease with recombinant Borrelia burgdorferi outer-surface lipoprotein A with adjuvant. *NEJM.* 1998;339:209-15.