

# Manifestations rhumatologiques de la maladie de Lyme: questions et controverses

Drs FLORE VALERIO<sup>a</sup> et PASCAL ZUFFEREY<sup>a</sup>

Rev Med Suisse 2018; 14: 530-3

**Bien que les manifestations ostéoarticulaires de la maladie de Lyme soient connues depuis de nombreuses années, un certain nombre de questions et de controverses persistent. Elles concernent aussi bien le diagnostic, en particulier l'interprétation de la sérologie, que la thérapeutique, notamment les régimes antibiotiques. Dans cet article, nous passons en revue un certain nombre de ces questions et controverses avec des tentatives de réponse au vu des données récentes de la littérature internationale et des données propres à la situation suisse.**

## Rheumatic manifestations of Lyme disease: questions and controversies

*Osteoarticular manifestations of Lyme disease are well known features, although a number of controversies persist. These concern both the diagnosis, in particular the interpretation of serology results and the management, notably the role of antibiotics. In the article, we review a number of issues, and strive to shed light on the current evidence based Swiss and international data.*

## INTRODUCTION

La maladie de Lyme est une pathologie protéiforme, qui, depuis plusieurs années, suscite un intérêt croissant au sein du corps médical, ainsi que dans la population générale. De nombreuses spécialités scientifiques y sont confrontées: des médecins rhumatologues, généralistes, neurologues, dermatologues, mais aussi des biologistes et des zoologues. Dans cet article, nous aborderons les manifestations ostéo-articulaires de la maladie de Lyme en essayant de répondre aux questions pratiques que posent le diagnostic, la prise en charge et en abordant certains aspects plus controversés, notamment concernant la maladie de Lyme tertiaire.

## QUELLE EST L'IMPORTANCE DU VECTEUR TIQUE?

Le type de tique susceptible de transmettre la maladie de Lyme n'est pas le même aux Etats-Unis et en Europe. Il s'agit d'*Ixodes scapularis* aux Etats-Unis et *Ixodes ricinus* en Europe et particulièrement en Suisse. Le cycle naturel de reproduction des tiques dure au minimum deux ans. Même si le

réservoir d'animaux susceptible d'héberger les bactéries *Borrelia* et donc d'infecter les tiques diffère de part et d'autre de l'Atlantique,<sup>1,2</sup> le cycle de reproduction des tiques et leur survie dépendent surtout du type de conditions climatiques et du milieu. Les facteurs propices sont une humidité suffisante, une température plutôt tempérée en basse altitude, la présence de forêt de feuillus et de hautes herbes.

La prévalence de la maladie de Lyme et en particulier de l'arthrite de Lyme va donc surtout dépendre de la quantité de tiques dans le milieu et de la proportion de celles qui sont porteuses de la bactérie. Ce taux n'est pas fondamentalement différent dans les zones à risque de part et d'autre de l'Atlantique. Il est de l'ordre de 30% des tiques.<sup>2,3</sup>

## QUELLE EST L'IMPORTANCE DU TYPE DE BORRELIA?

Les *Borrelia* sont les bactéries responsables de la maladie de Lyme. Il s'agit de bactéries du groupe des spirochètes. Leur développement et leur survie dépendent de mécanismes cellulaires de l'hôte. Elles utilisent comme vecteurs des arthropodes (la tique dans la maladie de Lyme), à partir de réservoirs biologiques (petits rongeurs, mais aussi oiseaux). Les cervidés sont importants pour le maintien de la population de tiques mais ne sont pas considérés comme des vecteurs indispensables à la maturation des tiques. Les chiens, et les chats peuvent développer une forme de maladie de Lyme si la tique qui les a piqués est porteuse de *Borrelli*. De plus, ils ramènent des tiques à domicile ou proche des zones d'habitation. La tique peut s'infecter à tout stade de développement (larves, nymphes, tiques adultes) et la transmettre lors d'un repas ultérieur à un autre hôte y compris l'homme.<sup>2,4</sup>

Sur le continent américain, les *Borrelia* pathogènes sont presque exclusivement des *Borrelia burgdorferi*. Cette *Borrelia* a un fort tropisme arthritogène d'où une grande prévalence d'arthrites (jusqu'à 50% si la phase d'infestation n'est pas traitée par des antibiotiques). En Europe,<sup>5</sup> y compris en Suisse<sup>6</sup> et en Asie, cette espèce est responsable de moins de 50% des infections. Même si les autres espèces présentes comme *B. Garinii*, voire *B. Afzelii* peuvent induire des arthrites, elles présentent préférentiellement un tropisme respectivement neurologique pour *B. Garinii* et cutané pour *B. Afzelii*.

En Suisse, selon les données de l'OFAS (Office fédéral des assurances sociales) de 2014, l'incidence annuelle de cas de maladie de Lyme rapportés est de l'ordre de 135/100 000 habi-

<sup>a</sup>Service de rhumatologie, Département de l'appareil locomoteur, CHUV, 1011 Lausanne  
flore.valerio@chuv.ch | pascal.zufferey@chuv.ch

tants, mais seuls 5% ont des manifestations articulaires. On peut donc estimer que 70, voire au maximum 100 cas d'arthrites de Lyme sont découverts en Suisse romande chaque année, ce qui en fait une maladie plutôt rare si on compare avec d'autres causes d'arthrite comme la polyarthrite rhumatoïde, les spondylarthrites ou les arthrites microcristallines.

## Y-A-T-IL DES MANIFESTATIONS ARTICULAIRES AU STADE PRÉCOCE?

L'érythème migrant est la manifestation précoce après une morsure de tique contaminée. Il peut s'accompagner ou non d'un état fébrile, d'arthralgies mais jamais d'arthrites. Ces manifestations systémiques ont été rapportées beaucoup plus fréquemment aux Etats-Unis qu'en Europe et notamment chez les enfants.<sup>7</sup>

## QUAND APPARAISSENT LES ARTHRITES?

Des arthrites ont été décrites très précocement, soit quelques jours déjà après un érythème migrant. En général, elles surviennent plusieurs semaines, voire mois après (en moyenne 6 mois). Contrairement à l'érythème migrant rapporté le plus souvent en été et en automne, des arthrites peuvent donc se développer n'importe quand, même en hiver.<sup>2,4,7</sup>

## L'ÉRYTHÈME MIGRANT PRÉCÈDE-T-IL TOUJOURS L'ARTHRITE?

Bien que sujet à une grande variabilité dans la littérature, la prévalence d'un érythème migrant préalable à l'arthrite est de l'ordre de 50 à 70% des cas. Un pourcentage non négligeable de patients ne se souviennent même pas d'avoir été piqués par une tique surtout s'il s'agissait d'une nymphe ou d'une larve, en raison de leur petite taille par rapport à une tique adulte.<sup>2</sup> Si l'érythème migrant a été traité adéquatement, le risque de développer une arthrite est quasi nul. Néanmoins lors de piqûres répétées, comme il est parfois impossible de détecter la primo infection, des cas d'arthrites ont été décrits alors que dans l'anamnèse le patient ne rapporte qu'un épisode unique d'érythème migrant traité.

## QUELLES SONT LES MANIFESTATIONS CLINIQUES ÉVOCATRICES D'UNE ARTHRITE DE LYME?

Avant l'ère des antibiotiques, les descriptions originales faites avant tout aux Etats-Unis, étaient celles de poussées intermittentes synovitiques persistantes de plusieurs articulations, en particulier du genou mais touchant parfois également de petites articulations et même des structures abarticulaires comme des tendons. En général, moins de cinq articulations étaient à la fois touchées presque sans manifestation systémique.<sup>7</sup>

A présent, le tableau le plus souvent rapporté est celui d'une oligoarthrite asymétrique similaire à celui d'autres atteintes rhumatologiques inflammatoires en particulier des arthrites périphériques de spondylarthrite ou d'arthrite réactionnelle.

Un tableau d'arthrite plus inflammatoire, évocateur d'une arthrite septique, peut se voir également notamment chez les enfants.<sup>7</sup>

## CHEZ QUI DOIT-ON Y PENSER DE PRÉFÉRENCE?

Les personnes les plus à risque sont les professionnels et les sportifs qui fréquentent régulièrement les forêts de plaine. Comme les tiques se nichent de préférence dans les hautes herbes en bordure de forêt ou dans des zones pas trop ombragées, l'extension des zones habitables vers les forêts et la diminution de l'entretien des paysages participent donc aussi à la propagation de la maladie en zone péri-urbaine, particulièrement chez les enfants.<sup>7</sup>

## EXAMENS PARACLINIQUES

### Quels sont les examens de laboratoire utiles?

Les examens de laboratoire utiles sont les suivants:

1. La sérologie de Lyme.
2. L'analyse de la ponction articulaire.
3. La PCR (polymerase chain reaction) du liquide synovial en cas de doute.
4. Le bilan habituel des oligoarthrites en l'absence d'éléments anamnestiques ou cliniques évocateurs d'une maladie de Lyme.

### La sérologie: son rôle et son interprétation

La sérologie joue un rôle majeur dans le diagnostic. Lorsqu'elle est négative, elle permet presque à coup sûr d'exclure une arthrite de Lyme (valeur prédictive négative > 95%). En général, la littérature des deux côtés de l'Atlantique<sup>8,9</sup> propose d'abord un ELIA ou ELIFA de dépistage, sensible mais peu spécifique. Si positive, elle est suivie d'un test de confirmation (Western blot, recherche d'antigène par Luminex ou deuxième ELISA plus spécifique par exemple contre des antigènes de surface Vcl6).<sup>10</sup> En cas d'arthrite, la sérologie est en général fortement positive en IgG, les IgM étant peu utiles. Les difficultés d'interprétation découlent de la forte prévalence d'une sérologie positive chez les porteurs sains en Suisse (jusqu'à 10%) d'où un risque élevé de faux positifs surtout si la sérologie est faiblement positive (valeur prédictive positive uniquement de l'ordre de 60%).<sup>11</sup> Cette sérologie doit donc toujours être interprétée en fonction du contexte clinique.<sup>9,11</sup>

Plusieurs études de cohorte, notamment en Hollande<sup>12</sup> et en France,<sup>13</sup> devant des arthrites aiguës ont d'ailleurs confirmé cette problématique, un diagnostic autre qu'une arthrite de Lyme ayant été retenu dans la plupart des situations avec sérologie de Lyme positive. Les taux sérologiques ne peuvent de plus pas être utilisés pour monitorer la réponse aux antibiotiques, ni dans la maladie de Lyme tertiaire.<sup>14</sup>

### Y-a-t-il un liquide synovial typique?

Le liquide est presque toujours inflammatoire mais ce n'est pas absolu. La numération leucocytaire élevée peut parfois être très inquiétante, notamment chez les enfants suggérant une arthrite septique. Toutefois, ceci ne s'accompagne

généralement pas d'un syndrome inflammatoire biologique. L'intensité des douleurs est généralement modérée et l'atteinte demeure non érosive.<sup>7</sup>

### Quand la PCR dans le liquide synovial peut-elle être utile?

Elle permet de confirmer une maladie de Lyme en cas de sérologie douteuse et en l'absence de clinique très évidente.<sup>15</sup> Elle est également capable de préciser le type de *Borrelia*. Néanmoins, elle n'est positive que dans 75% des cas avérés. La PCR se négativise en général après antibiothérapie mais la persistance de fragments de bactéries, même mortes, peut se manifester chez certains patients par une PCR toujours positive alors que le traitement a été efficace.<sup>7,16</sup>

### Quelle place à la culture dans le diagnostic de l'arthrite d'une maladie de Lyme?

La culture, en raison des particularités de la bactérie, nécessite un enrichissement difficile à maîtriser.<sup>4</sup> En Suisse romande, seul le laboratoire de référence de La Chaux-de-Fonds la pratique sur motivation.

## PRISE EN CHARGE

### Comment évoluent les arthrites sans traitement antibiotique?

Avant l'ère des antibiotiques, plusieurs publications rapportent une évolution spontanément favorable sur quelques semaines, voire quelques mois.<sup>16</sup>

### Quels sont les antibiotiques efficaces?

Plusieurs études randomisées<sup>17</sup> ont confirmé l'efficacité de l'ampicilline, des céphalosporines de deuxième génération per os et IV ainsi que des tétracyclines pour le traitement à la fois de l'érythème migrant mais aussi des arthrites quelle que soit la *Borrelia* incriminée.<sup>14</sup>

Les recommandations américaines, également reprises en Europe, sont pour l'arthrite: un traitement de doxycycline (100 mg 2 x/jour pour l'adulte) pendant 28 jours (CAVE: femmes enceintes et enfants). Les alternatives sont l'ampicilline; 3 x/jour 500 mg ou éventuellement des céphalosporines (céfuroxime: 500 mg, 2 x/jour).

En cas de récurrence ou persistance de l'arthrite, on propose un second régime d'antibiotiques, soit à nouveau des tétracyclines, soit éventuellement une formulation intraveineuse (ceftriaxone: 2 g, 1 x/jour chez l'adulte et 50 mg/kgmax chez l'enfant pendant 14 à 28 jours).<sup>18</sup>

### Quid en cas de persistance de l'arthrite?

Dans 10 à 20% des cas,<sup>2</sup> après une deuxième cure d'antibiotiques, la symptomatologie peut persister plus de trois mois. Il s'agit, pour la majorité des auteurs, d'une atteinte en partie auto-immune médiée par la persistance de l'antigène plutôt que celle de bactéries vivantes. On peut alors mettre en route des traitements de fond classiques (méthotrexate ou anti-TNF $\alpha$ ), pour une durée généralement limitée (12 mois) en

raison d'une évolution généralement spontanément favorable à moyen terme.<sup>17</sup>

## RÉCIDIVES

### Des récurrences d'arthrites sont-elles possibles à distance après une nouvelle piqûre de tique infectée?

Des cas d'érythème migrant récidivant ont été rapportés aux Etats-Unis témoignant surtout d'une immunité incomplète et de la présence de souches bactériennes différentes.<sup>19</sup>

Par contre, au stade de l'arthrite, il semble que la réponse immunitaire soit suffisante et durable, empêchant les récurrences d'arthrite après réexposition à des *Borrelia*.<sup>7,19</sup>

## LA MALADIE DE LYME TERTIAIRE EXISTE-T-ELLE?

Ce point est peut-être le plus controversé.<sup>5,20</sup> De multiples plaintes, surtout neurologiques et ostéo-articulaires souvent subjectives, sont rapportées après un diagnostic de maladie de Lyme traitée ou non préalablement par des antibiotiques. Sur le plan rhumatismal, il s'agit essentiellement de polyarthro-myalgies et d'une grande fatigue difficile à différencier d'une fibromyalgie et/ou d'un syndrome douloureux diffus. Quelques doutes quant à la véracité de ce tableau ont récemment été avancés, notamment suite à plusieurs études longitudinales qui n'ont pas démontré de différence significative en termes de fréquence de symptômes rapportés entre les patients avec un diagnostic de maladie de Lyme tertiaire et un groupe contrôle apparié.<sup>20</sup>

### Comment diagnostiquer une maladie de Lyme tertiaire?

Il n'y a pas de consensus sur les critères diagnostiques de maladie de Lyme tertiaire. On a déjà parlé des difficultés d'interprétation des sérologies et pour certains auteurs même une sérologie négative n'exclut pas le diagnostic.<sup>2</sup> Les manifestations neurologiques centrales tardives sont difficiles à confirmer. Seule l'acrodermatite atrophique reste une manifestation claire, corroborée par la mise en évidence par PCR / culture de *Borrelia* à la biopsie cutanée.<sup>16</sup> Des cas exceptionnels d'arthrite suivi d'acrodermatite ont été publiés dans la littérature.<sup>21</sup>

### Les antibiotiques sont-ils alors encore utiles?

Trois études randomisées<sup>12,14,17</sup> contrôlées testant un traitement antibiotique à long terme (jusqu'à 3 mois) n'ont pas démontré d'effets bénéfiques sur les douleurs et les fonctions cognitives. Les recommandations actuelles sont donc de traiter ces symptômes comme ceux d'une fibromyalgie.<sup>17</sup>

## CONCLUSIONS

Le diagnostic d'arthrite de Lyme doit être évoqué en cas d'oligoarthrite, surtout du genou. Cette étiologie reste néanmoins rare. Elle est à prendre en considération surtout en cas d'anamnèse d'exposition à une piqûre de tique ou de clinique d'érythème migrant préalable et si la sérologie pour *Borrelia*

est fortement positive. Le liquide articulaire est très inflammatoire, mais les paramètres inflammatoires biologiques sont le plus souvent négatifs et les manifestations systémiques absentes chez l'adulte. Le recours à la PCR du liquide synovial est parfois nécessaire dans les cas douteux au vu du risque de surdiagnostic si l'on se refait uniquement à la sérologie.

Le traitement antibiotique à ce stade est efficace. Les cas de persistance d'arthrite sont rares mais peuvent nécessiter un traitement de fond immunomodulateur pendant quelques mois. Les poly-arthro-myalgies parfois rapportées après une maladie de Lyme à distance ou en l'absence d'arthrite font partie d'un tableau clinique ressemblant à celui d'une fibromyalgie et/ou d'un syndrome douloureux somatoforme. Il n'y a pas d'évidence qu'à ce stade les antibiotiques améliorent la symptomatologie.

**Conflit d'intérêts:** Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

### IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'arthrite de Lyme doit être évoquée en cas d'oligoarthrites, atteignant le plus souvent le genou et en cas d'une anamnèse d'exposition à des tiques ou d'un érythème migrant préalable
- La sérologie est en général fortement positive lors d'une arthrite mais doit toujours être interprétée en fonction du contexte clinique en raison de la prévalence importante dans la population
- Au stade de l'arthrite, les antibiotiques sont en général efficaces mais l'effet peut être retardé justifiant parfois une deuxième cure, voire un traitement immunomodulateur pendant quelques mois
- La maladie de Lyme tertiaire, notamment les symptômes d'arthralgies diffuses après exposition, demeure une entité controversée
- Les antibiotiques n'ont pas leur place dans le traitement des manifestations ostéoarticulaires tardives potentiellement attribuables à une maladie de Lyme tertiaire

1 Lyme disease. Am Fam Physician 2012;85:7-8.

2 Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F. Lyme borreliosis. Lancet 2012;379:461-73.

3 Sykes RA, Makiello P. An estimate of Lyme borreliosis incidence in Western Europe. J Public Health (Oxf) 2017;39:74-81.

4 \*\* Buckland J. Insight into the innate immune response in Lyme disease. Nat Rev Rheumatol 2013;9:3.

5 Greenberg R. Chronic Lyme disease: an unresolved controversy. Am J Med 2017;130:e423.

6 Gern L, Douet V, Lopez Z, Rais O, Cadenas FM. Diversity of Borrelia genospecies in Ixodes ricinus ticks in a Lyme borreliosis endemic area in Switzerland identified by using new probes for reverse line blotting. Ticks Tick Borne Dis 2010;1:23-9.

7 Arvikar SL, Steere AC. Diagnosis and treatment of Lyme arthritis. Infect Dis

Clin North Am 2015;29:269-80.

8 Leeflang MM, Ang CW, Berkhout J, et al. The diagnostic accuracy of serological tests for Lyme borreliosis in Europe: a systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis 2016;16:140.

9 Moore A, Nelson C, Molins C, Mead P, Schriefer M. Current guidelines, common clinical Pitfalls, and future directions for laboratory diagnosis of Lyme disease, United States. Emerg Infect Dis 2016;22.

10 Bradshaw GL, Thueson RK, Uriona TJ. Improved serodiagnostic performance for Lyme disease by use of two recombinant proteins in enzyme-linked immunosorbent assay compared to standardized two-tier testing. J Clin Microbiol 2017;55:3046-56.

11 \*\* Lienhard R. Quelle est l'utilité de la sérologie de Lyme? Rev Med Suisse 2015;11:1830-4.

12 Luczak A, Knevel R, Huizinga TW, et al. No impact of serum uric acid on the

outcome of recent-onset arthritis. Ann Rheum Dis 2012;71:1424-5.

13 Guellec D, Narbonne V, Cornec D, et al. Diagnostic impact of routine Lyme serology in recent-onset arthritis: results from the ESPOIR cohort. RMD Open 2016;2:e000120.

14 \*\* Deceptive Lyme disease diagnosis linked with serious infections. JAMA 2017;318:324.

15 Waddell LA, Greig J, Mascarenhas M, et al. The Accuracy of diagnostic tests for Lyme disease in humans, a systematic review and meta-analysis of North American research. PLoS One 2016;11:e0168613.

16 Steere AC, Franc S, Wormser GP, et al. Correction: Lyme borreliosis. Nat Rev Dis Primers 2017;3:17062.

17 Hu LT. Lyme Disease. Ann Intern Med 2016;164:ITC65-ITC80.

18 Kowalski TJ, Tata S, Berth W, Mathiason MA, Agger WA. Antibiotic treatment

duration and long-term outcomes of patients with early Lyme disease from a Lyme disease-hyperendemic area. Clin Infect Dis 2010;50:512-20.

19 Nadelman RB, Wormser GP. Reinfection in patients with Lyme disease. Clin Infect Dis 2007;45:1032-8.

20 Borgermans L, Goderis G, Vandevoorde J, Devroey D. Relevance of chronic Lyme disease to family medicine as a complex multidimensional chronic disease construct: a systematic review. Int J Family Med 2014;2014:138016.

21 Correa-Selm LM, Bronsnick T, Rao BK, et al. A souvenir from France: Acrodermatitis chronica atrophicans Presenting in the United States. Skinmed 2016;14:217-9.

\* à lire

\*\* à lire absolument