

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG  
FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE : 2020

N° : 169

**THÈSE  
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE**

Diplôme d'État

Mention D.E.S de Dermatologie et Vénérologie

PAR

Antoine BRAUD

né le 14/09/1991 à Melun

**MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES NON CARDINALES  
ATTRIBUÉES À LA BORRÉLIOSE DE LYME : REVUE SYSTÉMATIQUE  
DE LA LITTÉRATURE**

Président de thèse : Monsieur le Professeur Bernard CRIBIER

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Cédric LENORMAND





NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CASTELAIN Vincent P0027	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 <b>Chirurgie vasculaire</b> ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
CHELLY Jameleddine P0173	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 <b>Anesthésiologie-Réanimation</b> ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0046	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	RP6 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matfhieu P0188	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- <b>Virologie</b> biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRP6 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 <b>Chirurgie vasculaire</b> ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	RP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP6 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HERBRECHT Raoul P0074	RP6 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Haute-pierre	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 <b>Médecine Physique et Réadaptation</b>
JAULHAC Benoît P0078	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0083	RP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPFERSCHMITT Jacques P0086	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04 Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Haute-pierre	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; <b>Addictologie</b> (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent P0092	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'Imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Haute-pierre	42.01 <b>Anatomie</b>
LIPSKER Dan P0093	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de la main / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRP6 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Hématologie et d'Oncologie / Hôpital de Haute-pierre	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Haute-pierre	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 <b>Pneumologie</b> ; Addictologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre • Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie • Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Haute-pierre / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02 Cancérologie ; <b>Radiothérapie</b> Option Radiothérapie biologique
OHANA Mickael P0211	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR / HP	48.05 Réanimation ; <b>Médecine d'urgence</b> Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02 Chirurgie Générale
PETIT Thierry P0119	CDp	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP6 NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Haute-pierre	48.01 <b>Anesthésiologie-réanimation</b> ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL -BERNARD Sylvie P0196	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérald P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SANANES Nicolas P0212	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SAUDER Philippe P0142	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
SAUER Arnaud P0183	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	RPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SCHNEIDER Francis P0144	RPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04 <b>Pédopsychiatrie</b> ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : <b>Hépatologie</b>
SIBILIA Jean P0146	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Haute-pierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRPô NCS  CS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine • Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRPô NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0207	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

\* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

Pô : Pôle

RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultant hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(3)

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

---

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
----------------	-----	--	--

---

---

#### A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

---

HABERSETZER François	CS	Pôle Hépato-digestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
CALVEL Laurent	NRP6 CS	Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
SALVAT Eric		Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur	

---

MO128	<b>B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)</b>		
-------	---	--	--

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre • Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02 Cancérologie ; <b>Radiothérapie</b>
<del>ARGEMI Xavier</del> <del>M0442 (En disponibilité)</del>		<del>• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil</del>	<del>45.03 Maladies infectieuses ; Maladies tropicales Option : Maladies infectieuses</del>
Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 <b>Pharmacologie fondamentale</b> ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BARNIG Cindy M0110		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02 <b>Physiologie</b>
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BONNEMAINS Laurent M0099		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01 Pédiatrie
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Hélène M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
DALI-YOUCEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme de MARTINO Sylvie M0018		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	<b>Bactériologie</b> -virologie Option bactériologie-virologie biologique
<del>Mme DEPIENNE Christel</del> <del>M0400 (En disponibilité)</del>	CS	<del>• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP</del>	<del>47.04 Génétique</del>
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
FILISSETTI Denis M0025		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme HEIMBURGER Céline M0120		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
JEGU Jérémie M0101		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil	46.01 Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0043	CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS - Equipe opérationnelle d'Hygiène	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (Biologique)
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0090		• Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
NOLL Eric M0111		• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMJR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Hautepierre	48.01 <b>Anesthésiologie-Réanimation</b> ; Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hautepierre	47.01 <b>Hématologie</b> ; transfusion (type mixte : Hématologie)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme RUPPERT Elisabeth M0106	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil		49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine		45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil		47.04 Génétique
Mme SCHNEIDER Anne M0107	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Hautepierre		54.02 Chirurgie Infantile
SCHRAMM Frédéric M0068	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté		45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane M0123	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Hautepierre		45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre		50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC		44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Hautepierre		54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071	• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim		54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073	• Institut d'Immunologie / HC • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil		47.03 Immunologie (option biologique)
VALLAT Laurent M0074	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre		47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil		45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- <b>Virologie</b> biologique
Mme VILLARD Odile M0076	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac		45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010	• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil		48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre		54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC		44.02 Physiologie (option clinique)

## B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pre RASMUSSEN Anne	P0186	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

## B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

## B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme CHAMBE Juliette	M0108	Département de Médecine générale / Faculté de Médecine	53.03	Médecine générale (01.09.15)
---------------------	-------	--	-------	------------------------------

---

**C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE**  
**C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)**

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr GUILLLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Pr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)

---

**C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE**

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		

---

**C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)**

Dre BERTHOU anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2019)
Dr SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale

---

**D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES**  
**D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES**

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

---

**E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES**

Dr ASTRUC Dominique	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepierre
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr CALVEL Laurent	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepierre
Dr DELPLANCQ Hervé	NRP6 CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dre GAUGLER Elise	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepierre
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRP6 Resp	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RP6 CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TCHOMAKOV Dimitar	NRP6 CS	• Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRP6 NCS Resp	• Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre TOURNOUD Christine	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Centre Antipoison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil

---

## F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (membre de l'Institut)
  - CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
  - MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o **pour trois ans (1er septembre 2017 au 31 août 2020)**
  - BELLOCQ Jean-Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)
  - CHRISTMANN Daniel (Maladies Infectieuses et tropicales)
  - MULLER André (Thérapeutique)
- o **pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)**
  - Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
- o **pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)**
  - Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o **pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)**
  - DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
  - NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
  - PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
  - Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)

---

## F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc      CNU-31      IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

---

## F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS\* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017 / 2017-2018)
Mme GUI Yali	(Shaanxi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2010-2011 / 2011-2012 / 2013-2014 / 2014-2015)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Dr LECOCQ Jehan	IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologie (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017)
Dr RICCO Jean-Baptiste	CHU Poitiers (2017-2018)

(\* 4 années au maximum)

---

## G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BROGARD Jean-Marie (Médecine interne) / 01.09.02	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GRUCKER Daniel (Biophysique) / 01.09.18	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TRISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96

### Légende des adresses :

**FAC** : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

### HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08

- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68

- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00

- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11

- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

**CMCO** - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

**C.C.O.M.** - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

**E.F.S.** : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

**Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss"** - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

**IURC** - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

## RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS  
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES  
À LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

## Serment d'Hippocrate

*En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*

*Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.*

*Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

## Remerciements

### **Monsieur le Professeur Bernard CRIBIER,**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Je vous remercie pour vos enseignements et pour le soin et l'importance que vous accordez à notre formation. Je vous remercie également pour votre confiance et je suis très honoré de pouvoir réaliser un clinicat au sein de votre service. Je vous prie de trouver ici l'expression de mon plus profond respect et le témoignage de ma sincère reconnaissance.

### **Monsieur le Professeur Dan LIPSKER,**

Recevez mes remerciements les plus sincères pour avoir accepté de juger ma thèse. Je vous remercie de m'avoir guidé tout au long de mon internat, par vos enseignements, votre expérience, votre savoir et votre rigueur. Veuillez croire en ma profonde et respectueuse reconnaissance.

### **Monsieur le Professeur Benoit JAULHAC,**

Merci d'avoir accepté de juger ce travail et d'y apporter votre expérience. Soyez assuré de toute ma gratitude et de mon profond respect.

### **Madame le Docteur Christelle SORDET,**

Je vous remercie d'avoir accepté de prendre le temps de juger ma thèse. Je vous remercie également pour votre accueil, votre bienveillance et vos enseignements lors de mon semestre réalisé au sein du service de rhumatologie des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

### **Monsieur le Docteur Cédric LENORMAND,**

Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée en me proposant ce travail. Je vous remercie également pour votre disponibilité, vos enseignements et votre soutien inestimable tout au long de la direction de ce travail, mais surtout tout au long de mon internat.

## Table des matières

Table des figures et tableaux .....	18
GLOSSAIRE .....	19
INTRODUCTION.....	20
1 Aspects épidémiologiques et cliniques de la borréliose de Lyme.....	20
2 La bactérie et son vecteur .....	22
3 Les méthodes diagnostiques de l'infection par <i>Borrelia</i> .....	24
4 Problématique et objectif .....	28
MATERIELS ET METHODES .....	30
RESULTATS .....	32
1 Morphées .....	32
2 Lichen scléro-atrophique .....	43
3 Granulome annulaire .....	50
4 Dermatite lichénoïde annulaire du sujet jeune .....	55
5 Dermatomyosite .....	57
6 Fasciite à éosinophiles.....	61
7 Maladie des Morgellons .....	65
8 Infiltrat lymphocytaire bénin de Jessner-Kanof.....	68
9 Urticaire et vascularite urticarienne .....	71
10 Anétodermie .....	73
11 Sclérodémie systémique.....	76
12 Panniculite .....	79
13 Érythème polymorphe .....	83
14 Acrodermatite papuleuse infantile.....	85
15 Xanthogranulome nécrobiotique .....	87
16 Prurigo pigmentosa .....	88
17 Cutis laxa acquise.....	90
18 Hyperkératose lenticulaire persistante .....	91
19 Nécrobiose lipoïdique .....	93
20 Pityriasis rosé de Gibert .....	94
21 Phénomène de Raynaud .....	95
DISCUSSION .....	97
1 Nosologie des manifestations dermatologiques attribuées à la borréliose de Lyme....	97

2	Approche physiopathologique du concept de dermatose inflammatoire dermique « post-borrélienne » .....	102
3	Forces et limites .....	107
	CONCLUSIONS .....	108
	ANNEXES .....	112
	Annexe 1 - Formulaire d'extraction des données.....	113
	Annexe 2 – Diagrammes de flux.....	114
	BIBLIOGRAPHIE .....	125

## Table des figures et tableaux

Tableau 1 : algorithmes de recherche concernant le lichen scléreux .....	31
Tableau 2 : manifestations dermatologiques identifiées dans la littérature .....	32
Tableau 3 : évaluation du rôle de <i>Borrelia</i> dans les morphées par culture .....	34
Tableau 4 : évaluation du rôle de <i>Borrelia</i> dans les morphées par PCR.....	36
Tableau 5 : évaluation du rôle de <i>Borrelia</i> dans les morphées par microscopie.....	38
Tableau 6 : évaluation du rôle de <i>Borrelia</i> dans les morphées par sérologie.....	40
Tableau 7 : évaluation du rôle de <i>Borrelia</i> dans le LSA par culture.....	44
Tableau 8 : évaluation du rôle de <i>Borrelia</i> dans le LSA par PCR .....	45
Tableau 9 : évaluation du rôle de <i>Borrelia</i> dans le LSA par microscopie et sérologie.....	47
Tableau 10 : évaluation du rôle de <i>Borrelia</i> dans le granulome annulaire par culture .....	51
Tableau 11 : évaluation du rôle de <i>Borrelia</i> dans le granulome annulaire par PCR.....	52
Tableau 12 : évaluation du rôle de <i>Borrelia</i> dans le granulome annulaire par microscopie et sérologie .....	53
Tableau 13 : évaluation du rôle de <i>Borrelia</i> dans la DLAJ.....	56
Tableau 14 : évaluation du rôle de <i>Borrelia</i> dans la dermatomyosite.....	58
Tableau 15 : évaluation du rôle de <i>Borrelia</i> dans la fasciite à éosinophiles .....	63
Tableau 16 : évaluation du rôle de <i>Borrelia</i> dans la maladie des Morgellons .....	66
Tableau 17 : évaluation du rôle de <i>Borrelia</i> dans l'infiltrat de Jessner-Kanof.....	70
Tableau 18 : évaluation du rôle de <i>Borrelia</i> dans l'urticaire et la vascularite urticarienne .....	72
Tableau 19 : évaluation du rôle de <i>Borrelia</i> dans l'anétodermie.....	73
Tableau 20 : évaluation du rôle de <i>Borrelia</i> dans la sclérodermie systémique .....	78
Tableau 21 : évaluation du rôle de <i>Borrelia</i> dans les panniculites.....	81
Tableau 22 : évaluation du rôle de <i>Borrelia</i> dans l'érythème polymorphe .....	85
Tableau 23 : évaluation du rôle de <i>Borrelia</i> dans l'acrodermatite papuleuse infantile .....	86
Tableau 24 : évaluation du rôle de <i>Borrelia</i> dans le xanthogranulome nécrobiotique.....	88
Tableau 25 : évaluation du rôle de <i>Borrelia</i> dans le prurigo pigmentosa .....	89
Tableau 26 : évaluation du rôle de <i>Borrelia</i> dans la cutis laxa acquise .....	91
Tableau 27 : évaluation du rôle de <i>Borrelia</i> dans l'hyperkératose lenticulaire persistante .....	92
Tableau 28 : évaluation du rôle de <i>Borrelia</i> dans la nécrobiose lipoïdique .....	93
Tableau 29 : évaluation du rôle de <i>Borrelia</i> dans le pityriasis rosé de Gibert .....	95
Tableau 30 : évaluation du rôle de <i>Borrelia</i> dans le phénomène de Raynaud .....	96
Tableau 31 : synthèse des manifestations dermatologiques attribuées à la borréliose de Lyme .....	97

## GLOSSAIRE

ACA : acrodermatite chronique atrophiante

C3G : céphalosporine de 3<sup>e</sup> génération

CLIA : *chemiluminescence immunoassay*

DLAJ : dermatite lichénoïde annulaire du sujet jeune

ELISA : *enzyme-linked immunosorbent assay*

FFM : *focus-floating microscopy*

IFA : *indirect immunofluorescence assay*

IL : interleukine

LSA : lichen scléro-atrophique

NA : non applicable

NR : non renseigné

PAMPs : motifs moléculaires associés aux pathogènes

PCR : réaction en chaîne par polymérase

PF : peau fraîche

PP : peau issue d'un bloc de paraffine

PRISMA : *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

RFLP : polymorphisme de longueur des fragments de restriction

TCR : *T cell receptor*

Th : lymphocyte T auxiliaire

TLR : récepteur de type Toll

TNF : *tumor necrosis factor*

WB : *western-blot*

# INTRODUCTION

## 1 Aspects épidémiologiques et cliniques de la borréliose de Lyme

La borréliose de Lyme ou maladie de Lyme est une zoonose transmise à l'homme par piqûre de tique. Il s'agit de la zoonose la plus fréquente dans l'hémisphère nord (1). En France, un réseau de médecins généralistes répartis sur l'ensemble du territoire métropolitain, le réseau Sentinelles, permet une estimation de l'incidence annuelle de la maladie. Cette incidence était estimée à 53 cas pour 100 000 habitants entre 2011 et 2016 avec d'importantes variations régionales allant de 5 cas pour 100 000 habitants dans les Pays de la Loire à 239 cas pour 100 000 habitants dans le Limousin (2). Une augmentation du taux d'incidence a été observée depuis 2015 pour s'établir en 2018 à 104 cas pour 100 000 habitants.

L'histoire naturelle de l'infection à *Borrelia* est constituée de trois phases. On identifie une phase précoce, d'abord localisée puis disséminée après diffusion hématogène, et une phase tardive. Le passage d'une phase à l'autre n'est pas systématique. L'infection peut toucher isolément ou simultanément de multiples organes et les manifestations cutanées, fréquentes et spécifiques, sont au premier plan dans le diagnostic de la maladie. Les trois manifestations cutanées certaines pour lesquelles le rôle causal et spécifique de *Borrelia* a été démontré sont l'érythème migrant, le lymphocytome borrélien et l'acrodermatite chronique atrophiante.

### 1.1 L'érythème migrant

L'érythème migrant est la manifestation la plus caractéristique de la borréliose de Lyme. Il correspond à la phase localisée précoce de l'infection et apparaît quelques jours à plusieurs semaines après une piqûre contaminante (3). La lésion est une macule érythémateuse ronde ou ovale, centrée par le site de la piqûre, qui s'étend de manière centrifuge avec un éclaircissement central. La résolution se fait spontanément même en l'absence de traitement, mais d'autres manifestations peuvent apparaître ultérieurement. Aux États-Unis, des signes

généraux sont fréquemment associés comme de la fièvre ou des arthromyalgies et la durée d'évolution est plus brève qu'en Europe. Ces différences soulignent la variabilité qui existe entre les différentes espèces de *Borrelia* (4). En dehors de cet aspect typique, de nombreuses variantes ont été décrites : absence d'éclaircissement central, aspect en cocarde, évolution centrale bulleuse, purpurique ou nécrotique. Le diagnostic est clinique et l'histologie, non spécifique, montre un infiltrat lymphocytaire dermique périvasculaire associé à des plasmocytes ainsi qu'un neurotropisme (3). L'érythème migrant multiple, rare en Europe, résulte de la diffusion hématogène de la bactérie. Il survient quelques jours à quelques semaines après l'installation d'un érythème migrant, à distance de la lésion initiale. Les lésions sont de plus petite taille et des signes généraux sont fréquemment associés.

## **1.2 Le lymphocytome borrélien**

Le lymphocytome borrélien est une manifestation cutanée de la phase précoce disséminée qui est principalement rencontrée en Europe. Il est le plus souvent secondaire à une infection par *Borrelia afzelii* ou *Borrelia garinii* (5). La lésion correspond à une plaque ou à un nodule rouge, violine ou bleu de taille variable qui se localise préférentiellement sur le lobe de l'oreille, l'aréole mammaire ou la région génitale. La lésion correspond à un pseudolymphome d'immunophénotype B. L'image histologique est celle d'un infiltrat lymphocytaire dense habituellement organisé en follicules lymphoïdes réactionnels bien délimités avec des centres germinatifs. Cet infiltrat est mixte, principalement B et s'associe à des macrophages, des plasmocytes et des éosinophiles. Des atypies nucléo-cytologiques ou une clonalité B peuvent parfois être observées dans d'authentiques LB et ce diagnostic doit être évoqué devant toute lésion suspecte de lymphome B cutané primitif (6).

## **1.3 L'acrodermatite chronique atrophiante**

L'acrodermatite chronique atrophiante (ACA) est une manifestation de la phase tardive qui n'est quasiment rencontrée qu'en Europe. Elle survient plusieurs mois à années après

l'infection initiale. Elle touche préférentiellement l'adulte après 50 ans avec une prédominance féminine. À la phase débutante, l'ACA est caractérisée par un œdème et un érythème bleu violacé souvent unilatéraux qui touchent préférentiellement les faces d'extension d'un membre. Cette phase peut durer plusieurs semaines à plusieurs mois et l'antibiothérapie peut permettre à ce stade une guérison complète. En l'absence de traitement, les lésions évoluent progressivement vers une atrophie définitive. À ce stade, la peau est amincie, luisante et plissée comme du papier à cigarette et elle laisse entrevoir le réseau veineux sous-jacent. Une adénopathie et des signes généraux comme une asthénie, une neuropathie périphérique ou des arthromyalgies sont parfois associés. Des lésions cutanées fibreuses peuvent être observées au voisinage des articulations. L'examen histologique montre un infiltrat lymphocytaire dermique de localisation périvasculaire, périannexielle et interstitielle, plus ou moins riche en plasmocytes, associé à des altérations du collagène et à des télangiectasies. À un stade plus évolué, l'épiderme est atrophique et le derme aminci est le siège d'un infiltrat inflammatoire peu dense riche en plasmocytes. Des aspects histologiques pouvant mimer un granulome annulaire ou une dermatose lichénoïde ont été décrits (7).

## **2 La bactérie et son vecteur**

Les bactéries responsables de la borréliose de Lyme appartiennent à la classe des *Spirochaetia*, à l'ordre des *Spirochaetales*, à la famille des *Borreliaceae* et au genre *Borrelia*. Au sein du genre *Borrelia*, le complexe *Borrelia burgdorferi sensu lato* individualise les espèces responsables de la borréliose de Lyme par rapport à celles responsables des fièvres récurrentes. Une modification taxonomique a récemment été proposée par Adeolu et Gupta sur la base d'analyses phylogénomiques (8). Les auteurs proposaient de distinguer au sein de la famille des *Borreliaceae* les genres *Borrelia* et *Borrelia*. Dans cette nouvelle classification, le genre *Borrelia* correspondait aux agents responsables des fièvres récurrentes tandis que le nouveau genre *Borrelia* correspondait à l'ancien complexe *Borrelia*

*burgdorferi sensu lato*. Si cette nouvelle classification est parfois utilisée dans la littérature, elle reste à ce jour débattue (9). Dans ce travail, nous utiliserons la classification usuelle pour désigner le complexe *Borrelia burgdorferi sensu lato* et les espèces qui y appartiennent.

Le complexe *Borrelia burgdorferi sensu lato* est à ce jour composé de 21 espèces dont 6 ont été décrites comme pathogènes chez l'homme : *Borrelia burgdorferi stricto sensu*, *Borrelia afzelii*, *Borrelia garinii*, *Borrelia bavariensis*, *Borrelia spielmanii* et plus récemment *Borrelia mayonii* (1,10). Les trois espèces principales en Europe sont *Borrelia burgdorferi stricto sensu*, *Borrelia afzelii* et *Borrelia garinii* tandis que *Borrelia burgdorferi stricto sensu* est l'espèce prédominante, voire exclusive, en Amérique du Nord. En Asie, l'infection est principalement liée à *Borrelia garinii* et *Borrelia afzelii* (11).

Les *Borrelia* sont des bactéries spiralées mesurant 4 à 30  $\mu\text{m}$  de longueur et 0,2 à 0,5  $\mu\text{m}$  de diamètre (12). Leur ultrastructure se compose d'un cylindre protoplasmique correspondant au corps cellulaire et d'une membrane externe dans laquelle sont situées de nombreuses protéines impliquées dans la virulence bactérienne. L'espace périplasmique, qui est situé entre le cylindre protoplasmique et la membrane externe, renferme les endoflagelles. Le génome de la bactérie est complexe et segmenté. Il est constitué d'un chromosome linéaire mesurant environ 900 kilobases et d'un nombre élevé de plasmides linéaires ou circulaires qui représentent près de 40 % du génome (12). Le chromosome linéaire est principalement composé de gènes constitutifs conservés entre les espèces tandis que les plasmides, plus hétérogènes, contiennent des gènes impliqués dans la virulence bactérienne et l'interaction hôte/pathogène.

Les vecteurs des borrélioses sont les tiques dures du genre *Ixodes*. Il existe au sein de ce genre plusieurs espèces réparties différemment selon les régions du globe : *Ixodes ricinus* en Europe, *Ixodes scapularis* sur la côte est des États-Unis, *Ixodes pacificus* sur la côte ouest des États-Unis et *Ixodes persulcatus* en Asie et en Europe de l'Est (1). Le cycle de vie d'une tique

comprend trois stases : la larve, la nymphe et l'adulte. La tique est un ectoparasite hématophage strict. Elle prend à chaque stase un long et unique repas sanguin au cours duquel elle peut s'infester par *Borrelia* ou l'inoculer à son hôte. Les principaux réservoirs sont les petits mammifères et les oiseaux, l'homme étant un hôte accidentel. L'activité des tiques *Ixodes* est saisonnière, maximale du printemps à l'automne. Le risque de développer une infection symptomatique à *Borrelia* après une piqûre de tique est estimé entre 1 et 5 % (13). La tique est par ailleurs le vecteur de nombreux autres pathogènes tels que le virus de l'encéphalite à tique, certaines rickettsioses, les germes de l'anaplasmose, de la babésiose ou de la tularémie (14).

### **3 Les méthodes diagnostiques de l'infection par *Borrelia***

Les techniques du diagnostic microbiologique de la borréliose de Lyme peuvent être directes ou indirectes. Les techniques d'immunohistochimie conventionnelle et de coloration par imprégnation argentique ne seront pas abordées en raison de leur faible sensibilité et spécificité.

#### **3.1 Culture**

La culture est la méthode diagnostique de référence pour affirmer la présence de *Borrelia* dans un tissu. La bactérie peut être cultivée à partir d'échantillons variés tels qu'un prélèvement de sang, de liquide céphalo-rachidien, de liquide synovial ou encore à partir d'une biopsie cutanée. La mise en culture doit être réalisée immédiatement après le prélèvement dans un milieu spécifique dérivé du milieu de Kelly (15). L'incubation est réalisée entre 34 °C et 37 °C en condition micro-aérophile. *Borrelia* est une bactérie à croissance lente avec un temps de génération de sept à vingt heures. Le délai de positivité des cultures peut dans ce contexte se prolonger jusqu'à douze semaines. La croissance bactérienne doit être contrôlée régulièrement au microscope à fond noir ou en contraste de phase, car la bactérie ne trouble pas le milieu de culture. Pour ces raisons, la recherche de *Borrelia* par

culture n'est pas réalisée en pratique courante et ne se fait que dans des laboratoires spécialisés. Si la spécificité théorique de la culture est de 100 %, sa sensibilité est en revanche limitée par la rareté du spirochète dans les tissus. La sensibilité de la culture d'une biopsie cutanée est estimée entre 40 et 90 % pour l'érythème migrant et entre 20 et 60 % pour l'ACA (15).

### **3.2 Biologie moléculaire**

La réaction en chaîne par polymérase (PCR) est une technique de biologie moléculaire consistant à sélectionner puis à amplifier un fragment d'ADN. Elle permet d'obtenir à partir d'un échantillon complexe une importante quantité d'un fragment d'ADN spécifique. Le principal écueil de la PCR dans le diagnostic de l'infection à *Borrelia* est son absence de standardisation qui est responsable d'une importante variabilité en matière de performance diagnostique. Ses sensibilité et spécificité dépendent du type d'échantillon analysé, de la méthode d'extraction de l'ADN, de la technique de PCR, de la cible génomique et les résultats peuvent être altérés par la présence d'un contaminant ou d'un inhibiteur. La PCR conventionnelle consiste à réaliser l'amplification à l'aide d'un couple d'amorces oligonucléotidiques. L'évaluation du poids moléculaire de l'amplicon après migration dans un gel permet d'identifier si la bande obtenue correspond à la taille attendue. Cette évaluation approximative du poids moléculaire ne permet pas d'exclure la présence d'une bande contaminante et la spécificité de la technique peut être améliorée par réalisation secondaire d'une hybridation ou d'un séquençage. La PCR nichée est une variation par rapport à la méthode conventionnelle qui consiste à réaliser deux PCR successives avec deux couples d'amorces, le deuxième couple encadrant une séquence incluse dans celle qui est amplifiée par le premier. Lee et coll. ont montré qu'un protocole de PCR nichée était cent à mille fois plus sensible sur le plan bactériologique qu'une PCR conventionnelle en utilisant la même cible (16). Il existe un risque de contamination croisée qui peut survenir si un fragment

d'ADN amplifié lors de la première PCR est transmis à d'autres tubes avant l'initiation de la seconde. La réalisation d'une PCR nichée nécessite un laboratoire spécialisé pour prévenir ce risque opérateur-dépendant de contamination. La PCR en temps réel est une technique quantitative qui consiste à mesurer à chaque cycle la quantité d'amplicons grâce à un signal fluorescent. La fluorescence est obtenue en utilisant un marqueur fluorescent s'intercalant avec l'ADN double brin ou des sondes fluorescentes spécifiques. Quel que soit le type de PCR, le choix du couple d'amorces est un autre élément crucial dans la constitution d'un protocole de PCR. La cible génomique doit à la fois être suffisamment conservée entre les différentes espèces du complexe *Borrelia burgdorferi sensu lato* et être suffisamment spécifique pour ne pas amplifier d'autres séquences contaminantes. Les cibles peuvent être chromosomiques (*fla*, *16S*, *23S*) ou plasmidiques (*ospA*). Certaines cibles comme *fla* ont un faible potentiel pour différencier les souches de *Borrelia*, tandis que d'autres sont plus variées entre les espèces, mais conduisent à un risque de non-amplification. Il existe peu d'étude comparant les performances diagnostiques des différentes techniques de PCR ou des différentes cibles utilisées. Les principaux échantillons utilisés en clinique sont la biopsie cutanée et le liquide synovial. La sensibilité de la PCR à partir d'une biopsie cutanée varie de 30 à 89 % pour l'EM et de 33 à 81 % pour l'ACA (17). Le conditionnement de la biopsie cutanée modifie la sensibilité de la technique : Brettschneider et coll. ont montré qu'une sensibilité de 79 % pour un échantillon congelé diminuait à 44 % pour un échantillon issu d'un bloc de paraffine (18). La PCR ne permet pas d'affirmer une infection active, car elle peut détecter l'ADN d'un pathogène détruit qui peut parfois persister de manière prolongée dans les tissus et liquides de l'organisme, notamment dans le cas du matériel génétique plasmidique émis au sein de vésicules membranaires (blebs) (19). Bien que l'administration d'une antibiothérapie préalable diminue la sensibilité de la PCR (20), Honegr et coll. ont

montré que de l'ADN de *Borrelia* pouvait être détecté 4 à 68 mois après un traitement antibiotique (21).

Actuellement, il est recommandé que les recherches de l'ADN de *Borrelia* par PCR à but diagnostique soient réalisées dans des laboratoires de référence spécialisés, et ciblent au moins deux séquences d'ADN distinctes pour plus de spécificité (19).

### **3.3 Focus-floating microscopy**

La technique de *focus-floating microscopy* (FFM) a été décrite en 2007 par Eisendle et coll. et proposée par les auteurs comme nouveau *gold standard* pour l'identification de *Borrelia* dans la peau (22). Il s'agit d'une technique de microscopie optique basée sur un immunomarquage polyclonal anti-*Borrelia* supposé augmenter la sensibilité de détection des bactéries qui sont présentes en quantité très faible dans les tissus. Les échantillons sont examinés sans contre-coloration en balayant la lame sur le plan vertical en faisant varier le point focal. Dans l'étude princeps, la sensibilité cumulée à partir de biopsies cutanées d'érythème migrant, de lymphocytome borrélien et d'ACA était de 92 % contre 45 % avec la PCR. La spécificité était par ailleurs proche de 100 %. En dehors de cette étude initiale, il n'y a pas eu d'autre étude comparative avec les techniques habituelles du diagnostic direct des manifestations cutanées spécifiques de la borréliose de Lyme. Aucune autre équipe ne semble être parvenue à reproduire ces résultats jusqu'ici, semant le doute sur leur valeur.

### **3.4 Sérologie**

Devant la difficulté à démontrer de manière directe la présence de *Borrelia* dans l'organisme, la sérologie s'est imposée comme la principale technique biologique pour étayer le diagnostic des formes disséminées et tardives de la borréliose de Lyme. Elle est basée sur une combinaison de deux méthodes : un test immuno-enzymatique en première intention (ELISA) suivi d'un test de confirmation par immuno-empreinte. Cet algorithme en deux temps est

recommandé en France et plus largement en Europe ainsi qu'aux États-Unis (23). Le test ELISA manque de spécificité en raison du risque de réactions croisées, principalement avec les IgM, pouvant survenir dans un contexte dysimmunitaire ou avec d'autres agents infectieux. L'immuno-empreinte est plus spécifique et permet de confirmer la positivité du test ELISA. Après une infection, les IgM apparaissent après deux à trois semaines tandis que les IgG apparaissent à partir de la quatrième semaine. La sérologie peut rester positive pendant plusieurs années même après un traitement efficace et le suivi sérologique n'est pas recommandé (23). La positivité d'une sérologie témoigne d'un contact avec *Borrelia*, mais ne signifie pas que les symptômes du patient sont en relation avec la bactérie. Dans la phase localisée précoce qu'est l'érythème migrant, la sérologie n'est pas indiquée, car sa sensibilité n'est que de 50 % (24). À l'inverse, au cours de la phase tardive, la sérologie est suffisamment sensible pour pouvoir exclure le diagnostic en cas de négativité. Elle est en moyenne de 96 % pour l'ACA et de 96 % pour l'arthrite chronique (24). Dans la phase disséminée précoce, la sérologie peut parfois être négative lorsqu'elle est réalisée précocement et il peut être utile de réaliser un deuxième contrôle sérologique à 3 semaines d'intervalle. Il existe une importante variabilité de la performance diagnostique des différentes techniques sérologiques en raison de l'absence de standardisation (24).

#### **4 Problématique et objectif**

L'érythème migrant, le lymphocytome borrélien et l'ACA constituent les trois manifestations cardinales cutanées spécifiques de la borréliose de Lyme. En dehors de ces trois pathologies, le rôle de *Borrelia* a été suggéré dans de multiples autres affections dermatologiques. Ces associations ont souvent été réalisées sur la base de sérologies positives qui ne peuvent être considérées comme le reflet d'une infection symptomatique. Le spectre des pathologies supposées d'origine borrélienne s'est encore largement élargi durant les dernières années avec plusieurs publications d'une même équipe utilisant la technique de FFM. Les données qui

concernent ces différentes entités sont diverses et parfois contradictoires. En pratique, ces associations éventuelles posent la question de l'intérêt de la recherche de *Borrelia* chez ces malades et de la pertinence du traitement antibiotique.

La problématique de l'élargissement du spectre des manifestations cutanées de la borréliose de Lyme s'intègre particulièrement à son actualité. La borréliose de Lyme fait en effet l'objet depuis plusieurs années de débats principalement centrés sur la réalité du concept de « maladie de Lyme chronique » résistante aux antibiotiques. La médiatisation importante de cette pathologie, à l'initiative d'associations de patients et de quelques médecins allant à contre-courant de la communauté médicale et scientifique, a contribué à alimenter l'inquiétude de la population et a abouti à une mobilisation des pouvoirs publics. Un plan national de lutte contre la maladie de Lyme et les maladies transmissibles par les tiques a ainsi été lancé en 2016 par le ministère des Affaires sociales et de la Santé afin de « répondre concrètement aux inquiétudes légitimes exprimées par les citoyens ». Ce plan a abouti en 2018 à la publication par la Haute Autorité de santé (HAS) de recommandations de bonnes pratiques qui ont été rejetées par l'ensemble des sociétés savantes françaises impliquées dans la prise en charge des maladies transmises par les tiques (25). Ces controverses à propos de *Borrelia* soulignent la nécessité d'établir une évaluation précise et critique des manifestations pouvant être attribuées ou non à cette bactérie.

L'objectif de ce travail était de réaliser une revue systématique descriptive des pathologies dermatologiques non cardinales attribuées à l'infection par *Borrelia* afin d'évaluer la force des arguments en faveur d'une telle association.

## MATERIELS ET METHODES

Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature selon les lignes directrices PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (26). Les critères d'inclusion correspondaient aux articles originaux, publiés entre 1990 et 2019, rapportant une association entre l'infection à *Borrelia burgdorferi sensu lato* et toute manifestation dermatologique ne correspondant pas aux manifestations cutanées cardinales de la borréliose de Lyme. Seuls les articles en langue anglaise et française étaient inclus. Les revues, commentaires ou éditoriaux étaient exclus en l'absence de données originales.

Afin de constituer une première liste des différentes manifestations dermatologiques, une recherche libre a été réalisée dans la base de données MEDLINE à l'aide des termes « *Borrelia* », « lyme », « skin » et « cutaneous ». Toutes les entités identifiées lors de cette recherche ou au cours de la revue ultérieure ont fait l'objet d'une revue systématique dans les bases de données MEDLINE via Ovid<sup>®</sup> et EMBASE via Embase<sup>®</sup>. Un exemple d'algorithme de recherche dans les deux bases de données est présenté dans le **Tableau 1**. La littérature grise\* a par ailleurs été explorée en utilisant Google Scholar. La date de dernière recherche pour l'ensemble des pathologies était le 1<sup>er</sup> mars 2020.

La sélection des articles et l'extraction des données ont été réalisées par un seul investigateur. Après suppression des doublons, un premier tri a été réalisé par la lecture des titres et des résumés afin d'écartier les articles ne concernant pas l'entité recherchée ou l'infection par *Borrelia*. Les articles sélectionnés ont par la suite été évalués en texte intégral avant d'être définitivement inclus. Les données ont été extraites à l'aide d'un formulaire standardisé

---

\* La littérature grise se rapporte à tous les documents produits en dehors des circuits commerciaux de l'édition et de la diffusion (p. ex., thèse, mémoire, résumé de conférence, rapports techniques). Ce matériel n'étant pas contrôlé par l'édition commerciale, il n'est pas indexé dans les principales bases de données électroniques.

(Annexe 1). Comme il s'agissait d'une synthèse descriptive, aucune méta-analyse n'a été réalisée.

<b>MEDLINE via Ovid MEDLINE®</b>		<b>EMBASE via Embase®</b>	
1 exp <i>Borrelia</i> Infections/	(12476)	1 ' <i>Borrelia</i> infection'/exp	(18,330)
2 Lyme*.mp.	(13066)	2 'lyme':ti,ab	(13,756)
3 exp <i>Borrelial</i>	(9250)	3 ' <i>Borreliaceae</i> '/exp	(13,404)
4 borreli*.mp.	(12877)	4 ' <i>Borrelia</i> *':ti,ab	(12,082)
5 borreliella.mp.	(30)	5 'borreliella':ti,ab	(32)
6 <i>burgdorferi</i> .mp.	(9568)	6 ' <i>burgdorferi</i> *':ti,ab	(9588)
7 or/1-6	(17306)	7 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	(24537)
8 Lichen Sclerosus et Atrophicus/	(1113)	8 'lichen sclerosus et atrophicus'/exp	(4,220)
9 lich* scler*.mp.	(2387)	9 'lich* scler*':ti,ab	(3,290)
10 or/8-9	(2387)	10 #8 OR #9	(4,713)
11 7 and 10	(56)	11 #7 AND #10	(126)

**Tableau 1** : algorithmes de recherche concernant le lichen scléreux

## RESULTATS

Vingt-et-une manifestations dermatologiques attribuées à la borréliose de Lyme ont été identifiées dans la littérature (**Tableau 2**). La revue systématique pour chacune de ces manifestations est présentée ci-après dans l'ordre décroissant du nombre de publications identifiées. Les diagrammes de flux pour chaque pathologie sont présentés en **Annexe 2**.

Manifestations dermatologiques identifiées	Nombre de publications incluses
Morphées	47
Lichen scléreux	20
Granulome annulaire	11
Dermatite lichénoïde annulaire du sujet jeune	10
Dermatomyosite	9
Fasciite à éosinophiles	9
Maladie des Morgellons	7
Infiltrat lymphocytaire bénin de Jessner-Kanof	6
Urticaire et vascularite urticarienne	6
Anétodermie	5
Sclérodermie systémique	5
Panniculite	4
Erythème polymorphe	3
Acrodermatite papuleuse infantile	2
Xanthogranulome nécrobiotique	2
Prurigo pigmentosa	1
Cutis laxa acquise	1
Hyperkératose lenticulaire persistante	1
Nécrobiose lipoïdique	1
Pityriasis rosé de Gibert	1
Phénomène de Raynaud	1

**Tableau 2** : manifestations dermatologiques identifiées dans la littérature

### 1 Morphées

Les morphées, aussi dénommées sclérodermies localisées, sont un ensemble de manifestations dermatologiques caractérisées par la survenue d'une sclérose cutanée. L'utilisation du terme « morphée » est préférable au terme « sclérodermie localisée » afin de ne pas entraîner de

confusion avec la sclérodermie systémique dont les morphées se distinguent par une atteinte quasi exclusive de la peau. Les classifications des morphées distinguent principalement les morphées circonscrites, les morphées linéaires et les morphées généralisées. Les morphées circonscrites débutent typiquement par une ou plusieurs macules érythémateuses rosées qui s'étendent de manière centrifuge. Au fil du temps, le centre des lésions devient scléreux tandis que la périphérie conserve l'aspect d'un anneau lilacé qui témoigne du caractère évolutif des lésions. Après un temps variable, les plaques se stabilisent ou régressent en laissant une atrophie ou une pigmentation cicatricielle. Les morphées linéaires sont plus fréquemment observées chez l'enfant et touchent principalement les membres ou le visage. La sclérose, parfois profonde, peut être responsable de séquelles fonctionnelles ou esthétiques importantes. La définition des morphées généralisées n'est pas consensuelle, mais elle correspond en règle générale à une atteinte scléreuse extensive disséminée sur le tronc ou les membres. L'aspect histologique des morphées varie selon le stade auquel la biopsie est réalisée. À la phase précoce, on observe un œdème dermique et un infiltrat inflammatoire lymphocytaire interstitiel et périvasculaire. La sclérose apparaît secondairement sous la forme de faisceaux de collagène épaissis, homogénéisés et horizontalisés. Une extension en profondeur est possible, parfois jusqu'aux fascias ou aux muscles sous-jacents. La physiopathologie des morphées n'est pas élucidée. Il s'agit vraisemblablement d'un processus multifactoriel qui inclut des prédispositions génétiques et des facteurs environnementaux. Un terrain d'auto-immunité est probable comme en atteste l'association fréquente avec des pathologies auto-immunes ou avec la présence d'anticorps antinucléaires. Parmi les facteurs environnementaux, le rôle des traumatismes cutanés (plaies, piqûres d'insectes, vaccinations, frottements vestimentaires), de l'irradiation cutanée ou de certains médicaments a été suggéré (27).

## 1.1 Résultats

La revue systématique de la littérature a permis de sélectionner 216 références. Soixante-dix-neuf articles ont été évalués en texte intégral et 47 ont finalement été inclus.

### 1.1.1 Culture

Sept articles concernaient la recherche de *Borrelia* par culture de biopsies cutanées et *Borrelia* était isolée dans trois cas (**Tableau 3**).

1 <sup>er</sup> auteur (année, pays) (référence)	Cas	Technique	Résultats (positifs/total)	Efficacité de l'antibiothérapie (molécule)
Sartin et Oettel (2006, États-Unis) (28)	1	Culture (peau)	1/1 ( <i>B. burgdorferi ss</i> )	Douteuse (doxycycline)
Breier (2001, Autriche) (29)	1	Culture (peau)	1/1 ( <i>B. afzelii</i> )	Douteuse (C3G)
Breier (1999, Autriche) (30)	1	Culture (peau)	1/1 ( <i>B. afzelii</i> )	Douteuse (C3G)
Meis (1993, Pays-Bas) (31)	12	Culture (peau)	0/12	NA
Raguin (1992, France) (32)	10	Culture (peau)	0/10	NA
Lupoli (1991, Angleterre) (33)	9	Culture (peau)	0/9	NA
Alonso-Llamazares (1997, Espagne) (34)	6	Culture (peau)	0/6	NA

NA : non applicable, C3G : céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération

**Tableau 3** : évaluation du rôle de *Borrelia* dans les morphées par culture

Breier et coll. ont publié le cas d'un patient de 45 ans, exposé aux tiques, ayant vu apparaître des lésions scléreuses linéaires du membre inférieur droit et des deux membres supérieurs compatibles avec des morphées linéaires multiples (30). Les lésions, qui étaient présentes depuis plusieurs années, avaient été traitées empiriquement par pénicilline G à deux reprises avec une efficacité transitoire (régression de l'érythème et diminution de la sclérose). Une biopsie cutanée réalisée au cours d'une nouvelle poussée permettait d'isoler *Borrelia afzelii* et la sérologie *Borrelia* était positive. Un traitement par ceftriaxone pendant 23 jours permettait une « nette amélioration ». Une reprise évolutive quelques mois après ce traitement motivait la réintroduction de la ceftriaxone pendant 28 jours avant qu'une stabilisation complète ne soit obtenue pour une période prolongée.

Les mêmes auteurs ont publié l'isolement de *Borrelia* chez une patiente de 66 ans, exposée aux tiques, atteinte depuis 1 an d'une dermatose décrite comme un « lichen scléreux généralisé » (29). Néanmoins, la description clinique et l'iconographie nous ont semblé en faveur de morphées généralisées bulleuses associées à un lichen scléreux génital. Ce cas a donc été inclus dans ce chapitre. La sérologie *Borrelia* était négative, mais la culture d'une biopsie cutanée permettait d'isoler *Borrelia afzelii*. Une amélioration transitoire était décrite après traitement par ceftriaxone pendant 20 jours, mais plusieurs poussées évolutives sur une période de plusieurs années nécessitaient de nouvelles cures d'antibiothérapie associées à une corticothérapie systémique.

Un troisième cas publié par Sartin et Oettel en 2006 rapportait l'isolement de *Borrelia burgdorferi sensu stricto* à partir d'une lésion décrite comme compatible histologiquement avec une morphée en phase inflammatoire. Ces lésions étaient apparues chez une patiente fortement immunodéprimée (chimiothérapie pour une leucémie lymphoïde chronique en phase d'acutisation) vivant en zone d'endémie pour *Borrelia* aux États-Unis et régulièrement exposée aux tiques (28). La description (nodules érythémateux douloureux) et l'iconographie (photographie clinique d'un érythème mal limité peu spécifique, photographie histologique d'un petit fragment de derme aux fibres de collagène épaissies avec infiltrat interstitiel) ne permettent cependant pas selon nous d'affirmer le diagnostic de morphée. Le traitement par doxycycline était suivi d'une régression de ces lésions inflammatoires de nature indéterminée, qui récidivaient à chaque cure de chimiothérapie.

En dehors de ces trois publications, les cultures de *Borrelia* à partir de biopsies cutanées de morphées étaient négatives dans les 37 autres cas étudiés (31–34).

### 1.1.2 Biologie moléculaire

Vingt-trois publications concernaient la recherche de *Borrelia* par biologie moléculaire (**Tableau 4**). Il s'agissait de 18 séries de cas et de 5 cas cliniques. Dix-sept articles étaient

publiés en Europe, quatre aux États-Unis, un en Iran et un concernait des cas allemands, américains et japonais. Les analyses étaient effectuées à partir de biopsies cutanées sauf pour un cas clinique qui concernait un prélèvement sanguin.

1 <sup>er</sup> auteur (année, pays) (référence)	Cas	Tissu	Type	Cible	Contrôle de spécificité	Résultats (positifs/total)		Efficacité de l'antibiothérapie (molécule)
						Patients (souches)	Contrôles	
Zollinger (2010, Suisse) (35)	49	PP	niché	2HI	séquençage	1/49† ( <i>B. burgdorferi</i> ss)	(+) NR (-) NR	Indéterminée (doxycycline)
Tolkki (2018, Finlande) (36)	36	PP	classique	ospA	hybridation	1/36	Non	Rémission (amoxicilline et corticoïdes)
Eisendele (2007, Autriche) (37)	30	PP	niché	23S	aucun	1/30	(+) 10/10 (-) 0/58	NR
Ozkan (2000, Turquie) (38)	10	PP	niché	fla	aucun	3/10	(-) 0/10	Pas d'amélioration (doxycycline)
Trevisan (1996, Italie) (39)	10	PP	classique	fla	hybridation	6/10†	(-) NR	NR
Fujiwara (1997, Allemagne et Japon) (40)	9	PP/PF	niché	16S	RFLP	5/9‡ ( <i>B. afzelii</i> 3/5 ; <i>B. garinii</i> 2/5)	Non	NR
Schempp (1994, Allemagne) (41)	9	PP	niché	fla	aucun	9/9†	(+) 3/3 (-) 0/7	NR
Tomasini (2016, Italie) (42)	2	PP	temps réel	NR	aucun	1/2	Non	NR
Cattonar (1996, Italie) (43)	2	PP	classique	fla	hybridation	2/2	Non	Amélioration (azithromycine)
Kaya (2001, Suisse) (44)	1	PP	NR	NR	aucun	1/1	Non	Amélioration (C3G)
Di Meo (2015, Italie) (45)	1	Sang	temps réel	fla	aucun	1/1	Non	Pas d'amélioration (pénicilline G)
Gubertini (2011, Italie) (46)	1	PP	NR	NR	NR	1/1	Non	Amélioration (C3G)
Yazdanpanah (2015, Iran) (47)	66	PP	NR	NR	aucun	0/66	Non	NA
De Vito (1996, États-Unis) (48)	35	PP	niché	2HI	hybridation	0/35	(+) 1/1 (-) 0/2	NA
Weide (2000, Allemagne) (49)	33	FT	niché	ospA/23S	séquençage	0/33	(+) 2/2	NA
Fan (1995, États-Unis) (50)	30	PP	classique	23S	hybridation	0/30	Non	NA
Wienecke (1995, Allemagne) (51)	30	PP/PF	niché	fla	aucun	0/30	(+) 29/32	NA
Goodlad (2002, Angleterre) (52)	14	PP	niché	fla	aucun	0/14	Non	NA
Meis (1993, Pays-Bas) (31)	12	PF	niché	fla	hybridation	0/12	(-) 0/3	NA
Fujiwara (1997, États-Unis) (40)	10	PP/PF	niché	16S	RFLP	0/10	Non	NA
Colome-Grimmer (1997, États-Unis) (53)	10	PP	classique	ospA	aucun	0/10	(-) 0/21	NA
Dillon (1995, États-Unis) (54)	10	PP	niché	fla	hybridation	0/10	(+) 1/1	NA
Alonso-Llamazares (1997, Espagne) (34)	6	PF	niché	ospA	hybridation	0/6	Non	NA
Ranki (1994, Finlande) (55)	6	PF	classique	ospA	séquençage	0/6	(+) 7/9 (-) 0/8	NA

PP : peau issue d'un bloc de paraffine, PF : peau fraîche, RFLP : analyse du polymorphisme de longueur des fragments de restriction, (+)/(-) : témoins tissulaires positifs/négatifs, † : résultats dupliqués, ‡ : résultats tripliqués, NR : non renseigné, NA : Non applicable

**Tableau 4 :** évaluation du rôle de *Borrelia* dans les morphées par PCR

En Europe, *Borrelia* était identifiée dans sept séries de cas avec une fréquence variable (35–41). En tenant compte de l'ensemble des séries de cas publiées en Europe, de l'ADN borrélien était mis en évidence dans 24 biopsies sur les 249 analysées (9,6 %). Dans les publications ayant rapporté la présence d'ADN borrélien, les analyses étaient effectuées par PCR conventionnelle couplée à une hybridation ou par PCR nichée. Deux études incluaient une évaluation supplémentaire de l'amplification pour identification d'espèce par séquençage ou analyse du polymorphisme de longueur des fragments de restriction (RFLP) (35,40). L'identification d'espèce concernait six biopsies cutanées : *Borrelia afzelii* était identifiée dans trois cas, *Borrelia garinii* dans deux cas et *Borrelia burgdorferi sensu stricto* dans un cas. Dans trois études, la positivité des résultats était contrôlée en répliquant les résultats à deux ou trois reprises (35,40,41). Tous les protocoles, hormis celui publié par Tolkki et coll., mentionnaient la présence d'un contrôle interne négatif (mélange de PCR sans ADN). Des contrôles tissulaires négatifs n'étaient inclus que dans cinq études (35,37–39,41). Le résultat de la sérologie *Borrelia* était disponible pour 13 des cas positifs en biologie moléculaire : la sérologie n'était positive que dans 3 cas et douteuse dans 1 cas (35,36,39,41). En dehors de ces séries de cas, *Borrelia* était identifiée dans cinq cas cliniques, mais l'absence de détails quant à la méthodologie des PCR utilisées dans trois de ces cas rend l'interprétation des résultats sujette à caution (42–46).

Les six autres séries de cas publiées par des équipes européennes étaient négatives (101 cas) (31,34,49,51,52,55) de même que les quatre études réalisées aux États-Unis (85 cas) (48,50,53,54). Sur ces dix études négatives, seules deux ne mentionnaient pas la présence d'un contrôle interne d'amplification (31,34). Un contrôle interne positif (ADN borrélien) était inclus dans la majorité des études et des contrôles tissulaires positifs étaient présents dans la moitié des cas (48,49,51,54,55).

Six articles mentionnaient l'introduction d'une antibiothérapie anti-borrélienne dans les cas où *Borrelia* était identifiée par biologie moléculaire. Le traitement était considéré comme efficace (régression des signes d'activité) dans deux cas cliniques. L'étude de Cattonar et coll. concernait un adolescent atteint d'une lésion scléreuse linéaire du cou traitée par azithromycine puis par pénicilline V pendant une durée totale de 28 jours et l'amélioration était constatée 5 mois après le traitement (43). Kaya et coll. ont publié un cas de morphées généralisées traitées par ceftriaxone pendant 21 jours et l'amélioration était constatée dès la première semaine du traitement. (44).

### 1.1.3 Microscopie optique

Quatre études concernaient l'utilisation de la FFM (**Tableau 5**). Une grande série rétrospective de 122 biopsies cutanées de morphées a été étudiée avec cette technique par l'équipe en ayant fait la description princeps (37). Des structures de morphologie compatible avec des spirochètes étaient identifiées dans 84 de ces biopsies (69 %) tandis que les analyses étaient négatives pour les 58 témoins. Ces résultats contrastaient avec le taux très faible de positivité de la PCR réalisée pour 30 de ces biopsies, puisqu'une seule était positive (3,3 %). Aucune donnée sérologique n'était disponible dans cette étude.

1 <sup>er</sup> auteur (année, pays) (référence)	Cas	Technique	Résultats (positifs/total)	
			Patients	Contrôles
Eisendele (2007, Autriche) (37)	122	<b>FFM</b>	84/122	0/58
Santos (2011, Brésil) (56)	6	<b>FFM</b>	3/6	Non
Tomasini (2016, Italie) (42)	2	<b>FFM</b>	2/2	Non
Verberkt (2013, Pays-Bas) (57)	1	<b>FFM</b>	1/1	Non
Ross (1990, États-Unis) (58)	25	<b>Coloration argentique</b>	10/25	Non

*FFM* : focus floating-microscopy

**Tableau 5** : évaluation du rôle de *Borrelia* dans les morphées par microscopie

En dehors de cette large série, *Borrelia* a été identifiée par FFM dans trois autres études, dont au moins deux faisant intervenir l'auteur à l'origine de la technique (B. Zelger). L'étude de Santos et coll., qui n'incluait pas d'autre méthode de diagnostic direct, portait sur des patients vivant au Brésil où des *Borrelia* agents de maladie de Lyme n'ont à ce jour jamais été décrites (56). L'étude de Tomasini et coll. décrivait deux cas d'une dermatose étiquetée « morphée », mais faite de cordons indurés des flancs très évocateurs de dermatose interstitielle granulomateuse cliniquement (42). Une seule des deux biopsies positives en FFM était positive en PCR et la sérologie *Borrelia* n'était positive que dans ce dernier cas. Dans l'observation de Verbekt et coll. d'un adolescent atteint de lésions scléreuses hyperpigmentées périarticulaires, la PCR était là encore négative (57). La photographie histologique de FFM ne montrait qu'un seul « spirochète » et aucun dermatologue ou pathologiste n'apparaissait parmi les auteurs de la publication.

Une étude concernait la recherche de spirochètes par coloration argentique (coloration de Steiner modifiée) (58). Des spirochètes étaient identifiés dans 10 des 25 biopsies cutanées analysées (40 %).

#### 1.1.4 Sérologie

Dix-huit études concernaient des évaluations sérologiques parmi lesquelles sept incluaient un groupe contrôle (**Tableau 6**). Zinchuk et coll. concluaient à une association statistiquement significative entre la présence d'anticorps anti-*Borrelia* et les morphées, mais le faible effectif des échantillons (32 cas de morphées et 18 cas de gale) soulève des questions sur la pertinence de ce résultat (59). L'étude de Lefaki et coll. n'incluait pas d'analyse statistique (60) et les cinq autres études ne mettaient pas en évidence de différence entre les patients atteints de morphées et les patients témoins (33,61–64).

Les autres publications concernaient des cas cliniques, des séries de cas ou des études transversales sans groupe contrôle (32,36,65–74).

1 <sup>er</sup> auteur (année, pays) (référence)	Cas	Technique	Résultats (positifs/total)	
			Patients	Contrôles
Vaillant et Goudeau (1992, France) (64)	67	Sérologie (IFA)	0/67	0/67
Zinchuk (2016, Ukraine) (59)	32	Sérologie (ELISA+WB)	6/32	0/19
Lupoli (1991, Angleterre) (33)	31	Sérologie (ELISA+WB)	0/31	0/24
Gutiérrez (2014, Mexique) (61)	27	Sérologie (ELISA+WB)	0/27	1/21
Espinoza-Leon (2006, Venezuela) (62)	21	Sérologie (ELISA+WB)	0/21	0/21
Lefaki (1993, Grèce) (60)	19	Sérologie (IFA)	3/19	0/57
Esgleyes-Ribot (1991, Mexique) (63)	4	Sérologie (ELISA+IFA)	0/4	0/17
Prinz (2009, Allemagne) (65)	90	Sérologie (ELISA+WB)	20/90	Non
Tolkki (2018, Finlande) (36)	36	Sérologie (ELISA+CLIA)	4/35	Non
Buechner (1995, Suisse) (66)	45	Sérologie (IFA)	13/45	Non
Aberer (1991, Autriche) (67)	25	Sérologie (ELISA+WB)	10/25	Non
Raguin (1992, France) (32)	15	Sérologie (ELISA)	0/15	Non
Sommer (2006, Allemagne) (68)	11	Sérologie (ELISA+WB)	0/11	Non
Miglino (2012, Italie) (69)	1	Sérologie (ELISA)	1/1 (IgM isolées)	Non
Salpietro (2004, Italie) (70)	1	Sérologie (ELISA+WB)	1/1	Non
Sahin (2004, Turquie) (71)	1	Sérologie (ELISA+WB)	1/1	Non
Nakashima (1999, Japon) (72)	1	Sérologie (sans précision)	1/1 (IgM isolées)	Non
Rosen (1992, Etats-Unis) (74)	1	Sérologie (ELISA+WB)	1/1 ELISA ; 0/1 WB	Non
Abele (1990, États-Unis) (73)	1	Sérologie (IFA)	1/1	Non

*ELISA* : enzyme-linked immunosorbent assay, *IFA* : indirect immunofluorescence assay, *CLIA* : chemiluminescence immunoassay, *WB* : Western-Blot

**Tableau 6** : évaluation du rôle de *Borrelia* dans les morphées par sérologie

## 1.2 Analyse critique

L'évaluation du rôle de *Borrelia* dans la survenue des morphées a fait l'objet de nombreuses publications qui concernaient des analyses de culture, de biologie moléculaire, de microscopie ainsi que des évaluations sérologiques.

*Borrelia* a été isolée à deux reprises en culture à partir de biopsies cutanées de lésions compatibles avec des morphées par la même équipe autrichienne impliquant des microbiologistes expérimentés travaillant dans un laboratoire de référence (*Hygiene Institute*

de Vienne) (29,30). Dans ces deux observations, l'espèce identifiée était *Borrelia afzelii*. La culture est la méthode de référence pour affirmer la présence de *Borrelia* dans une lésion cutanée en raison de sa spécificité théorique de 100 % même si des faux positifs peuvent être observés en cas de contamination (75).

Les résultats des différentes études ayant évalué la présence d'ADN borrélien par biologie moléculaire apparaissent contradictoires. Notre revue de la littérature met en évidence une importante hétérogénéité dans la méthodologie des protocoles de PCR et illustre ainsi l'absence de consensus quant à l'utilisation des techniques de biologie moléculaire. *Borrelia* a été identifiée dans sept séries de cas européens et japonais avec des fréquences variables. Le principal écueil de la PCR est le risque d'obtenir un résultat faussement positif par amplification non spécifique d'un fragment d'ADN ou par survenue d'une contamination. Dans ces sept séries de cas, l'utilisation d'une PCR nichée et l'évaluation des amplicons par hybridation, séquençage ou analyse du RFLP permettaient de contrôler la spécificité de l'amplification. Le risque de contamination, notamment lors de la réalisation d'une PCR nichée, ne peut en revanche être formellement éliminé. L'inclusion systématique dans toutes les études d'un contrôle interne négatif et la réplication des résultats dans trois de ces études argumentent cependant en faveur de la réalité des résultats positifs (35,39,40). À l'inverse des études réalisées en Europe, toutes les analyses réalisées aux États-Unis étaient systématiquement négatives (48,50,53,54). Ces résultats suggèrent que seules certaines espèces, notamment *Borrelia afzelii* ou *Borrelia garinii*, pourraient être impliquées dans la physiopathologie des morphées.

Les résultats des études ayant utilisé la technique de FFM sont d'interprétation difficile. Cette technique promue par ses auteurs comme nouveau « gold-standard » dans le diagnostic direct des infections cutanées à *Borrelia*, n'a jamais été évaluée par une autre équipe que celle qui l'a développée. La discordance avec les résultats des PCR soulève des questionnements

majeurs quant à sa spécificité (37), d'autant plus que l'anticorps utilisé pour la révélation des spirochètes est un anticorps polyclonal et que l'affirmation de la négativité des témoins repose sur une interprétation potentiellement subjective des investigateurs.

Les données qui concernent l'efficacité de l'antibiothérapie sont peu nombreuses. Une antibiothérapie anti-borrélienne était prescrite pour neuf patients lorsque *Borrelia* était identifiée par culture ou biologie moléculaire. Un effet favorable de l'antibiothérapie n'était noté que dans trois cas (43–45). Cette amélioration était constatée pour l'un de ces trois cas 5 mois après le traitement et aurait pu traduire l'histoire évolutive naturelle de la morphee. Plus généralement, une revue systématique de la littérature publiée en 2011 concluait à l'absence d'arguments en faveur de l'efficacité des traitements anti-infectieux dans la prise en charge des morphées (76).

Les publications disponibles basées uniquement sur des analyses sérologiques ne permettent pas d'évaluer l'association entre les morphées et l'infection par *Borrelia*. En effet, le faible effectif des études réalisées avec un groupe contrôle ne permet pas de comparer la séroprévalence borrélienne des patients atteints de morphées avec celle de la population générale. Dans les études basées sur la culture ou la biologie moléculaire, le résultat de la sérologie *Borrelia* était disponible pour 16 des cas positifs : celle-ci n'était positive que dans 4 cas (25 %). La négativité fréquente des sérologies au cours de morphées qui évoluaient selon les études depuis plusieurs mois à années n'argumente pas en faveur d'une manifestation cutanée tardive d'une borréliose active.

La mise en évidence de *Borrelia* par des méthodes de diagnostic direct dans certaines biopsies cutanées de lésions étiquetées morphées pourrait refléter un problème de diagnostic différentiel. En effet, il est possible que des ACA aient été prises pour des morphées, car les tableaux anatomocliniques sont parfois proches. L'ACA peut comporter cliniquement des zones de sclérose, et des altérations du collagène sont presque toujours présentes

histologiquement, pouvant faire discuter une fibrose même en l'absence de toute induration clinique (77).

Les données concernant le rôle de *Borrelia* dans les morphées reposent donc sur des études de culture et de biologie moléculaire. *Borrelia* a été identifiée à plusieurs reprises par des équipes différentes. L'évaluation des protocoles de PCR dans les études de biologie moléculaire suggère que les résultats positifs obtenus sont réels même si la possibilité qu'ils soient expliqués par le diagnostic différentiel d'ACA ne peut formellement être exclue. Cette association entre *Borrelia* et les morphées soulève la question de l'inclusion des morphées dans le spectre des manifestations cutanées d'une borréliose active. La rareté de l'isolement de *Borrelia* en culture, la négativité fréquente des sérologies et l'absence de données convaincantes quant à l'efficacité des traitements antibiotiques n'argumentent cependant pas en faveur de cette hypothèse.

Au total, notre analyse suggère que l'infection par *Borrelia* pourrait être chez certains patients un facteur déclenchant de la survenue de morphées. Seules certaines espèces européennes pourraient posséder cette propriété, expliquant ainsi la discordance des résultats entre les études européennes et américaines.

## **2 Lichen scléro-atrophique**

Le lichen scléro-atrophique (LSA) est une dermatose inflammatoire d'évolution chronique qui touche préférentiellement la région anogénitale. Il peut survenir à tout âge avec une prédominance féminine. Les lésions anogénitales sont des macules coalescentes, blanches, lisses, d'aspect porcelainé dont l'évolution lente et progressive conduit à un effacement des reliefs génitaux. Les localisations extra-génitales sont plus rares et correspondent à des papules bien limitées, d'aspect blanc nacré, parfois squameuses ou kératosiques, qui ont tendance à confluer en plaques à bords émiettés. Elles se localisent principalement sur le tronc

ou la racine des membres. L'histologie montre un épiderme atrophique, des cellules basales vacuolisées et la présence d'une bande hyaline acellulaire dans le derme superficiel sous laquelle se localise un infiltrat en bande lymphocytaire. La physiopathologie du LSA est inconnue et probablement multifactorielle incluant des facteurs génétiques, hormonaux, immunologiques et traumatiques. L'inclusion du LSA dans le spectre nosologique des morphées fait l'objet de débat. Un aspect de LSA peut être observé cliniquement ou histologiquement sur d'authentiques plaques de morphées et l'association fréquente entre les morphées et la présence d'un LSA génital a par ailleurs été clairement établie (78). Le LSA pourrait être considéré comme une forme très superficielle de morphée ayant un tropisme pour les muqueuses anogénitales (79).

## 2.1 Résultats

La revue systématique de la littérature a permis de sélectionner 118 références. Quarante-cinq articles ont été évalués en texte intégral et 20 ont finalement été inclus.

### 2.1.1 Culture

Une seule étude concernait la recherche de *Borrelia* par culture (**Tableau 7**). Il s'agissait de l'analyse de six biopsies cutanées de LSA génitaux (34). La culture était négative pour l'une de ces biopsies et les cinq autres n'étaient pas interprétables car contaminées.

1 <sup>er</sup> auteur (année, pays) (référence)	Cas	Technique	Résultats (positifs/total)	Efficacité de l'antibiothérapie (molécule)
Alonso-Llamazares (1997, Espagne) (34)	6	Culture (peau)	0/1*	NR
*5 cultures non interprétables car contaminées, NR : non renseigné				

**Tableau 7** : évaluation du rôle de *Borrelia* dans le LSA par culture

### 2.1.2 Biologie moléculaire

Onze publications concernaient la recherche de *Borrelia* par biologie moléculaire (**Tableau 8**). Huit études étaient publiées en Europe, trois aux États-Unis et une concernait des cas

allemands, américains et japonais. Les analyses étaient effectuées à partir de biopsies cutanées hormis une série de cas qui concernait l'analyse d'échantillons urinaires.

1 <sup>er</sup> auteur (année, pays) (référence)	Cas	Tissu	Type	Cible	Contrôle de spécificité	Résultats (positifs/total)		Localisation parmi les positifs (n)
						Patients (souches)	Contrôles	
Zollinger (2010, Suisse) (35)	15	PP	nichée	2H1	séquençage	1/15† ( <i>B. burgdorferi ss</i> )	(+) NR (-) NR	cutanée (1)
Özkan (2000, Turquie) (38)	12	PP	nichée	fla	aucun	6/12	(-) 0/10	cutanée (5) génitale (1)
Aberer (1999, Autriche) (80)	19	Urine	nichée	fla	aucun	13/19	(+) 36/36 (-) 0/72	génitale (9) cutanée (2) mixte (2)
Fujiwara (1997, Allemagne) (40)	10	PP/PF	nichée	16S	RFLP	2/10‡ ( <i>B. afzelii</i> )	Non	cutanée (2)
Schempp (1994, Allemagne) (41)	6	PP	nichée	fla	aucun	6/6†	(+) 3/3 (-) 0/7	génitale (5) cutanée (1)
Eisendle (2008, Autriche) (81)	11	PP	nichée	23S	aucun	0/11	(+) 25/68 (-) 0/15	NA
Alonso-Llamazares (1997, Espagne) (34)	8	PF	nichée	ospA	hybridation	0/8	Non	NA
Fujiwara (1997, États-Unis, Japon) (40)	24	PP / PF	nichée	16S	RFLP	0/24‡	Non	NA
Colome-Grimmer (1997, États-Unis) (53)	13	PP	classique	ospA	aucun	0/10	(-) 0/21	NA
De Vito (1996, États-Unis) (48)	7	PP	nichée	2H1	hybridation	0/7	(+) 1/1 (-) 0/2	NA
Dillon (1995, États-Unis) (54)	10	PP	nichée	fla	hybridation	0/10	(+) 1/1	NA
Ranki (1994, Finlande) (55)	1	PF	classique	ospA	séquençage	0/1	(-) 0/8 (+) 7/9	NA

PP : peau issue d'un bloc de paraffine, PF : peau fraîche, RFLP : polymorphisme de longueur des fragments de restriction, † : résultats dupliqués, ‡ : résultats tripliqués, (+)/(-) : contrôles tissulaires positifs/négatifs, NA : non applicable

**Tableau 8 :** évaluation du rôle de *Borrelia* dans le LSA par PCR

En Europe, *Borrelia* était identifiée dans cinq séries de cas avec une fréquence variable (35,38,40,41,80). En tenant compte de l'ensemble des études publiées en Europe, de l'ADN borrelieen était mis en évidence à partir de 15 biopsies cutanées sur les 63 analysées (24 %). Ces 15 biopsies concernaient 6 lésions anogénitales et 9 lésions extra-génitales. Toutes les études ayant rapporté la présence de *Borrelia* étaient réalisées avec des PCR nichées. Deux études incluaient une évaluation supplémentaire de l'amplification pour identification d'espèce par séquençage ou analyse du RFLP (35,40). Cette identification d'espèce concernait trois biopsies cutanées : *Borrelia afzelii* était identifiée dans deux biopsies et *Borrelia burgdorferi sensu stricto* dans une biopsie. Dans trois études, la positivité des résultats était contrôlée en répliquant les résultats à deux ou trois reprises (35,40,41). Tous les protocoles

mentionnaient la présence d'un contrôle interne négatif (35,38,40,41,80). La sérologie *Borrelia* n'était disponible que pour quatre cas positifs par biologie moléculaire : celle-ci n'était positive que dans un cas (35,41).

Les trois autres études réalisées en Europe étaient négatives (20 cas) (34,81) de même que toutes celles réalisées aux États-Unis (48 cas) et au Japon (3 cas) (40,48,53,54). Un contrôle interne d'amplification (GAPDH ou  $\beta$ -actine) était présent dans toutes les études américaines tandis que deux des études européennes n'en faisaient pas mention (34,81).

Deux études mentionnaient l'effet sur le LSA d'une antibiothérapie anti-borrélienne. Le traitement par doxycycline pendant 16 jours était inefficace dans l'étude de Zollinger et coll. (35). Des résultats jugés « contradictoires » étaient obtenus dans l'étude de Özkan et coll. après traitement par doxycycline pendant 3 semaines, sans que les auteurs donnent plus de précision (38).

### 2.1.3 Microscopie optique

Deux études concernaient l'utilisation de la FFM (**Tableau 9**). Soixante biopsies de LSA ont été étudiées avec cette technique par l'équipe en ayant fait la description princeps (81). Des spirochètes étaient identifiés dans 38 de ces biopsies (63 %) tandis que les analyses étaient négatives pour les 60 témoins. Ces résultats contrastaient avec la négativité de la PCR réalisée pour 11 de ces biopsies. Aucune donnée sérologie n'était disponible dans cette étude. Les mêmes auteurs ont publié le cas d'un patient de 22 ans atteint d'un LSA buccal dont la biopsie était positive en FFM (82). Aucune autre méthode diagnostique n'était associée dans cette observation.

Deux études concernaient la recherche de *Borrelia* par coloration argentique (coloration de Steiner modifiée). Des spirochètes étaient identifiés par Ross et coll. dans 10 des 21 biopsies

cutanées analysées (48 %) (58). Les 16 biopsies de lichen scléreux vulvaire analysées par Farrell et coll. étaient négatives (83).

#### 2.1.4 Sérologie

Sept études concernaient des évaluations sérologiques parmi lesquelles deux incluaient un groupe contrôle (**Tableau 9**). L'étude d'Edmonds et coll. concernait 30 patients masculins atteints par un LSA génital et 32 témoins sains et les sérologies étaient négatives dans les deux groupes (84). L'étude de Lefaki et coll. concernait 8 patients dont 2 avaient une sérologie positive et 57 témoins dont les sérologies étaient négatives, tous vivant en Grèce (60). Aucune analyse statistique n'était réalisée par les auteurs. Les autres publications identifiées concernaient des cas cliniques, des séries de cas ou des études transversales sans groupe contrôle (85–88).

1 <sup>er</sup> auteur (année, pays) (référence)	Cas	Technique	Résultats (positifs/total)	
			Patients	Contrôles
Eisendle (2008, Autriche) (81)	60	<b>FFM</b>	38/60	(-) 0/60
George (2014, États-Unis) (82)	1	<b>FFM</b>	1/1	Non
Ross (1990, États-Unis) (58)	21	<b>Coloration argentique</b>	10/21	Non
Farrell (1999, Royaume-Uni) (83)	16	<b>Coloration argentique</b>	0/16	Non
Edmonds (2009, Royaume-Uni) (84)	30	<b>Sérologie (ELISA + WB)</b>	0/30	(-) 0/32
Lefaki (1993, Grèce) (60)	19	<b>Sérologie (IFA)</b>	2/8	(-) 0/57
Hagedorn (2002, Allemagne) (87)	102	<b>Sérologie (ELISA)</b>	3/102	Non
Lipscombe (1997, Royaume-Uni) (85)	34	<b>Sérologie (NR)</b>	0/34	Non
Alonso-Llamazares (1997, Espagne) (34)	8	<b>Sérologie (IFA)</b>	0/5	Non
Vasudevan (2011, Inde) (88)	1	<b>Sérologie (NR)</b>	1/1	Non
Vaccaro (2002, Italie) (86)	1	<b>Sérologie (ELISA)</b>	1/1	Non

*ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay, WB : Western-Blot, IFA : immunofluorescence assay, (-) controles négatifs, NR : Non renseigné*

**Tableau 9 :** évaluation du rôle de *Borrelia* dans le LSA par microscopie et sérologie

## 2.2 Analyse critique

Le rôle de *Borrelia* dans la survenue du LSA a été suggéré dans plusieurs publications sur la base d'analyses moléculaires, microscopiques et sérologiques. *Borrelia* n'a en revanche jamais été identifiée par culture dans cette pathologie.

L'analyse des études ayant évalué la présence d'ADN borrélien par biologie moléculaire dans le LSA met en évidence des similitudes avec l'analyse des études qui concernaient les morphées. *Borrelia* n'a été identifiée dans le LSA que dans des études européennes tandis que, de manière identique aux morphées, les études réalisées aux États-Unis étaient toujours négatives. Dans les études ayant rapporté la présence de *Borrelia*, la spécificité de l'amplification était déterminée par l'utilisation d'une PCR nichée et par l'évaluation supplémentaire des amplicons par séquençage ou analyse du RFLP. L'inclusion systématique de témoins internes négatifs et la réplication des résultats sur plusieurs expériences dans trois études permettaient par ailleurs de contrôler la survenue de faux positifs par contamination. L'étude d'Aberer et coll. (80) concernait l'analyse d'échantillons urinaires. Si l'utilisation de la PCR dans les urines n'est pas recommandée en pratique courante au vu de ses performances diagnostiques variables (23), l'inclusion d'un nombre important de témoins tissulaires permettait dans cette étude d'apprécier la sensibilité et la spécificité du protocole. Deux des trois études européennes n'ayant pas identifié *Borrelia* ne mentionnaient pas la présence d'un contrôle interne d'amplification. L'absence de ce type de contrôle ne permet pas de confirmer la présence d'ADN après l'extraction ni le bon fonctionnement de la PCR. La sensibilité du protocole dans l'étude d'Eisendle et coll. (81) était d'ailleurs faible, car la PCR n'était positive que pour 25 des 68 témoins tissulaires positifs (37 %).

Comme nous l'avons déjà souligné dans le chapitre qui concernait les morphées, les études réalisées à l'aide de la FFM sont d'interprétation difficile. L'étude réalisée par Eisendle et

coll. souligne à nouveau la discordance qui existe entre les résultats de la FFM et ceux de la biologie moléculaire.

Le faible effectif des deux seules études sérologiques qui incluait un groupe contrôle ne permet pas de comparer la séroprévalence borrélienne des patients atteints par un LSA à celle de la population générale dans leur région d'origine.

Les données qui concernent l'efficacité de l'antibiothérapie dans les cas où *Borrelia* a été identifiée sont peu nombreuses. Le traitement par doxycycline ne semblait pas efficace dans les deux études qui le mentionnaient. En dehors du cadre de l'infection par *Borrelia*, des cas de LSA traités efficacement par bêtalactamines ont été publiés par une équipe aux États-Unis (89), mais on rappellera que *Borrelia* n'a jamais été impliquée dans les lésions de LSA de patients américains, suggérant un autre mécanisme d'action..

La mise en évidence de *Borrelia* dans des lésions étiquetées LSA pourrait à nouveau refléter un problème de diagnostic différentiel. Il est possible que des ACA aient été prises pour des LSA extra-génitaux, notamment lorsque l'inclusion était rétrospective et histologique. L'atrophie épidermique, la vacuolisation des couches basales ou la présence d'un infiltrat inflammatoire dermique séparé de l'épiderme par une fine bande de derme sain sont des images histologiques décrites dans l'ACA (7). La localisation génitale de certaines biopsies positives en PCR est néanmoins un argument en faveur d'authentiques LSA, l'ACA n'ayant classiquement pas pour siège la région anogénitale.

Les données concernant le rôle de *Borrelia* dans la pathogénie du LSA reposent donc essentiellement sur des analyses de biologie moléculaire. À l'inverse des morphées, *Borrelia* n'a jamais été isolée dans le LSA par la culture d'une biopsie cutanée. L'absence d'isolement par culture et l'absence de données sur l'efficacité du traitement antibiotique n'argumentent pas en faveur de l'hypothèse que le LSA soit une manifestation cutanée d'une borréliose active. *Borrelia* a néanmoins été identifiée par biologie moléculaire dans des biopsies

cutanées de LSA à plusieurs reprises par différentes équipes européennes. L'analyse des protocoles de PCR dans ces études suggère que les résultats positifs sont réels. Ces données suggèrent que l'infection par *Borrelia* pourrait être chez certains patients un facteur déclenchant de la survenue du LSA. Le faible nombre des études en faveur du rôle de *Borrelia* invite cependant à interpréter cette possible association avec précaution.

### **3 Granulome annulaire**

Le granulome annulaire est une dermatose inflammatoire bénigne qui touche principalement les enfants et les adultes jeunes. La lésion élémentaire typique est une papule dermique ferme rose à rouge bien limitée qui s'étend de manière centrifuge. Les lésions siègent habituellement aux extrémités. Histologiquement, le granulome annulaire typique est caractérisé par un infiltrat granulomateux composé d'histiocytes organisés en palissades autour de foyers de dégénérescence du collagène. Dans sa forme interstitielle, l'infiltration histiocytaire n'a pas d'organisation palissadique et les altérations du collagène sont moins visibles. L'évolution du granulome annulaire est imprévisible et les formes typiques guérissent spontanément dans un délai pouvant aller de quelques mois à plusieurs années. La physiopathologie du granulome annulaire n'est pas élucidée. Il pourrait correspondre selon certains auteurs à une réaction d'hypersensibilité retardée dont la cause reste indéterminée (90). Différents facteurs déclenchants ont été décrits dans la littérature. La survenue du granulome annulaire a été décrite dans les suites d'un tatouage, d'une piqûre d'insecte, d'une vaccination ou sur le site d'une infection cutanée par les virus *HSV* ou *VZV*. Des granulomes annulaires éruptifs ont été observés dans le contexte d'une infection par le *VIH* ou par les virus des hépatites B ou C. Le rôle de certaines expositions médicamenteuses a par ailleurs été suggéré (90).

#### **3.1 Résultats**

La revue systématique de la littérature a permis de sélectionner 59 références. Dix-huit articles ont été évalués en texte intégral et 11 ont finalement été inclus.

### 3.1.1 Culture

Une seule publication concernait la recherche de *Borrelia* par culture (**Tableau 10**). Strle et coll. ont publié le cas d'une patiente de 36 ans ayant vu apparaître, trois mois après une piqûre de tique, deux lésions papuleuses du membre inférieur droit (91). Les lésions étaient décrites comme typiques de lésions de granulome annulaire mais n'étaient pas illustrées par une photographie. Ces lésions s'associaient à des gonalgies, à une asthénie et à des céphalées quotidiennes. L'histologie était décrite comme typique d'une lésion de granulome annulaire (foyers de collagène altérés entourés d'histiocytes, de lymphocytes et de polynucléaires éosinophiles). La sérologie *Borrelia* était de positivité douteuse et *Borrelia afzelii* était isolée par culture de la biopsie cutanée. L'antibiothérapie par ceftriaxone pendant 14 jours permettait une régression lente des lésions cutanées et des signes généraux.

1 <sup>er</sup> auteur (année, pays) (référence)	Cas	Technique	Résultats (positifs/total)
Strle (1991, Slovénie) (91)	1	Culture (peau)	1/1 ( <i>B.afzelii</i> )

**Tableau 10** : évaluation du rôle de *Borrelia* dans le granulome annulaire par culture

### 3.1.2 Biologie moléculaire

Six études concernaient la recherche de *Borrelia* par biologie moléculaire (**Tableau 11**). Il s'agissait de cinq séries de cas et d'un cas clinique. Toutes ces études étaient publiées par des équipes européennes. Les analyses étaient effectuées à partir de biopsies cutanées en dehors d'une étude qui concernait des échantillons urinaires.

*Borrelia* a été identifiée dans les cinq séries de cas avec une fréquence variable (35,36,80,92,93). Au total, *Borrelia* a été mise en évidence à partir de 14 biopsies cutanées sur les 158 analysées (8,9 %). La forme histologique était disponible pour 8 de ces 14 biopsies : 5 granulomes étaient interstitiels et 3 étaient palissadiques. Quatre de ces études étaient réalisées avec des PCR nichées et la dernière avec une PCR conventionnelle couplée à une hybridation. La quantité d'ADN obtenue dans l'étude de Zollinger et coll. ne permettait pas la

réalisation d'un séquençage (35). De même, l'analyse du RFLP dans l'étude de Fernandez-Florez et coll. était rendue impossible par l'absence d'amplification du segment intergénique 5S-23S (93). La présence de contrôle interne négatif n'était mentionnée que dans deux études qui incluaient par ailleurs une réplique des résultats à deux ou trois reprises (35,93). La sérologie *Borrelia* n'était disponible que pour huit patients : celle-ci était négative pour cinq patients et de positivité douteuse pour trois patients (35,36). L'introduction d'une antibiothérapie par ceftriaxone était mentionnée pour sept cas et celle-ci n'était efficace que dans un cas (36,94).

1 <sup>er</sup> auteur (année, pays) (référence)	Cas	Tissu	Type	Cible	Contrôle de spécificité	Résultats (positifs/total)		Efficacité de l'antibiothérapie (molécule)
						Patients	Contrôles	
Tolkki (2018, Finlande) (36)	73	PP	classique	<i>ospA</i> <i>16S</i>	hybridation	7/73 ( <i>ospA</i> ) 1/73 ( <i>16S</i> )	Non	Pas d'amélioration 5/6, guérison 1/6 (C3G)
Zollinger (2010, Suisse) (35)	48	PP	nichée	<i>2H1</i>	séquençage	1/48†	(+) NR (-) NR	NA
Ziemer (2008, Espagne) (92)	28	PP	nichée	<i>23S</i>	aucun	1/28	(+) 7/15 (-) 0/18	NA
Fernandez-Flores (2008, Allemagne) (93)	8	PP	nichée	<i>ospA</i> <i>5S23S</i>	RFLP	5/8‡ ( <i>ospA</i> ) 0/8‡ ( <i>5S23S</i> )	Non	NA
Aberer (1999, Autriche) (80)	13	Urine	nichée	<i>fla</i>	aucun	8/13	(+) 36/36 (-) 0/72	NA
Gualco (2007, Italie) (94)	1	PP	NR	NR	NR	0/1	Non	Pas d'amélioration (C3G)

PP : peau issue d'un bloc de paraffine, RFLP : polymorphisme de longueur des fragments de restriction, (+)/(-) : témoins tissulaires positifs/négatifs, † résultats dupliqués, ‡ résultats tripliqués, NR : non renseigné, NA : non applicable

**Tableau 11** : évaluation du rôle de *Borrelia* dans le granulome annulaire par PCR

### 3.1.3 Microscopie optique

Une série rétrospective de 157 biopsies de granulome annulaire a été étudiée avec la technique de FFM par l'équipe en ayant fait la description princeps (**Tableau 12**) (92). Des spirochètes étaient identifiés dans 127 biopsies (81 %). Ces résultats contrastaient avec le taux très faible de positivité de la PCR réalisée pour 28 de ces biopsies, puisqu'une seule était positive (3,6 %). Aucune donnée sérologique n'était disponible dans cette étude.

### 3.1.4 Sérologie

Cinq études concernaient des évaluations sérologiques (**Tableau 12**) et une seule étude incluait un groupe contrôle (60). Les sérologies étaient positives pour 7 des 9 patients atteints de granulome annulaire tandis qu'elles étaient négatives pour les 57 témoins. Aucune analyse statistique n'était effectuée par les auteurs. Les autres études correspondaient à trois cas cliniques et à une série de cas sans groupe contrôle (94–97).

1 <sup>er</sup> auteur (année, pays) (référence)	Cas	Technique	Résultats (positifs/total)	
			Patients	Contrôles
Ziemer (2008, Autriche) (92)	157	FFM	127/157	(+) 14/15 ; (-) 3/45
Lefaki (1993, Grèce) (60)	19	Sérologie (IFA)	7/19	(-) 0/57
Taş (2015, Turquie) (96)	1	Sérologie (ELISA+WB)	1/1	Non
Avitan-Hersh (2013, Israël) (97)	7	Sérologie (ELISA)	0/7	Non
Taş (2013, Turquie) (95)	1	Sérologie (ELISA+WB)	1/1	Non
Gualco (2007, Italie) (94)	1	Sérologie (ELISA+WB)	1/1	Non

*ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay, WB : Western-Blot, IFA : immunofluorescence assay, (+)/(-) : témoins tissulaires positifs/négatifs*

**Tableau 12** : évaluation du rôle de *Borrelia* dans le granulome annulaire par microscopie et sérologie

## 3.2 Analyse critique

*Borrelia* n'a été isolée en culture à partir d'une biopsie cutanée d'une lésion étiquetée granulome annulaire qu'à une seule reprise (91). L'absence d'iconographie clinique dans cette observation ne permet pas d'exclure formellement que ces lésions aient pu correspondre à des lésions d'ACA, dont l'aspect histologique peut parfois être proche de celui du granulome annulaire (7).

*Borrelia* a été identifiée par biologie moléculaire dans cinq séries de cas publiées en Europe. Dans l'étude de Tolkki et coll., l'inclusion rétrospective et histologique concernait des cas pour lesquels une suspicion de borréliose avait été suggérée par le clinicien ou le pathologiste au moment du diagnostic de granulome annulaire (36). Les résultats positifs dans cette étude

pourraient à nouveau être expliqués par l'inclusion d'ACA ayant un aspect histologique de granulome annulaire. La négativité des sérologies *Borrelia* en ELISA chez ces patients est cependant un argument contre ce diagnostic différentiel. Les études de Tolkki et coll. et de Ziemer et coll. ne mentionnaient pas la présence systématique d'un contrôle interne négatif pour surveiller la survenue d'une contamination (36,92). À l'inverse, l'inclusion de contrôles internes et la réplication des résultats sur plusieurs expériences dans les études de Zollinger et coll. et de Fernandez-Flores et coll. permettaient de s'assurer de la réalité des résultats positifs (35,93). La faible quantité d'ADN obtenue dans l'une de ces deux études (Zollinger et coll.) soulève néanmoins des questionnements sur la significativité de l'unique biopsie positive. On notera que des résultats discordants étaient obtenus dans deux études lorsque plusieurs cibles étaient utilisées pour un même échantillon (36,93). Cette discordance pourrait être expliquée par une plus grande stabilité des cibles plasmidiques (*ospA*) par rapport aux cibles chromosomiques (ADN ribosomiques) après dégradation des spirochètes (98).

L'unique étude qui concernait la technique de FFM souligne à nouveau la discordance majeure et systématique qui existe entre le taux de positivité de la FFM (81 %) et celui de la biologie moléculaire (3,6 %). Cette technique non validée à ce jour ne permet pas de conclure à notre sens sur la présence de *Borrelia* dans des biopsies de granulome annulaire.

Une seule étude sérologique était réalisée avec un groupe contrôle mais le faible effectif de patients dans cette étude ne permet pas d'évaluer réellement la séoprévalence borrélienne chez les patients atteints de granulome annulaire.

Le rôle de *Borrelia* dans la pathogénie du granulome annulaire repose donc sur des arguments de culture et de biologie moléculaire. Si le diagnostic de granulome annulaire ne peut être retenu avec certitude dans l'observation de Strle et coll., il apparaît néanmoins que plusieurs auteurs ont identifié de l'ADN borrélien par PCR dans des biopsies cutanées de granulome annulaire. Ces résultats pourraient suggérer le rôle de *Borrelia* dans la survenue de certains

granulomes annulaires. Le faible nombre de ces études, les réserves quant à l'absence de contrôle systématique du risque de contamination et le biais d'inclusion dans l'une d'entre elles invitent cependant à interpréter ces résultats avec prudence.

## 4 Dermatite lichénoïde annulaire du sujet jeune

La dermatite lichénoïde annulaire du sujet jeune (DLAJ) est une entité qui a été décrite pour la première fois en 2003 par Annessi et coll. (99). Cette pathologie qui touche préférentiellement l'enfant est caractérisée cliniquement par des lésions annulaires bien limitées qui sont centrées par une hypopigmentation sans sclérose ni atrophie. Les lésions ont une évolution centrifuge et se localisent principalement sur le tronc. Les diagnostics différentiels cliniques sont les lésions hypopigmentées de mycosis fungoïde, de morphee ou de LSA. L'histologie met en évidence un infiltrat lichénoïde de phénotype T non épidermotrope localisé en regard des crêtes épidermiques, qui sont le siège de nombreuses nécroses kératinocytaires.

### 4.1 Résultats

Compte tenu du caractère récent de cette dermatose, la revue systématique a été réalisée sur l'ensemble des cas de DLAJ publiés. Cette revue a permis de sélectionner 33 références. Trente articles ont été évalués en texte intégral et dix ont finalement été inclus. Ces publications qui concernaient 47 cas de DLAJ sont représentées dans le **Tableau 13**.

Une seule étude suggérait le rôle de *Borrelia* dans la pathogénie de la DLAJ (100). Il s'agissait de l'analyse de 12 biopsies cutanées avec la technique de FFM par l'équipe en ayant fait la description princeps. Des spirochètes étaient identifiés dans 11 de ces biopsies (92 %). Neuf patients avaient une sérologie *Borrelia* positive. Aucune autre méthode de diagnostic direct n'était associée dans cette étude.

Il n’y avait pas d’arguments moléculaires ou sérologiques en faveur d’une association avec *Borrelia* dans les 9 autres publications (99,101–108). Les protocoles de PCR n’étaient jamais détaillés par les auteurs dans les trois études qui concernaient des analyses de biologie moléculaire.

1 <sup>er</sup> auteur (année, pays) (référence)	Type d'étude	Cas	Méthode	Résultats (positifs/total)	
				Patients	Contrôles
Wilk (2017, Autriche) (100)	Série de cas	12	FFM	11/12	Non
			Sérologie (ELISA)	9/12	Non
Di Mercurio (2015, Italie) (104)	Série de cas	6	PCR (peau, NR)	0/6	Non
Debois (2018, France) (102)	Cas clinique	1	PCR (peau, NR)	0/1	Non
Kleikamp (2008, Allemagne) (107)	Cas clinique	1	PCR (peau, NR)	0/1	Non
Annessi (2003, Italie) (99)	Série de cas	23	Sérologie (NR)	0/23	Non
Mahmoudi (2019, Iran) (101)	Cas clinique	3	Sérologie (NR)	0/3	Non
Ülkümen (2016, Turquie) (103)	Cas clinique	1	Sérologie (NR)	0/1	Non
Leger (2013, États-Unis) (105)	Cas clinique	1	Sérologie (NR)	0/1	Non
Tsoitis (2009, Grèce) (106)	Cas clinique	1	Sérologie (NR)	0/1	Non
De la Torre (2005, Espagne) (108)	Cas clinique	1	Sérologie (NR)	0/1	Non

**Tableau 13 :** évaluation du rôle de *Borrelia* dans la DLAJ

## 4.2 Analyse critique

Le rôle de *Borrelia* dans la physiopathologie de la DLAJ a été suggéré dans une seule étude basée sur la technique de FFM. *Borrelia* n’a en revanche jamais été identifiée par une autre méthode de diagnostic direct. Comme nous l’avons déjà souligné à plusieurs reprises, l’absence de validation de la technique de FFM ne permet pas selon nous de conclure sur la présence de *Borrelia* dans les biopsies analysées. Par ailleurs, les caractéristiques cliniques et histologiques des patients inclus dans cette étude présentaient des atypies par rapport à la description habituelle de la DLAJ. Ces cas concernaient en effet uniquement des patients adultes et certaines lésions étaient cliniquement non distinguables d’érythèmes migrants,

d'autres de morphées. Ces résultats nous semblent insuffisants pour retenir une association de *Borrelia* à cette entité récemment décrite.

## 5 Dermatomyosite

La dermatomyosite est une myopathie inflammatoire primitive rare qui peut survenir à n'importe quel âge avec une prédominance féminine. L'atteinte cutanée est au premier plan dans le diagnostic de la maladie. Les signes cutanés les plus caractéristiques sont l'éruption héliotrope du visage, l'érythème en bande du dos des mains, les lésions papuleuses planes et infiltrées en regard des faces d'extension des articulations (papules de Gottron) ou encore l'atteinte érythémateuse douloureuse de la région péri-unguéale. L'image histopathologique des lésions cutanées est caractérisée par une dermatose vacuolaire de l'interface peu inflammatoire, avec dépôts interstitiels dermiques superficiels de mucine. L'atteinte musculaire n'est pas systématique et correspond à un déficit de type myogène qui prédomine sur les muscles des ceintures scapulaire et pelvienne. Des manifestations viscérales pulmonaires, cardiaques, digestives ou articulaires peuvent être associées. Une grande variété d'auto-anticorps est rencontrée au cours de la dermatomyosite et certains de ces auto-anticorps s'associent à des phénotypes cliniques particuliers. Le lien entre dermatomyosite et cancer est clairement établi : la prévalence des cancers chez les patients adultes atteints de dermatomyosite est estimée autour de 20 % (109).

### 5.1 Résultats

La revue de la littérature a permis d'identifier 34 références. Douze articles ont été lus en texte intégral et neuf articles ont finalement été inclus (**Tableau 14**).

#### 5.1.1 Culture

Une seule publication concernait la recherche de *Borrelia* par culture d'une biopsie musculaire dans un cas de dermatomyosite (110). Il s'agissait d'un patient de 52 ans, sans

antécédent de piqûre de tique, ayant vu apparaître plusieurs lésions ovalaires du tronc et des membres interprétées comme des lésions d'érythème migrant multiple. Après une semaine d'un traitement par doxycycline, des papules de Gottron et un érythro-œdème du visage apparaissaient. La biopsie cutanée mettait en évidence une dermatose vacuolaire de l'interface peu inflammatoire. Les traitements par ceftriaxone et par méthylprednisolone permettaient une atténuation des macules ovalaires, mais l'évolution était marquée par l'apparition d'un déficit musculaire proximal et d'une dysphagie. La biopsie musculaire confirmait la myosite. La sérologie *Borrelia* était positive, la recherche de *Borrelia* par culture dans la peau et le muscle était négative. La majoration de la corticothérapie permettait une amélioration des signes cutanés, mais le patient décédait d'une embolie pulmonaire bilatérale. Les auteurs concluaient à une dermatomyosite aiguë déclenchée par une borreliose en phase disséminée précoce.

1 <sup>er</sup> auteur (pays, année) (référence)	Cas	Technique	Tissu	Type	Cible	Contrôle de spécificité	Résultats (positifs/total)	Efficacité du traitement antibiotique (molécule)
Horowitz (États-Unis, 1994) (110)	1	<b>Culture</b> (muscle)					0/1	Pas d'amélioration (doxycycline puis G3G)
Hoffmann (1995, Autriche) (111)	1	<b>PCR</b>	peau	nichée	<i>ospA</i>	aucun	1/1	Pas d'amélioration (C3G)
Waton (2007, France) (112)	1	<b>PCR</b>	muscle	NR	NR	NR	0/1	NR
Novitch (2018, États-Unis) (113)	1	<b>Sérologie</b> (ELISA+WB)					1/1	Rémission (doxycycline)
Birlutiu (2016, Roumanie) (114)	1	<b>Sérologie</b> (WB)					1/1 (IgM)	Pas d'amélioration (C3G)
Mahfoudhi (2015, Tunisie) (115)	1	<b>Sérologie</b> (NR)					1/1	Rémission (doxycycline)
Tilea (2014, Roumanie) (116)	1	<b>Sérologie</b> (NR)					1/1	Pas d'amélioration (NR)
Nguyen (2010, États-Unis) (117)	1	<b>Sérologie</b> (ELISA+WB)					1/1 (IgM)	NR
Arniaud (1997, France) (118)	1	<b>Sérologie</b> (IFA)					1/1	NR

*ELISA : Enzyme-linked Immunosorbent Assay, WB : Western-Blot, IFA : Immunofluorescence Assay, NR ; non renseigné*

**Tableau 14 :** évaluation du rôle de *Borrelia* dans la dermatomyosite

### 5.1.2 Biologie moléculaire

Deux publications concernaient la recherche de *Borrelia* par biologie moléculaire. Il s'agissait de deux cas cliniques et de l'ADN borrélien était mis en évidence dans un seul cas.

Hoffman et coll. ont publié l'observation d'un patient de 73 ans atteint par un tableau de dermatomyosite associant des signes cutanés typiques et un déficit musculaire proximal (111). Le patient était régulièrement exposé aux tiques et la sérologie *Borrelia* était positive. Le syndrome myogène était confirmé par un électromyogramme et une IRM des épaules permettait de visualiser une myosite bilatérale. La biopsie cutanée montrait une atteinte vacuolaire de l'interface. De l'ADN borrélien était identifié à partir de cette biopsie à l'aide d'une PCR nichée ciblant *OspA* sans évaluation supplémentaire de l'amplicon. Le protocole incluait des contrôles internes positifs et négatifs. L'antibiothérapie par ceftriaxone pendant 4 semaines était inefficace. Les signes cutané-musculaires régresaient sous corticothérapie systémique.

L'autre observation correspondait à un cas de dermatomyosite amyopathique chez une patiente de 73 ans régulièrement exposée aux tiques (112). La PCR réalisée à partir de la biopsie musculaire était négative.

### 5.1.3 Sérologie

Six publications concernaient des évaluations sérologiques sans association avec une méthode de diagnostic direct (113–118). Ces articles correspondaient à des cas cliniques de dermatomyosite dans lesquels l'association avec *Borrelia* était principalement argumentée par la positivité de la sérologie. Le cas publié par Nguyen et coll. correspondait à une dermatomyosite aiguë à anticorps anti-Jo-1 qui était apparue deux semaines après un probable érythème migrant (lésion annulaire d'extension centrifuge avec éclaircissement central) non traité chez un patient suivi pour un carcinome prostatique (117). L'association concomitante

d'une dermatomyosite et d'un érythème migrant a été brièvement décrite dans un poster non illustré (116).

L'efficacité d'une antibiothérapie anti-borrelienne était rapportée dans deux observations. Mahfoudhi et coll. ont publié le cas d'une patiente de 37 ans atteinte d'un érythème œdémateux du visage (non illustré) et d'un déficit musculaire des ceintures avec discrète élévation des enzymes musculaires sans auto-anticorps (115). Le traitement par doxycycline pendant une durée non précisée permettait la régression des symptômes. Novitch et coll. ont publié le cas d'une patiente de 76 ans atteinte d'un érythème du visage, d'un érythème du haut du dos et de la paroi abdominale (non illustré) ainsi que d'une faiblesse musculaire proximale sans élévation des enzymes musculaires (113). Ces signes étaient apparus deux semaines après une injection intra-articulaire de corticoïdes pour une arthropathie dégénérative. Après traitement empirique d'une borreliose par ceftriaxone, la survenue d'une instabilité hémodynamique et d'une fièvre élevée nécessitaient un transfert en réanimation. Une antibiothérapie par doxycycline était alors introduite permettant une rémission complète des signes en quelques jours.

## 5.2 Analyse critique

Le rôle de *Borrelia* dans la pathogénie de la dermatomyosite a été suggéré dans plusieurs études sur des arguments moléculaires ou sérologiques. *Borrelia* n'a en revanche jamais été isolée par culture dans cette pathologie. On notera que notre revue de la littérature n'a concerné que le cadre de la dermatomyosite. Le rôle pathogène de *Borrelia* a par ailleurs été suggéré dans la survenue de myosites « borreliennes » principalement focales (119) dont l'existence est à ce jour incertaine (14).

De l'ADN de *Borrelia* a été identifié à une seule reprise par biologie moléculaire à partir d'une biopsie cutanée dans un cas compatible avec une dermatomyosite (111). La survenue d'une dermatomyosite aiguë bien documentée concomitamment ou quelques semaines après

un possible érythème migrant a par ailleurs été rapportée dans deux publications (110,117). Les autres publications concernaient des cas de dermatomyosite chez des patients ayant une sérologie *Borrelia* positive, mais le manque de renseignements cliniques et l'absence systématique d'iconographie dans ces observations ne permettaient pas d'évaluer la pertinence du diagnostic. La seule positivité de la sérologie n'est quoi qu'il en soit pas un argument suffisant pour retenir le rôle pathogène du spirochète.

Au total, l'identification d'ADN borrélien dans un unique cas de dermatomyosite est insuffisante pour conclure au rôle pathogène du spirochète. De même, la survenue de cas de dermatomyosite après un possible érythème migrant pourrait suggérer son rôle favorisant dans la survenue de cette pathologie, mais la rareté de ces observations ne permet pas de conclure formellement en ce sens.

## **6 Fasciite à éosinophiles**

La fasciite à éosinophiles ou fasciite de Shulmann est une pathologie rare qui a été décrite par Shulmann LE. en 1975 (120). Elle est caractérisée par une sclérose qui prédomine dans l'hypoderme et le fascia, donnant un aspect capitonné assez caractéristique à la peau. De début souvent brutal, elle touche symétriquement les extrémités et le tronc en épargnant le visage, les mains et les pieds. Le bilan biologique montre un syndrome inflammatoire et une hyperéosinophilie qui n'est toutefois pas constante. L'IRM permet de mettre en évidence l'inflammation des fascias et de guider la biopsie. Celle-ci, qui doit être profonde au bistouri, permet de visualiser une sclérose du derme profond, de l'hypoderme et des fascias qui s'associe à un infiltrat inflammatoire riche en éléments mononuclés et en polynucléaires éosinophiles. L'appartenance de la fasciite à éosinophiles au spectre des morphées est débattue. Elle est considérée par de nombreux auteurs comme la forme la plus profonde de morphée, d'autant qu'elle peut s'associer à des lésions typiques de morphée dans presque un tiers des cas (121).

## 6.1 Résultats

La revue systématique de la littérature a permis de sélectionner 44 références. Dix-neuf articles ont été évalués en texte intégral et neuf ont finalement été inclus (**Tableau 15**).

### 6.1.1 Culture

Une seule publication concernait la recherche de *Borrelia* par culture d'une biopsie cutanéomusculaire dans un cas de fasciite à éosinophiles : la culture était négative (122).

### 6.1.2 Biologie moléculaire

Cinq publications concernaient la recherche de *Borrelia* par biologie moléculaire. Il s'agissait uniquement de cas cliniques et de l'ADN borrélien était mis en évidence dans deux de ces cas.

La première observation publiée par Hashimoto et coll. concernait un patient de 49 ans atteint par une sclérose d'évolution progressive aux quatre membres (122). La biologie mettait en évidence une éosinophilie et la sérologie *Borrelia* était positive. La biopsie cutanée profonde mettait en évidence une sclérose du derme profond et du fascia associée à un infiltrat inflammatoire polymorphe riche en polynucléaires éosinophiles. De l'ADN borrélien était identifié à partir de cette biopsie à l'aide d'une PCR conventionnelle ciblant le gène *fla* couplée à un *Southern-Blot*. Le protocole incluait des contrôles internes positifs et négatifs. L'antibiothérapie par doxycycline et amoxicilline pendant 2 semaines était inefficace.

La deuxième observation publiée par Granter et coll. concernait un patient de 63 ans atteint d'une lésion scléreuse unique localisée à la face dorsale de l'avant-bras (123). Il n'y avait pas d'éosinophilie sanguine et la sérologie *Borrelia* était positive. La biopsie cutanée mettait en évidence une sclérose dermique s'étendant dans l'hypoderme et le fascia ainsi qu'un infiltrat lymphoplasmocytaire associé à quelques polynucléaires éosinophiles. *Borrelia* était identifiée à partir de la biopsie cutanée à l'aide d'une PCR conventionnelle ciblant *OspA* sans évaluation supplémentaire de l'amplicon.

La recherche de *Borrelia* était négative dans les trois autres études dans lesquelles les protocoles de PCR n'étaient pas détaillés (124–126).

### 6.1.3 Microscopie optique

Granter et coll. ont publié trois autres cas étiquetés fasciite à éosinophiles pour lesquels une analyse par coloration argentique était effectuée (123). Ces trois cas correspondaient à des lésions scléreuses linéaires unilatérales localisées sur un membre. Pour l'un des trois cas, la lésion était apparue dans les suites d'un érythème migrant. La coloration argentique permettait de visualiser une unique structure compatible avec un spirochète dans chacune des trois biopsies. L'une des biopsies était analysée par immunohistochimie : le marquage était positif avec un anticorps polyclonal anti-*Borrelia*, mais négatif avec un anticorps monoclonal anti-OspA.

1 <sup>er</sup> auteur (année, pays) (référence)	Cas	Technique	Tissu	Type	Cible	Contrôle de spécificité	Résultats (positifs/total)	Efficacité du traitement antibiotique (molécule)	
Hasimoto (1996, Japon) (122)	1	Culture (peau)						0/1	Pas d'efficacité (doxycycline)
		PCR	peau	standard	<i>fla</i>	hybridation	1/1		
Granter (1996, USA) (123)	1	PCR	peau	standard	<i>ospA</i>	aucun	1/1	NR	
Lang (2017, Suisse) (124)	2	PCR	peau	NR	NR	NR	0/2	Rémission pour 1 cas (C3G)	
Houtman (2009, Pays-Bas) (125)	3	PCR	peau	NR	NR	NR	0/3	NR	
Anton (2006, Espagne) (126)	1	PCR	peau	NR	NR	NR	0/1	NR	
Granter (1996, USA) (123)	3	Coloration argentique						3/3	NR
Antic (2006, Suisse) (127)	11	Sérologie (NR)						2/11	NR
Belot (2007, France) (128)	1	Sérologie (ELISA + WB)						1/1	Pas d'efficacité (amoxicilline)
Mosconi (2002, Suisse) (129)	1	Sérologie (WB)						1/1	Pas d'efficacité (doxycycline)
Hirai (1992, Japon) (130)	1	Sérologie (ELISA)						1/1	Pas d'efficacité (doxycycline)

*ELISA* : Enzyme-linked Immunosorbent Assay, *WB* : Western-Blot, *NR* ; non renseigné

**Tableau 15** : évaluation du rôle de *Borrelia* dans la fasciite à éosinophiles

### 6.1.4 Sérologie

Cinq publications concernaient des évaluations sérologiques (124,127–130). Il s'agissait de cas cliniques ou de séries de cas sans groupe contrôle. Une antibiothérapie était prescrite pour

cinq patients et celle-ci n'était efficace que dans un cas (124). Ce cas concernait une patiente de 79 ans atteinte d'une sclérose des cuisses et du tronc qui était associée à une éosinophilie sanguine et à une inflammation fasciale à l'IRM. La biopsie cutanée profonde était compatible avec une fasciite à éosinophiles. La sérologie *Borrelia* n'était positive qu'en IgM. Le traitement par ceftriaxone pendant 1 mois permettait une rémission complète de la symptomatologie. Il n'y avait pas d'iconographie permettant de juger de cette guérison.

## 6.2 Analyse critique

Le rôle de *Borrelia* dans la survenue de la fasciite à éosinophiles a été suggéré sur des arguments moléculaires, microscopiques et sérologiques. *Borrelia* n'a en revanche jamais été identifiée par culture dans cette pathologie.

Deux études concernaient la mise en évidence d'ADN borrélien dans des observations de fasciites à éosinophiles. Le cas publié par Hashimoto et coll. apparaît compatible avec ce diagnostic et l'utilisation d'une PCR conventionnelle couplée à une hybridation argumente en faveur de la présence effective d'ADN borrélien dans la biopsie cutanée analysée. Le cas publié par Granter et coll. d'une lésion scléreuse linéaire unique du bras nous semble en revanche correspondre à une lésion de morphée profonde plutôt qu'à une fasciite à éosinophiles. Dans cette observation, l'utilisation d'une PCR conventionnelle sans évaluation supplémentaire de l'amplicon ne permet pas de conclure formellement à la présence de *Borrelia* car le résultat positif pourrait être secondaire à une amplification non spécifique.

Les trois autres cas de fasciite à éosinophiles publiés par Granter et coll. correspondaient à nouveau à des lésions uniques linéaires d'un membre et non à des tableaux de fasciite diffuse. La visualisation d'une unique structure compatible avec un spirochète par coloration argentique n'apparaît pas suffisante pour suggérer le rôle du spirochète dans la survenue de cette pathologie. Les autres publications concernaient des cas cliniques ou des séries de cas dans lesquelles l'association avec *Borrelia* n'était argumentée que sur des données

sérologiques. Un traitement antibiotique anti-borrélien était prescrit dans cinq observations et celui-ci n'était efficace que pour une patiente. Dans ce cas, l'association avec *Borrelia* n'était suggérée que sur la base d'une sérologie positive uniquement en IgM.

Au total, les données concernant le rôle de *Borrelia* sont peu nombreuses. L'identification de *Borrelia* n'apparaît vraisemblable que dans une unique observation et cette identification ne constitue pas un argument suffisant pour suggérer son rôle pathogène dans la fasciite à éosinophiles.

## **7 Maladie des Morgellons**

La maladie des Morgellons est une dermatose controversée mentionnée pour la première fois dans la littérature scientifique en 2006 par Savely et coll. (131). Elle a été initialement décrite par Mary Leita, technicienne de laboratoire, qui était convaincue d'avoir identifié une nouvelle pathologie chez son jeune fils couvert d'excoriations. Elle fut par la suite elle-même atteinte par ces symptômes. La maladie des Morgellons est définie par l'apparition spontanée de lésions cutanées excoriées au sein desquelles seraient observés des "filaments" colorés inclus dans la peau ou faisant saillie à travers elle. Les patients décrivent des sensations de démangeaison, de grouillement, de fourmillement ou de picotement. Des symptômes généraux variés sont fréquemment associés : asthénie, arthralgies, trouble du sommeil, altération des capacités de concentration ou trouble mnésique.

### **7.1 Résultats**

La revue de la littérature a permis de sélectionner 25 références qui ont toutes été évaluées et texte intégral. Sept articles ont finalement été inclus (**Tableau 16**).

Parmi ces études, six ont été publiées par l'équipe ayant fait la description initiale de la maladie (RB Stricker et coll.) (132–137). Toutes ces études présentaient des données supposées soutenir une association avec l'infection par *Borrelia*. Les études étaient basées sur

des analyses sérologiques reposant sur des techniques non reconnues par l'agence fédérale américaine *Centers for Disease Control and Prevention* (laboratoire IGeneX) ou sur la recherche de *Borrelia* par culture ou par biologie moléculaire. L'ADN de *Borrelia* était prétendument identifié dans la majorité des échantillons dont les origines étaient variées et parfois surprenantes : biopsies cutanées, croûtes, prélèvements sanguins, prélèvements vaginaux ou même un fragment de muqueuse intestinale exonéré au cours d'un lavement. De nombreuses co-infections étaient par ailleurs rapportées : *Borrelia* agent des fièvres récurrentes, anaplasmose, babésiose, ehrlichiose, bartonellose ou encore infection à *Helicobacter pylori*.

La septième étude a été réalisée par les *Centers for Disease Control and Prevention* (138). Dans cette étude, les sérologies *Borrelia* de 40 patients convaincus d'être atteints d'une maladie des Morgellons étaient analysées : celles-ci étaient systématiquement négatives. Par ailleurs, l'analyse spectroscopique des fibres sous-cutanées qui caractérisent la pathologie était en faveur de fibres vestimentaires inorganiques. Le caractère inorganique de ces fibres a été à nouveau démontré par analyse spectroscopique dans une étude publiée par Roncanti et coll. (139).

1 <sup>er</sup> auteur (années, pays) (référence)	Cas	Culture		PCR		Sérologie	
		Tissus	Résultats	Tissus	Résultats	Type	Résultats
Middelveen (2019, États-Unis) (136)	14	croûtes	2/10	croûtes	10/14	NA	
Middelveen (2015, États-Unis) (137)	25	divers*	11/11	divers*	18/20	WB	17/18
Middelveen (2013, États-Unis) (135)	4	croûtes	2/2	croûtes	2/4	WB	4/4
Middelveen (2020, États-Unis) (134)	16	NA		croûtes ou sérum	12/16	WB	8/11
Middelveen (2018, États-Unis) (133)	30	NA		croûtes	8/30	WB	8/30
Savely (2010, États-Unis) (132)	122	NA		NA		WB	64/122
Paerson (2012, États-Unis) (138)	40	NA		NA		ELISA et WB	0/40

*ELISA : Enzyme-linked Immunosorbent Assay, WB : Western-Blot, NA : Non applicable, \* : peau, croûte, prélèvement sanguin, prélèvement vaginal, épithélium intestinal*

**Tableau 16 :** évaluation du rôle de *Borrelia* dans la maladie des Morgellons

## 7.2 Analyse critique

Le rôle de l'infection par *Borrelia* dans la survenue de la maladie des Morgellons a été suggéré dès sa description initiale. La maladie des Morgellons a en effet été assimilée à la dermatite digitée bovine qui est une pathologie vétérinaire secondaire à une infection tréponémique. Les fibres sous-cutanées observées dans la maladie des Morgellons seraient, selon les auteurs ayant décrit la pathologie, des biofilaments produits par les kératinocytes. Toutes les études en faveur d'un lien avec *Borrelia* ont été publiées par un groupe d'auteurs appartenant à une association militant pour la reconnaissance des formes chroniques de la maladie de Lyme aux Etats-Unis : l'ILADS (*International Lyme and Associated Disease Society*). L'identification quasi systématique de *Borrelia* ainsi que de multiples autres pathogènes dans des échantillons cliniques inhabituels soulèvent des questions majeures sur la véracité des résultats. Le mode de recrutement des patients était souvent non détaillé. Le seul médecin parmi les auteurs, non dermatologue, a été reconnu coupable par le passé d'une fraude scientifique l'ayant conduit à être révoqué de l'université où il conduisait ses recherches (140). Les analyses par culture et biologie moléculaire ont par ailleurs été effectuées dans deux laboratoires dont la probité est douteuse. En effet, le laboratoire de recherche du Pr E. Sapi de l'université de New Haven (Connecticut, États-Unis) a déjà fait l'objet d'une mise en garde par l'agence fédérale de contrôle américaine par rapport à l'utilisation d'une méthode de culture dont les performances diagnostiques étaient singulièrement élevées, la publication la décrivant s'appuyant très probablement sur une fraude scientifique (75). Le laboratoire privé *Australian Biologics* (Sydney, Australie), spécialisé dans le diagnostic de la "maladie de Lyme chronique" dans un pays où ni l'agent infectieux, ni le vecteur de cette maladie ne sont présents, a quant à lui été contraint en 2017 d'interrompre la commercialisation de son test de biologie moléculaire par l'agence nationale d'accréditation australienne.

L'étude publiée par l'équipe du CDC (Pearson et coll.) en 2012 n'apportait pas d'arguments pour une cause borrélienne. Elle a surtout permis de démontrer le caractère exogène textile des fibres sous-cutanées supposées caractériser la pathologie. La maladie des Morgellons, dont la présentation clinique est celle d'un prurigo, s'intègre en fait dans le cadre d'une pathologie psychiatrique assimilable à un délire d'infestation parasitaire. Les fibres sous-cutanées d'origine majoritairement vestimentaire sont secondaires à une auto-inoculation lors du grattage. Il n'y a finalement pas plus d'argument en faveur de l'existence de cette entité en tant que telle que pour son origine prétendument borrélienne.

## **8 Infiltrat lymphocytaire bénin de Jessner-Kanof**

L'infiltrat lymphocytaire bénin de Jessner-Kanof est une dermatose inflammatoire chronique bénigne qui touche principalement l'adulte jeune. La lésion élémentaire est une papule ou une plaque érythémateuse dermique bien limitée, souvent arciforme, qui touche habituellement le visage, le haut du thorax ou la région médiodorsale. Les lésions évoluent par poussées successives et peuvent disparaître sans laisser de cicatrices. L'histologie montre un infiltrat lymphocytaire T dermique modérément dense, de localisation périvasculaire et périfolliculaire, qui peut parfois s'étendre dans l'hypoderme. La physiopathologie de cette entité n'est pas connue. La place nosologique de l'infiltrat inflammatoire de Jessner-Kanof a fait l'objet de débats dans la littérature. Il est actuellement assimilé à une variété de lupus érythémateux cutané de type purement dermique, au même titre que le lupus tumidus (141).

### **8.1 Résultats**

La revue systématique de la littérature a permis de sélectionner 16 références. Neuf articles ont été évalués en texte intégral et six ont finalement été inclus (**Tableau 17**).

### 8.1.1 Culture

*Borrelia* n'a jamais été isolée en culture à partir d'une biopsie cutanée d'un infiltrat lymphocytaire de Jessner-Kanof.

### 8.1.2 Biologie moléculaire

Deux publications concernaient la recherche d'ADN borrélien par biologie moléculaire et *Borrelia* était identifiée à une seule reprise.

Rabb et coll. ont publié le cas d'un patient de 33 ans atteint par des lésions papuleuses de localisation non précisée qui évoluaient par poussées depuis plusieurs mois (142). L'histologie était compatible avec un infiltrat lymphocytaire de Jessner-Kanof. La sérologie *Borrelia* était négative et de l'ADN borrélien était identifié à partir de la biopsie cutanée et d'un prélèvement sanguin. Le protocole de PCR n'était pas détaillé. Le traitement par doxycycline permettait une régression des lésions, mais la durée du suivi d'un mois ne permettait pas d'évaluer la survenue éventuelle d'une nouvelle poussée.

Ziemer et coll. ont par ailleurs analysé deux biopsies cutanées d'infiltrat lymphocytaire de Jessner-Kanof (143). La PCR était négative dans les deux cas.

### 8.1.3 Microscopie optique

Trente et une biopsies cutanées d'infiltrat lymphocytaire de Jessner-Kanof ont été étudiées à l'aide de la technique de FFM par l'équipe en ayant fait la description princeps (143). Des spirochètes étaient identifiés dans 24 biopsies (77 %). Seules deux de ces biopsies étaient étudiées par biologie moléculaire : la PCR était négative dans les deux cas. La même équipe a par ailleurs publié l'identification de *Borrelia* par FFM dans une biopsie cutanée d'infiltrat lymphocytaire de Jessner-Kanof chez un patient de 33 ans vivant en zone d'endémie borrélienne (144). La sérologie *Borrelia* était positive et une guérison était observée après traitement par ceftriaxone pendant deux semaines.

### 8.1.4 Sérologie

Trois études concernaient des analyses sérologiques dans des séries de cas (60,145,146). Les sérologies étaient négatives dans ces trois études de faible effectif.

1 <sup>er</sup> auteur (année, pays) (référence)	Cas	Technique	Tissu	Type	Cible	Contrôle de spécificité	Résultats (positifs/total)		Efficacité de l'antibiothérapie (molécule)
							Patients	Contrôles	
Rabb (1992, États-Unis) (142)	1	PCR	sang et peau	NR	NR	NR	1/1	Non	Rémission (doxycycline)
Ziemer (2009, Autriche) (143)	2	PCR	peau	nichée	23S	aucun	0/2	(+) 4/10 (-) 0/5	NR
	31	FFM					24/31	(+) 7/10 (-) 0/5	NR
Kaatz (2007, Autriche) (144)	1	FFM					1/1	Non	Rémission (C3G)
Guillaume (1995, France) (145)	13	Sérologie (NR)					0/13	Non	NR
Lefaki (1993, Grèce) (60)	4	Sérologie (IFA)					0/4	(-) 0/57	NR
Bagot (1990, France) (146)	8	Sérologie (NR)					0/8	Non	Pas d'amélioration (doxycycline)

*ELISA : Enzyme-linked Immunosorbent Assay, WB : Western-Blot, NR : Non renseigné, (+)/(-) : contrôles positifs/négatifs*

**Tableau 17 :** évaluation du rôle de *Borrelia* dans l'infiltrat de Jessner-Kanof

## 8.2 Analyse critique

Le rôle de *Borrelia* dans la pathogénie de l'infiltrat lymphocytaire bénin de Jessner-Kanof a été suggéré sur des arguments moléculaires, microscopiques et sérologiques. *Borrelia* n'a en revanche jamais été identifiée par culture dans cette pathologie.

*Borrelia* a été mise en évidence par biologie moléculaire dans une seule observation, mais le manque de description clinique et l'absence de détails sur la technique de PCR ne permettent pas d'analyser ce résultat. Comme nous l'avons déjà souligné à plusieurs reprises, les résultats obtenus avec la FFM sont à interpréter avec précaution en l'absence de validation de cette technique. Enfin, le faible effectif des études basées sur des analyses sérologiques ne permettait pas d'évaluer la séroprévalence borrélienne dans cette pathologie par rapport à la population générale.

Au total, les données de la littérature concernant l'infiltrat lymphocytaire bénin de Jessner-Kanof sont limitées à une seule étude de biologie moléculaire peu documentée. Il n'y a pas d'arguments dans la littérature pour évoquer le rôle de *Borrelia* dans cette pathologie.

## 9 Urticaire et vascularite urticarienne

L'urticaire est un syndrome cutanéomuqueux caractérisé dans sa forme superficielle par la survenue de papules œdémateuses, prurigineuses, mobiles et fugaces. L'urticaire profonde correspond à une tuméfaction ferme et mal limitée qui s'accompagne d'une tension douloureuse plutôt que d'un prurit. L'urticaire est la traduction d'une augmentation de la perméabilité vasculaire consécutive à une activation mastocytaire. La majorité des urticaires sont sans gravité, de cause non allergique et sont spontanément résolutive. La vascularite urticarienne est un syndrome anatomoclinique caractérisé par la survenue d'une éruption urticarienne associée à une vascularite leucocytoclasique histologique. À l'inverse des lésions d'urticaire commune, les lésions de vascularite urticarienne sont habituellement peu mobiles et peu prurigineuses et elles associent fréquemment une composante purpurique. La vascularite urticarienne peut être idiopathique ou s'associer à des maladies systémiques auto-immunes, à des infections, à des hémopathies ou à certaines expositions médicamenteuses.

### 9.1 Résultats

La revue de la littérature a permis de sélectionner 101 références. Dix-huit articles ont été évalués en texte intégral et six ont finalement été inclus (**Tableau 18**).

#### 9.1.1 Urticaire

Quatre publications concernant l'urticaire ont été identifiées. Buss et coll. ont analysé la sérologie *Borrelia* de 269 patients suivis pour une urticaire chronique : la sérologie était positive pour 3 patients (1,1 %) (147). Il n'y avait pas de groupe contrôle. La séroprévalence borrélienne évaluée par ELISA dans la région allemande où a été réalisée l'étude était estimée

à 9 % entre 2008 et 2011 (148). En dehors de cette étude, les trois autres publications concernaient des cas cliniques d'urticaire aiguë (149,150) ou d'urticaire chronique (151) chez des patients ayant des sérologies *Borrelia* positives. Dans l'étude de Gereige et coll., les lésions d'urticaire aiguë étaient associées à une lésion, non illustrée, décrite comme compatible avec un érythème migrant (150).

### 9.1.2 Vascularite urticarienne

Deux études concernant la vascularite urticarienne ont été identifiées. Il s'agissait de deux cas cliniques de patients atteints d'une vascularite urticarienne qui avaient des sérologies *Borrelia* positives (152,153). Cette association était considérée fortuite dans le cas publié par Estevao et coll. (153).

1er auteur (année, pays) (référence)	Cas	Méthode	Résultats (positifs/total)	Contrôles
<b>Urticaire</b>				
Michael (2019, États-Unis)(151)	1	Sérologie (WB)	1/1	Non
Gereige (2018, États-Unis) (150)	1	Sérologie (WB)	1/1	Non
Buss (2017, Allemagne) (147)	269	Sérologie (WB)	3/269	Non
McFadden (1991, Angleterre) (149)	1	Sérologie (ELISA+WB)	0/1	Non
<b>Vascularite urticarienne</b>				
Estevao (2013, Portugal) (153)	1	Sérologie (WB)	1/1	Non
Olson (1990, États-Unis) (152)	1	Sérologie (IFA)	1/1	Non
<i>ELISA : Enzyme-linked Immunosorbent Assay, WB : Western-Blot, IFA : Immunofluorescence Assay</i>				

**Tableau 18 :** évaluation du rôle de *Borrelia* dans l'urticaire et la vascularite urticarienne

## 9.2 Analyse critique

Le rôle de *Borrelia* dans la survenue de l'urticaire et de la vascularite urticarienne n'a été suggéré que dans un faible nombre d'études basées sur des analyses sérologiques. L'association d'un érythème migrant à une urticaire aiguë a par ailleurs été décrite à une seule reprise. La seule positivité de la sérologie ne permettant pas de conclure au rôle pathogène du

spirochète, il n'y a pas d'arguments dans la littérature en faveur d'une association entre *Borrelia* et ces pathologies.

## 10 Anétodermie

L'anétodermie est une pathologie du tissu élastique caractérisée histologiquement par une perte focale des fibres élastiques dermiques. Les lésions d'anétodermie correspondent cliniquement à des lésions de couleur chair arrondies faisant un peu saillie mais dépressibles à la palpation. On distingue au sein des anétodermies les formes primitives qui surviennent en l'absence de lésion dermatologique préexistante et les formes secondaires qui surviennent sur les sites d'autres pathologies cutanées. Les anétodermies primitives peuvent être associées à des pathologies systémiques, notamment avec le syndrome des anticorps anti-phospholipides (154).

### 10.1 Résultats

La revue de la littérature a permis de sélectionner 21 références. Dix articles ont été évalués en texte intégral et cinq ont finalement été inclus (**Tableau 19**).

1 <sup>er</sup> auteur (année, pays) (référence)	Cas	Technique	Tissu	Type	Cible	Contrôle de spécificité	Résultats (positifs/total)	Efficacité de l'antibiothérapie (molécule)	
Trevisan (2008, Italie) (155)	1	Culture (peau)						1/1 ( <i>B.afzelii</i> )	Rémission (pénicilline G)
		PCR	PF	nichée	<i>ospA</i>	RFLP	1/1 ( <i>B.afzelii</i> )		
Rigot (2015, France) (156)	1	PCR	PP	NR	NR	NR	1/1	Rémission (C3G)	
Hofer (2003, Suisse) (157)	1	PCR	PP	NR	NR	NR	1/1 ( <i>B.afzelii</i> )	Rémission (doxycycline)	
Bauer (2003, Allemagne) (158)	1	PCR	PP	nichée	23S	séquençage	1/1	Rémission (doxycycline)	
Stephansson (1995, Suède) (159)	14	Sérologie (ELISA)						1/14 ( <i>IgM</i> <i>isolée</i> )	NR

*PF : peau fraîche, PP : peau issue d'un bloc de paraffine, ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay, RFLP : analyse du polymorphisme de longueur des fragments de restriction, NR : non renseigné*

**Tableau 19** : évaluation du rôle de *Borrelia* dans l'anétodermie

### 10.1.1 Culture

*Borrelia* a été isolée par culture d'une biopsie cutanée d'anétodermie à une seule reprise par Trevisan et coll. (155). Il s'agissait du cas d'une patiente de 42 ans atteinte par de multiples lésions d'anétodermie non inflammatoires localisées sur le tronc et les membres. Ces lésions apparaissaient depuis plus de 10 ans. La sérologie *Borrelia* était positive. La biopsie cutanée confirmait l'anétodermie et *Borrelia afzelii* était isolée par culture. L'identification d'espèce était réalisée par biologie moléculaire. La patiente était traitée par pénicilline G pendant 14 jours, puis par amoxicilline pendant 21 jours. Aucune nouvelle lésion d'anétodermie n'était observée dans les 6 mois suivant le traitement.

### 10.1.2 Biologie moléculaire

Quatre publications concernaient la recherche de *Borrelia* par biologie moléculaire.

Dans le cas publié par Trevisan et coll. précédemment décrit, la PCR réalisée parallèlement à la culture était positive à *Borrelia afzelii* (155).

Hofer et coll. ont identifié *Borrelia afzelii* à partir d'une biopsie cutanée chez un patient de 45 ans suivi pour des lésions d'anétodermie éruptives non inflammatoires qui évoluaient depuis plusieurs mois sur le tronc et les membres (157). La sérologie *Borrelia* était positive. Le protocole de PCR n'était pas détaillé par les auteurs. Aucune nouvelle lésion n'était observée après traitement par doxycycline pendant 30 jours. Les auteurs rapportaient par ailleurs dans cette publication le cas d'un patient de 35 ans atteint par une ACA typique du membre supérieur gauche qui était associée à des lésions anétodermiques sur le même membre.

Bauer et coll. ont identifié de l'ADN borreléen à partir d'une biopsie cutanée chez un patient de 25 ans qui présentait des lésions d'anétodermie ovalaires localisées sur les faces d'extension des membres supérieurs (158). L'histologie confirmait l'anétodermie et montrait

des signes pouvant faire évoquer une ACA en phase inflammatoire. La sérologie *Borrelia* était positive. *Borrelia* était identifiée à l'aide d'une PCR nichée couplée à un séquençage. Aucune nouvelle lésion n'était observée après traitement par doxycycline pendant 30 jours.

Rigot et coll. ont identifié l'ADN de *Borrelia sensu stricto* à partir d'une lésion cutanée d'une patiente de 64 ans atteinte par de multiples macules décrites comme anétodermiques des membres et du tronc (156). La photographie de la cuisse montrait des lésions érythémateuses circonscrites sur fond d'érythème mal limité compatibles avec une ACA. La sérologie *Borrelia* était positive. L'histologie était décrite comme compatible avec une ACA. Le traitement par ceftriaxone permettait une régression des lésions. L'absence de mention d'une altération des fibres élastiques à l'histologie ne permet cependant pas d'affirmer avec certitude le diagnostic d'anétodermie dans cette observation.

### 10.1.3 Sérologie

Une seule publication concernait des analyses sérologiques. Une sérologie *Borrelia* était réalisée pour 14 patients atteints d'une anétodermie primaire : la sérologie n'était positive que dans 1 cas, uniquement en IgM (159). Il n'y avait pas de groupe contrôle.

## 10.2 Analyse critique

Le rôle pathogène de *Borrelia* dans la survenue de l'anétodermie a été proposé dans des études basées sur des analyses de culture et de biologie moléculaire.

Des lésions anétodermiques ont été décrites en association à des lésions d'ACA. Ces lésions correspondraient à une forme secondaire d'anétodermie se développant en association avec les lésions cutanées borréliennes préexistantes. Par ailleurs, *Borrelia* a été identifiée dans des cas d'anétodermie d'allure primitive caractérisés par l'apparition progressive de multiples lésions non inflammatoires du tronc et des membres. Si l'absence de détails sur le protocole de PCR dans l'étude de Hofer et coll. ne permet pas d'évaluer la vraisemblance du résultat,

l'isolement de *Borrelia afzelii* en culture par Trevisan et coll. est un argument fort en faveur d'une association en raison de la spécificité de la technique. L'hypothèse du rôle pathogène de *Borrelia* dans cette forme d'anétodermie est par ailleurs renforcée par l'efficacité apparente de l'antibiothérapie dans ces deux observations, celle-ci permettant d'interrompre le développement de nouvelles lésions.

Les données qui concernant l'anétodermie sont peu nombreuses, mais elles suggèrent que l'infection par *Borrelia* pourrait être responsable de tableaux d'anétodermie d'allure primitive dans un contexte de phase tardive disséminée de l'infection (association à une ACA, sérologie toujours positive). Des études complémentaires semblent nécessaires pour étayer cette hypothèse, mais la plausibilité de cette association soulève la question de l'indication de la recherche de *Borrelia* et d'un traitement antibiotique chez tout patient atteint d'anétodermie et exposé aux tiques.

## **11 Sclérodermie systémique**

La sclérodermie systémique est une maladie auto-immune systémique rare touchant principalement la femme. Sa physiopathologie n'est pas parfaitement connue et est vraisemblablement plurifactorielle. Elle fait intervenir des facteurs d'auto-immunité, des anomalies vasculaires et un dysfonctionnement fibroblastique qui aboutissent à la formation de la fibrose qui caractérise la pathologie. Les manifestations cutanées ont un intérêt majeur pour le diagnostic de la maladie. Les principaux signes cutanés incluent une sclérose cutanée débutant habituellement aux extrémités, un phénomène de Raynaud, des troubles trophiques digitaux, des télangiectasies, des calcinose dermiques et des troubles pigmentaires. La classification des sclérodermies systémiques distingue deux formes principales selon l'extension de la sclérose cutanée : les formes limitées et diffuses. Le pronostic est plus réservé dans les formes cutanées diffuses où l'atteinte viscérale est précoce tandis que les

formes limitées tendent à évoluer sur plusieurs décennies mais peuvent s'accompagner d'une hypertension artérielle pulmonaire parfois grave.

## 11.1 Résultats

La revue de la littérature a permis d'identifier 68 références. Neuf articles ont été évalués en texte intégral et cinq ont finalement été inclus (**Tableau 20**).

### 11.1.1 Culture

Aucun article concernant la recherche de *Borrelia* par culture dans des lésions de sclérodémie systémique n'a été identifié dans la littérature.

### 11.1.2 Biologie moléculaire

Trois publications concernaient la recherche d'ADN borrelien par biologie moléculaire.

L'ADN de *Borrelia* n'a été identifié qu'à une seule reprise par Wackernagel et coll. (160). Il s'agissait du cas d'une patiente de 61 ans, aux antécédents de piqûres de tiques et de syndrome de Raynaud, qui présentait une sclérose cutanée tronculaire aiguë épargnant les extrémités mais atteignant le visage. Cette sclérose inflammatoire, qui au vu de l'iconographie aurait pu faire discuter des morphées généralisées, était associée outre le phénomène de Raynaud ancien, à des télangiectasies périunguérales, des hémorragies en flammèches sous-unguérales, une hyperkératose cuticulaire et des cicatrices déprimées pulpaire (pitted scars) et à la présence d'anticorps anti-centromères. Il n'y avait pas d'atteinte systémique. La sérologie *Borrelia* était positive et de l'ADN borrelien était identifié à plusieurs reprises dans les urines à l'aide d'une PCR nichée. La spécificité de l'amplification était contrôlée par hybridation (gène *fla*) et l'amplicon obtenu était compatible avec *Borrelia afzelii* ou *Borrelia garinii*. Un traitement par prednisolone pendant 6 semaines n'apportait aucune amélioration, et l'ajout de ceftriaxone 2 g/j pendant 20 jours permettait une rémission rapide des signes inflammatoires et un assouplissement cutané progressif avec retour à l'état cutané antérieur 2 mois plus tard.

En dehors de cette étude, les deux autres publications qui concernaient la recherche d'ADN borrelien par biologie moléculaire étaient négatives (54,161). On notera que l'étude de Mayes et coll. concernait un protocole de PCR «panbactérienne» dont les performances diagnostiques pour identifier *Borrelia* étaient probablement limitées.

### 11.1.3 Sérologie

Deux études concernaient des analyses sérologiques. L'étude de Lefaki et coll. concernait deux patients dont un avait une sérologie positive. Dans l'étude de Chyzheuskaya et coll. qui n'incluait pas de groupe contrôle, les sérologies étaient positives pour 9 des 24 patients (60,162).

1 <sup>er</sup> auteur (année, pays) (référence)	Cas	Technique	Type	Tissu	Cible	Contrôle de spécificité	Contrôle d'amplification	Résultats (positifs/total)	
								Patients	Contrôles
Dillon (1995, États-Unis) (54)	4	PCR	nichée	PP	fla	hybridation	Oui	0/4	(+) 1/1
Wackernagel (2005, Autriche) (160)	1	PCR	nichée	urine	NR	hybridation	NR	1/1 ( <i>B. afzelii</i> ou <i>B. garinii</i> )	Non
Mayes (2009, États-Unis) (161)	18	PCR	standard	PF	16S*	NR	NR	0/18	0/26
Lefaki (1993, Grèce) (60)	2	Sérologie (IFA)						1/2	(-) 0/57
Chyzheuskaya (2014, Serbie) (162)	24	Sérologie (ELISA)						9/24	Non

*PF* : peau fraîche, *PP* : peau issue d'un bloc de paraffine, *ELISA* : Enzyme-linked Immunosorbent Assay, *IFA* : Immunofluorescence Assay, (+)/(-) : contrôles positifs/négatifs, NR ; non renseigné

**Tableau 20** : évaluation du rôle de *Borrelia* dans la sclérodermie systémique

## 11.2 Analyse critique

Le rôle de *Borrelia* dans la pathogénie de la sclérodermie systémique a été suggéré dans un faible nombre d'études sur des arguments moléculaires et sérologiques. *Borrelia* n'a en revanche jamais été identifiée par culture dans cette pathologie.

La possibilité de l'implication de *Borrelia* repose avant tout sur l'identification à une seule reprise par PCR nichée de l'ADN de la bactérie dans les urines dans une observation pouvant correspondre à une poussée de sclérose inflammatoire tronculaire et faciale chez une patiente avec des arguments en faveur d'une connectivite indifférenciée sous-jacente. La présence

d'ADN borrélien ayant déjà été observée chez des patients sains séropositifs pour *Borrelia* (98), la signification de la présence d'ADN borrélien dans cette observation est incertaine.

Les deux études sérologiques disponibles ne permettaient pas d'évaluer le rôle de *Borrelia* dans cette pathologie en raison de leur faible effectif et de l'absence de groupe contrôle.

Au total, si l'observation de Wackernagel et coll. est intéressante, nous considérons qu'il n'y a pas d'arguments dans la littérature pour évoquer un rôle de *Borrelia* dans la pathogénie de la sclérodermie systémique.

## 12 Panniculite

Le terme panniculite (ou hypodermite) désigne une inflammation hypodermique dont la lésion élémentaire est une plaque ou un nodule à extension profonde. La classification des panniculites distingue les panniculites septales et les panniculites lobulaires selon que l'inflammation prédomine dans les septums inter-adipocytaires ou dans les lobules adipeux. Les panniculites septales sont subdivisées selon la présence ou non d'une atteinte vasculaire et les panniculites lobulaires selon la nature cellulaire prédominante de l'infiltrat inflammatoire. L'érythème noueux, principale cause de panniculite septale, est la seule panniculite qui ne requiert pas de biopsie dans sa forme typique. Dans les autres situations, la réalisation d'une biopsie cutanée profonde est indispensable à l'enquête étiologique afin de préciser la topographie de l'infiltrat inflammatoire et le type cellulaire prédominant. Les causes de panniculites sont nombreuses, qu'elles soient infectieuses, inflammatoires, tumorales ou médicamenteuses.

### 12.1 Résultats

La revue de la littérature a permis d'identifier 87 références. Quatorze articles ont été évalués en texte intégral et quatre ont finalement été inclus (**Tableau 21**). Six articles ont dû être exclus en raison de la langue.

### 12.1.1 Culture

L'identification de *Borrelia* par culture d'une biopsie cutanée de panniculite a été rapportée dans une seule publication (163). Il s'agissait du cas d'une patiente finlandaise de 39 ans suivie pour des poussées récidivantes de nodules profonds du tronc et des membres survenant en contexte fébrile. Les lésions persistaient 6 semaines avant de disparaître en laissant parfois une discrète dépression. Quatre poussées étaient observées avec un intervalle libre de 4 à 6 mois. La patiente développait une paralysie faciale au cours de la 4<sup>e</sup> poussée. Aucune photographie clinique n'était présentée. La biopsie cutanée montrait une panniculite lobulaire composée principalement de lymphocytes et de polynucléaires neutrophiles. Les auteurs concluaient à une panniculite nodulaire fébrile récidivante (maladie de Weber-Christian). Les sérologies *Borrelia* réalisées au cours des différentes poussées étaient positives uniquement en IgM. La culture de la biopsie cutanée lors de la deuxième poussée permettait d'isoler *Borrelia* après 3 semaines d'incubation. Les spirochètes cultivés étaient analysés par immunofluorescence indirecte (anticorps polyclonal) et par biologie moléculaire (PCR ciblant *fla* et *16S*). *Borrelia* était à nouveau identifiée par culture lors de la quatrième poussée à partir d'un prélèvement sanguin dès le premier jour d'incubation. De multiples traitements antibiotiques étaient prescrits lors des poussées (ceftriaxone, pénicilline ou doxycycline) avec une efficacité partielle sur la fièvre et les lésions cutanées.

### 12.1.2 Biologie moléculaire

*Borrelia* a été identifiée par biologie moléculaire à une seule reprise par Kempf et coll. (164). Il s'agissait du cas d'un patient de 56 ans atteint par une infiltration sous-cutanée latérothoracique droite et par un érythème du bras droit. Les renseignements cliniques étaient limités à cette brève description et il n'y avait pas de photographie. La biopsie de la lésion thoracique montrait une panniculite lobulaire à prédominance lymphocytaire sans vascularite. Quelques atypies nucléo-cytologiques étaient observées parmi les lymphocytes qui étaient en

majorité de phénotype T à prédominance CD8<sup>+</sup>. La PCR nichée à la recherche de *Borrelia* réalisée sur ce prélèvement était positive. Le protocole de PCR n'était pas détaillé par les auteurs. La lésion régressait après traitement par doxycycline pendant 3 semaines.

### 12.1.3 Sérologie

Dittmer et coll. ont publié le cas d'une patiente de 48 ans atteinte par une lésion érythémateuse avec éclaircissement central sur la face latérale de la cuisse droite apparue dans un contexte fébrile (165), très évocatrice d'un érythème migrant borrélien. Malgré un traitement par quinolone, plusieurs lésions ovalaires apparaissaient sur le reste du corps, dont la description évoque des érythèmes migrants multiples. Une infiltration profonde était palpée au centre de la première lésion. La biopsie cutanée de cette lésion infiltrée montrait la présence d'un infiltrat lymphoplasmocytaire dermique périvasculaire ainsi qu'une panniculite lobulaire focale composée en majorité de lymphocytes et de polynucléaires neutrophiles. La sérologie *Borrelia* était positive en IgM. Les lésions régressaient après traitement par doxycycline pendant 4 semaines.

Garcia et coll. ont décrit le cas d'un patient de 32 ans atteint par un érythème noueux chez qui la sérologie *Borrelia* était positive en IgM (166). Un traitement par érythromycine pendant 7 jours était inefficace.

1 <sup>er</sup> auteur (année, pays) (référence)	Cas	Type	Technique	Tissu	Type	Cible	Contrôle de spécificité	Résultats (positifs/total)	Efficacité des antibiotiques (molécule)	
Viljanen (1992, Finlande) (163)	1	Lobulaire	Culture (peau et sang)						1/1	Incertaine (doxycycline, C3G, pénicilline)
Kempf (2013, Suisse) (164)	1	Lobulaire	PCR	peau	nichée	NR	NR	1/1	Rémission (doxycycline)	
Dittmer (2018, États-Unis) (165)	1	Lobulaire	Sérologie (NR)						1/1 (IgM isolées)	Rémission (C3G)
Garcia (1995, Espagne) (166)	1	Septale	Sérologie (IFA)						1/1 (IgM isolées)	Pas d'amélioration (tétracycline)

*IFA* : Immunofluorescence Assay ; *NR* ; non renseigné

**Tableau 21** : évaluation du rôle de *Borrelia* dans les panniculites

## 12.2 Analyse critique

Le rôle de *Borrelia* dans la survenue de lésion de panniculite a été suggéré dans des cas de panniculites lobulaires. *Borrelia* n'a en revanche jamais été identifiée par une méthode de diagnostic direct dans un cas de panniculite septale. On notera que l'exclusion de six articles en raison de la langue affaiblit le caractère systématique de notre revue des panniculites (biais de langue).

L'isolement par culture concernait un cas de panniculite lobulaire neutrophilique récidivante. De façon surprenante, les cultures étaient positives malgré la prescription systématique d'une antibiothérapie anti-borrélienne lors de chaque poussée, questionnant l'observance du traitement. L'isolement de *Borrelia* dès le premier jour après la mise en culture est d'autant plus inhabituel au regard de la cinétique de croissance lente de la bactérie. Si la culture est l'examen de référence pour affirmer la présence de *Borrelia* dans un échantillon, la négativité de la sérologie et la non-efficacité des antibiotiques ne sont pas en faveur d'une manifestation cutanée tardive d'une borréliose active. Chez cette patiente, l'apparition d'une paralysie faciale périphérique au cours de l'évolution de ses lésions rendait cependant possible le diagnostic de borréliose précoce disséminée.

L'identification par biologie moléculaire concernait un cas de panniculite lobulaire lymphocytaire « pseudo-lymphomateuse ». Le protocole de PCR n'était pas détaillé, mais la guérison rapide après traitement par doxycycline suggère qu'il pouvait s'agir d'une lésion spécifique borrélienne. L'absence de renseignement clinique ne permet cependant pas d'analyser précisément le diagnostic. L'association d'une lésion érythémateuse du bras suivie d'un nodule thoracique pourrait suggérer une borréliose en phase disséminée précoce sous la forme d'une forme inhabituellement profonde de lymphocytome borrélien (pseudolymphome de siège hypodermique). On notera enfin que la survenue d'une lésion de panniculite lobulaire

lymphocytaire au centre d'un érythème migrant a été décrite dans une observation convaincante de borréliose de Lyme précoce disséminée (érythème migrant multiple) (165).

Les données qui concernent les panniculites illustrent donc des présentations cliniques hétérogènes. L'identification de *Borrelia* dans une panniculite lobulaire neutrophilique récidivante pourrait suggérer son rôle dans la survenue de cette pathologie, mais le caractère isolé de cette observation ne permet pas de conclure formellement en ce sens. Il semble en revanche que l'hypoderme puisse rarement être le siège d'une inflammation lymphocytaire au cours de tableaux de borréliose de Lyme précoce, au centre d'un érythème migrant ou dans le cadre d'un lymphocytome borrélien.

### **13 Érythème polymorphe**

L'érythème polymorphe est une réaction d'hypersensibilité à médiation immunitaire caractérisée cliniquement par l'apparition de lésions cutanées en cocarde. La cocarde est un élément arrondi composé de trois cercles concentriques à bordures bien définies qui peut associer des éléments érythémateux, purpuriques, papuleux, vésiculeux ou bulleux. Les lésions atteignent principalement les extrémités et le visage. Une atteinte muqueuse vésiculo-bulleuse ou érosive parfois sévère peut être associée. L'histologie n'est pas spécifique et montre des altérations épidermiques (spongiose, nécroses kératinocytaires, bulles intra- ou sous-épidermiques) qui s'associent à un œdème dermique et à un infiltrat lymphohistiocytaire périvasculaire. L'érythème polymorphe peut être induit par des agents variés, le plus fréquent étant le virus *HSV*. D'autres maladies infectieuses comme l'infection à *Mycoplasma pneumoniae* ou certains médicaments comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou les sulfamides sont associés à cette dermatose.

### 13.1 Résultats

La revue de la littérature a permis de sélectionner 19 références. Dix-huit articles ont été évalués en texte intégral et trois ont finalement été inclus. Les trois articles identifiés correspondaient à des cas cliniques dans lesquels l'association avec *Borrelia* était évoquée sur des arguments sérologiques (**Tableau 22**).

Schuttelaar et coll. ont publié le cas d'un patient de 50 ans, aux antécédents de piqûre de tiques, ayant vu apparaître de multiples macules érythémateuses annulaires diffuses, sans cocarde ni atteinte muqueuse (167). La sérologie *Borrelia* était positive. La biopsie cutanée montrait un infiltrat lymphocytaire périvasculaire sans altération épidermique. Le traitement par doxycycline pendant 4 semaines permettait une régression rapide des lésions. L'observation de l'iconographie de cette publication suggère qu'il s'agit d'un mauvais diagnostic, l'ensemble du tableau étant en fait caractéristique d'un érythème migrant multiple plutôt que d'un érythème polymorphe.

Harwell et Fischer ont publié un cas d'un enfant de 12 ans atteint par des lésions cutanées érythémateuses de 1,5 à 6 cm du tronc et des membres décrites comme non palpables, irrégulières et parfois « en cible », à centre parfois ecchymotique, associées à des arthralgies de plusieurs grandes articulations (168). La sérologie *Borrelia* était positive. Les lésions régresaient après traitement par doxycycline pendant 3 semaines. Là encore, malgré l'absence d'iconographie, la description paraît évocatrice d'un érythème migrant multiple sans argument en faveur d'un érythème polymorphe.

Lesire et coll. ont publié le cas d'un patient de 42 ans ayant développé, après une piqûre de tique, une lésion érythémateuse de la cheville extensive et spontanément résolutive. Un exanthème fébrile fait de lésions maculo-papuleuses à centre parfois vésiculeux apparaissait secondairement touchant de façon symétrique les membres avec notamment une atteinte acrale palmaire (169). Il n'y avait pas de cocarde ni d'atteinte muqueuse.

L'histologie montrait un œdème dermique et un infiltrat lympho-histiocytaire périvasculaire. La sérologie *Borrelia* était positive. Les lésions régressaient rapidement sous traitement par amoxicilline pendant 3 semaines.

1 <sup>er</sup> auteur (année, pays) (référence)	Cas	Méthode	Résultat (positifs/total)	Efficacité de l'antibiothérapie (molécule)
Lesire (2000, France) (169)	1	Sérologie (IFA/ELISA)	1/1	Rémission (doxycycline)
Harwell (2000, États-Unis) (168)	1	Sérologie (WB)	1/1	Rémission (doxycycline)
Schuttelaar (1997, Pays-Bas) (167)	1	Sérologie (IFA)	1/1	Rémission (doxycycline)

*ELISA : Enzyme-linked Immunosorbent Assay ; WB : Western-Blot ; IFA : Immunofluorescence Assay*

**Tableau 22** : évaluation du rôle de *Borrelia* dans l'érythème polymorphe

### 13.2 Analyse critique

Le rôle de *Borrelia* dans la survenue de l'érythème polymorphe a été suggéré par trois observations sur des arguments sérologiques. Dans deux de ces observations, le diagnostic d'érythème polymorphe semble avoir été porté à tort par des auteurs n'ayant pas reconnu un érythème migrant multiple borrélien. La troisième observation d'un tableau de possible érythème polymorphe mineur survenant immédiatement après un érythème migrant solitaire non traité ne permet de tirer aucune conclusion, une association fortuite étant possible.

## 14 Acrodermatite papuleuse infantile

L'acrodermatite papuleuse infantile ou syndrome de Gianotti-Crosti est une éruption cutanée bénigne de l'enfant jeune appartenant au spectre des éruptions paravirales, à savoir un tableau clinique stéréotypé reconnaissable pouvant être déclenché par l'exposition à différents agents infectieux. Les lésions typiques sont des papules érythémateuses planes monomorphes, parfois vésiculeuses, qui sont distribuées de manière symétrique sur les fesses, les faces d'extension des membres et le visage en épargnant habituellement le tronc. Les lésions persistent plusieurs semaines avant de disparaître spontanément. L'acrodermatite papuleuse

infantile a initialement été décrite en association avec le virus de l'hépatite B, mais de multiples agents infectieux, principalement viraux, ont depuis été rendus responsables.

### 14.1 Résultats

La revue de la littérature a permis de sélectionner neuf références. Cinq articles ont été évalués en texte intégral et deux articles ont finalement été inclus. Les deux articles identifiés correspondaient à des cas cliniques dans lesquels l'association avec *Borrelia* était évoquée sur des arguments sérologiques (**Tableau 23**).

Kennedy et coll. ont publié le cas d'un patient de 7 ans ayant vu apparaître dans un contexte fébrile des lésions papuleuses des extrémités et des fesses épargnant le tronc faisant évoquer le diagnostic d'acrodermatite papuleuse infantile (170). La sérologie *Borrelia* était positive uniquement en IgM. Un traitement par doxycycline était prescrit et les lésions régresaient après plusieurs semaines.

Baladari et coll. ont publié deux observations de patients âgés de 15 et de 18 mois aux antécédents de piqûres de tiques ayant développé des tableaux compatibles avec des acrodermatites papuleuses infantiles (171). La sérologie *Borrelia* était positive dans les deux cas. L'un des deux patients était traité par josamycine pendant 14 jours et les lésions disparaissaient en 3 semaines. Les lésions disparaissaient spontanément en 6 semaines chez le deuxième patient.

1 <sup>er</sup> auteur (année, pays) (référence)	Cas	Méthode	Résultats	Efficacité de l'antibiothérapie (molécule)
Kennedy (2009, États-Unis) (170)	1	Sérologie (WB)	1/1 (IgM isolée)	Rémission (doxycycline)
Baladari (1996, Italie) (171)	2	Sérologie (ELISA+WB)	2/2	Rémission (josamycine)

*WB : Western-Blot ; ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*

**Tableau 23** : évaluation du rôle de *Borrelia* dans l'acrodermatite papuleuse infantile

## 14.2 Analyse critique

Une association entre l'acrodermatite papuleuse infantile et l'infection par *Borrelia* a été suggérée dans trois cas cliniques uniquement sur la base d'arguments sérologiques. La régression spontanée habituelle de cette éruption ne permet pas de conclure quant à l'efficacité des antibiotiques prescrits par les auteurs. Le caractère réactionnel non spécifique de cette dermatose à un agent infectieux pourrait être compatible avec le rôle de *Borrelia*, mais les données issues de la littérature sont insuffisantes pour conclure à une association en l'absence de preuve d'une infection par *Borrelia* chez ces enfants.

## 15 Xanthogranulome nécrobiotique

Le xanthogranulome nécrobiotique est une histiocytose rare d'évolution chronique. Les lésions cutanées sont des papules ou des nodules de coloration variable qui évoluent en plaques infiltrées bien délimitées. Le centre des lésions peut évoluer vers une atrophie ou une ulcération. Les lésions peuvent être localisées sur le tronc ou les extrémités, mais l'atteinte de la région périorbitaire est la plus fréquente et la plus caractéristique. Une gammopathie monoclonale est identifiée chez la majorité des patients, le plus souvent de type IgG kappa. D'autres pathologies hématologiques ont été décrites en association avec le xanthogranulome nécrobiotique comme des lymphomes non hodgkiniens ou des leucémies lymphocytaires chroniques (172).

### 15.1 Résultats

La revue systématique de la littérature a permis de sélectionner quatre références qui ont toutes été évaluées en texte intégral. Deux articles ont finalement été inclus (**Tableau 24**).

Sept biopsies cutanées de xanthogranulomes nécrobiotiques ont été analysées à l'aide de la technique de FFM par l'équipe en ayant fait la description princeps (173). Des spirochètes

étaient identifiés dans six biopsies tandis que les PCR réalisées pour deux de ces biopsies étaient négatives. Aucune donnée sérologique n'était disponible dans cette étude.

Štork et coll. ont publié le cas d'un patient de 60 ans atteint d'un xanthogranulome nécrobiotique qui avait une sérologie *Borrelia* positive (174). Un traitement par doxycycline avait été prescrit pendant 3 semaines sans efficacité. Pour les auteurs, la positivité de cette sérologie était sans lien avec le xanthogranulome nécrobiotique.

1 <sup>er</sup> auteur (année, pays) (référence)	Cas	Technique	Résultats (positifs/total)		Efficacité de l'antibiothérapie (molécule)
			Patients	Contrôles	
Zegler (2007, Autriche) (174)	7	FFM	6/7	(+) 5/5 (-) 0/5	NR
		PCR (peau ; NR)	0/2	(+) 4/5 (-) 0/5	
Stork (2000, Tchéquie) (173)	1	Sérologie (ELISA)	1/1		Pas d'amélioration (doxycycline)

*WB : Western-Blot ; ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, (+)/(-) : contrôles positifs/négatifs, NR : non renseigné*

**Tableau 24 :** évaluation du rôle de *Borrelia* dans le xanthogranulome nécrobiotique

## 15.2 Analyse critique

Le rôle de *Borrelia* dans la pathogénie du xanthogranulome nécrobiotique n'a été suggéré que dans une seule étude basée sur la technique de FFM. Cette étude souligne à nouveau la discordance entre les résultats de la FFM et de la biologie moléculaire. En l'absence de validation de cette technique, nous considérons qu'il n'y a pas d'arguments en faveur du rôle de *Borrelia* dans la survenue du xanthogranulome nécrobiotique.

## 16 Prurigo pigmentosa

Le prurigo pigmentosa est une dermatose inflammatoire lichénoïde rare principalement décrite en Asie. Cette dermatose qui évolue par poussées est caractérisée par la survenue de multiples papulo-vésicules prurigineuses qui laissent en régressant une pigmentation d'aspect réticulé. Les lésions se localisent principalement sur le tronc. D'étiologie inconnue, le prurigo pigmentosa a été décrit dans des contextes d'anorexie, de régime strict, de diabète de type 1

ou de grossesses compliquées de vomissements. Ces associations font suggérer le rôle de la cétose dans le développement de cette pathologie (175).

## 16.1 Résultats

La revue de la littérature a permis de sélectionner 12 références. Un seul article a été lu en texte intégral et celui-ci a été inclus (**Tableau 25**).

La seule étude identifiée concernait l'analyse par culture de 14 biopsies cutanées de lésions diagnostiquées comme prurigo pigmentosa chez des patients taïwanais (176). La culture était positive à partir de trois biopsies. L'identification d'espèce était réalisée par amplification du segment intergénique 5S-23S puis par séquençage. *Borrelia garinii* était isolée dans deux biopsies et *Borrelia afzelii* dans la troisième. Les sérologies *Borrelia* étaient positives chez ces trois patients dont les lésions évoluaient depuis 3 mois à 4 ans. Les auteurs ne donnaient pas de description clinique particulière pour ces trois cas. Aucune information thérapeutique n'était disponible. Il n'y avait pas d'examen histopathologique venant à l'appui du diagnostic de prurigo pigmentosa et la seule photographie clinique était peu informative (lésions de grattage profuses avec multiples stries, pigmentation quasiment inapparente).

1 <sup>er</sup> auteur (année, pays) (référence)	Cas	Technique	Résultats (positifs/total)	Efficacité des antibiotiques (molécule)
Chao (2013, Taiwan) (176)	14	Culture (peau)	3/14 : <i>B. garinii</i> ou <i>B. afzelii</i>	Non renseigné

**Tableau 25** : évaluation du rôle de *Borrelia* dans le prurigo pigmentosa

## 16.2 Analyse critique

Le rôle de *Borrelia* dans la survenue du prurigo pigmentosa a été suggéré dans une seule étude basée sur des analyses de culture. L'identification du *Borrelia* par culture dans 3 des 14 biopsies cutanées de lésions étiquetées prurigo pigmentosa peut sembler un argument fort en faveur de son rôle dans la physiopathologie de cette pathologie rare. Nous émettons cependant un doute sur la pertinence du diagnostic clinique de prurigo pigmentosa dans cette

publication d'après les données à notre disposition (absence de documentation histologique, unique photographie clinique peu convaincante). Il n'apparaît donc pas possible à ce jour de conclure à une association en l'absence de validation de ces données par d'autres études.

## 17 Cutis laxa acquise

La cutis laxa est une pathologie rare caractérisée cliniquement par un relâchement du revêtement cutané qui devient inélastique. Elle est la traduction d'une altération des fibres élastiques qui deviennent fines et fragmentées. Le pronostic de cette pathologie est principalement déterminé par l'existence d'une élastolyse viscérale, notamment au niveau pulmonaire. La cutis laxa acquise peut être congénitale ou acquise. Les formes congénitales sont transmises de façon autosomique dominante, récessive ou liée à l'X. Les formes acquises peuvent être localisées ou généralisées et peuvent être associées à de multiples causes qu'elles soient néoplasiques, auto-immunes, inflammatoires ou médicamenteuses (177).

### 17.1 Résultats

La revue de la littérature a permis d'identifier six références. Un seul article a été lu en texte intégral et celui-ci a été inclus (**Tableau 26**).

La seule publication identifiée correspondait à un cas clinique (178). Il s'agissait du cas d'un patient turc de 44 ans atteint par un affaissement cutané diffus touchant principalement les joues, le cou et les régions axillaires. Cet affaissement cutané qui évoluait depuis 3 ans apparaissait dans les suites de lésions d'allure urticarienne. La biopsie cutanée en zone affaissée montrait une fragmentation des fibres élastiques. La biopsie d'une lésion urticarienne montrait une atrophie épidermique, un infiltrat lymphohistiocytaire périvasculaire ainsi qu'une altération des fibres élastiques. La sérologie *Borrelia* était positive. De l'ADN borrélien était mis en évidence à partir de la biopsie d'une lésion urticarienne à l'aide d'une PCR nichée ciblant *fla*, sans contrôle supplémentaire de spécificité post-amplification. Des

contrôles internes étaient inclus dans le protocole. L'antibiothérapie par tétracycline pendant 4 semaines était sans efficacité sur les lésions urticariennes.

1 <sup>er</sup> auteur (année, pays) (référence)	Cas	Technique	Tissu	Type	Cible	Contrôle de spécificité	Résultats (positifs/total)	Efficacité des antibiotiques (molécule)
Ozkan (1999, Turquie) (178)	1	PCR	peau	nichée	<i>fla</i>	<i>aucun</i>	1/1	Pas d'amélioration (tétracycline)

**Tableau 26** : évaluation du rôle de *Borrelia* dans la cutis laxa acquise

## 17.2 Analyse critique

Le rôle pathogène de *Borrelia* dans la survenue de la cutis laxa acquise n'a été suggéré que dans une seule étude par biologie moléculaire. De l'ADN borrélien était identifié à partir d'une biopsie cutanée à l'aide d'une PCR nichée sans évaluation supplémentaire de l'amplicon. Si la PCR nichée est un argument en faveur de la spécificité de l'amplicon, le risque de faux positif par contamination ne peut formellement être exclu. Le résultat de cette étude isolée ne constitue pas un argument suffisant pour suggérer le rôle de *Borrelia* dans la pathogénie de la cutis laxa acquise.

## 18 Hyperkératose lenticulaire persistante

L'hyperkératose lenticulaire persistante ou maladie de Flegel est une génodermatose rare de transmission autosomique dominante qui apparaît tardivement à partir de la troisième ou quatrième décennie. Les lésions sont des petites papules kératosiques arrondies, de couleur rouge brun, qui touchent principalement le dos des pieds et le tiers inférieur des jambes. L'hyperkératose est difficile à détacher et le curetage entraîne un saignement. L'histologie montre une hyperkératose qui contraste avec un épiderme atrophique ainsi qu'un infiltrat inflammatoire dermique lichénoïde.

### 18.1 Résultats

La revue de la littérature a permis d'identifier un seul article qui a été inclus (**Tableau 27**).

La seule publication identifiée correspondait à un cas clinique (179). Il s'agissait du cas d'une patiente de 61 ans atteinte par une dermatose papuleuse des quatre membres traitée depuis plusieurs années comme un psoriasis. Devant l'absence d'amélioration malgré les traitements par photothérapie puis par méthotrexate, une biopsie cutanée était réalisée et faisait conclure les auteurs à une hyperkératose lenticulaire persistante. La sérologie *Borrelia* était négative. Une biopsie cutanée et un échantillon sanguin étaient mis en culture. Une PCR était réalisée à partir de l'ADN extrait du milieu de culture dans lequel aucun spirochète n'était identifié macroscopiquement. L'amplification concernait de multiples cibles génomiques ou plasmidiques (*fla*, *ospC*, *clpX*, *nifS*, *pepX*, et *uvrA*) et l'identification d'espèce était réalisée par séquençage. *Borrelia burgdorferi sensu stricto* et *Borrelia afzelii* étaient identifiées dans les deux tissus. Le traitement par doxycycline pendant 30 jours était inefficace.

1 <sup>er</sup> auteur (année, pays) (référence)	Cas	Technique	Tissu	Type	Cible	Contrôle de spécificité	Résultats (positifs/total)	Efficacité de l'antibiothérapie (molécule)
Schwarzova (2016, Tchéquie) (179)	1	Culture/PCR	peau	standard	<i>divers</i> *	séquençage	1/1	Pas d'amélioration (doxycycline)
* <i>divers</i> : <i>fla</i> , <i>ospC</i> , <i>clpX</i> , <i>nifS</i> , <i>pepX</i> , et <i>uvrA</i>								

**Tableau 27** : évaluation du rôle de *Borrelia* dans l'hyperkératose lenticulaire persistante

## 18.2 Analyse critique

Le rôle de *Borrelia* dans la survenue de l'hyperkératose lenticulaire persistante n'a été suggéré que dans une seule publication. La description clinique et les iconographies présentées par les auteurs ne semblaient néanmoins pas évocatrices de ce diagnostic : atteinte des membres supérieurs, confluence des lésions en plaques sur les membres, absence de caractère folliculaire des lésions. L'histologie montrait une hyperkératose et une parakératose focale sans atrophie épidermique ainsi qu'un discret infiltrat inflammatoire dermique périvasculaire non lichénien.

Au total, il ne nous semble y avoir aucun argument convaincant en faveur du rôle de *Borrelia* dans la pathogénie de l'hyperkératose lenticulaire persistante.

## 19 Nécrobiose lipoïdique

La nécrobiose lipoïdique est une dermatose inflammatoire chronique qui touche principalement l'adulte avec une prédominance féminine. Les lésions sont des papules de couleur jaune orangé qui confluent en plaques scléroatrophiques à délimitation nette. La localisation pré-tibiale est la plus caractéristique. L'histologie montre un infiltrat granulomateux palissadique étagé sur toute la hauteur du derme. Cet infiltrat est composé d'histiocytes, de lymphocytes, de plasmocytes et de cellules géantes multinucléées. Des foyers de nécrobiose du collagène sont observés entre les granulomes histiocytaires. La physiopathologie de la nécrobiose lipoïdique n'est pas élucidée. L'association de la nécrobiose lipoïdique avec le diabète de type 1 ou 2 est clairement établie (180).

### 19.1 Résultats

La revue de la littérature a permis de sélectionner 12 références. Trois articles ont été lus en texte intégral et un seul article a finalement été inclus (**Tableau 28**).

La seule publication identifiée concernait l'analyse de 56 biopsies cutanées de nécrobioses lipoïdiques avec la technique de FFM par l'équipe en ayant fait la description princeps (181). Des spirochètes étaient détectés dans 42 biopsies (75 %). Les PCR réalisées parallèlement pour sept de ces biopsies étaient négatives. Aucune donnée sérologique n'était disponible.

1 <sup>er</sup> auteur (année, pays) (référence)	Cas	Technique	Tissu	Type	Cible	Contrôle de spécificité	Résultats (positifs/total)	
							Patients	Contrôles
Eisendele (2008, Autriche) (181)	56	PCR	peau	nichée	23S	non	0/7	(-) 0/24 ; (+) 15/33
		FFM					42/56	(-) 0/44 ; (+) 30/33

(-)/(+) : contrôles positifs/négatifs

**Tableau 28** : évaluation du rôle de *Borrelia* dans la nécrobiose lipoïdique

## 19.2 Analyse critique

Le rôle de *Borrelia* dans la pathogénie de la nécrobiose lipoïdique n'a été suggéré que dans une seule étude basée sur des analyses de FFM. Cette étude souligne à nouveau la discordance entre les résultats de la FFM et de la biologie moléculaire. En l'absence de validation de cette technique, nous considérons qu'il n'y a pas d'arguments pour établir un lien entre l'infection par *Borrelia* et la nécrobiose lipoïdique.

## 20 Pityriasis rosé de Gibert

Le pityriasis rosé de Gibert, prototype d'une éruption paravirale, est une dermatose bénigne qui survient principalement chez l'enfant et l'adulte jeune. Après des prodromes inconstants, l'éruption débute par une lésion érythémateuse bien limitée qui s'accroît de manière centrifuge. La bordure est rosée et le centre clair, et les deux zones sont séparées par une fine collerette desquamative adhérente par la périphérie. Après un intervalle de quelques jours, des lésions secondaires apparaissent par vagues successives. Ces lésions, qui prennent l'aspect du médaillon initial ou correspondent à des maculo-papules rosées peu spécifiques, adoptent une topographie selon les lignes de tension de la peau donnant un aspect en « arbre de Noël ». L'éruption disparaît spontanément en quelques semaines. Les principales données de la littérature suggèrent que cette éruption serait secondaire à une réactivation des virus *HHV-6* ou *HHV-7* (182), mais des associations à d'autres agents infectieux comme les virus *HHV-8* ou *HINI* ou plus récemment avec le *SARS-CoV-2* ont été décrites (183).

### 20.1 Résultats

La revue de la littérature a permis de sélectionner 30 références. Cinq articles ont été lus en texte intégral et un seul a finalement été inclus (**Tableau 29**).

La seule publication identifiée correspondait à un cas clinique (184). Il s'agissait du cas d'un patient de 20 ans atteint par une macule érythémateuse annulaire d'évolution centrifuge

localisée sur l'épaule. Cette lésion était apparue une semaine après une piqûre de tique. De petites lésions annulaires apparaissaient secondairement sur le tronc avec une disposition évocatrice de pityriasis rosé de Gibert. La sérologie *Borrelia* était positive en IgM. *Borrelia afzelii* était identifiée par biologie moléculaire à partir de la biopsie de la lésion principale. Les lésions disparaissaient après traitement par doxycycline pendant 20 jours. Les auteurs concluaient à un érythème migrant associé à un pityriasis rosé de Gibert.

1 <sup>er</sup> auteur (année, pays) (référence)	Cas	Méthode	Résultats (positifs/total)	Efficacité de l'antibiothérapie (molécule)
Stinco (2009, Italie) (184)	1	PCR (peau ; sans précision)	1/1	Rémission (doxycycline)

**Tableau 29** : évaluation du rôle de *Borrelia* dans le pityriasis rosé de Gibert

## 20.2 Analyse critique

Le rôle causal de *Borrelia* dans le pityriasis rosé de Gibert n'a été suggéré que dans un seul cas clinique. La survenue de multiples lésions annulaires de petite taille à distance d'une lésion initiale compatible cliniquement avec un érythème migrant oriente vraisemblablement vers le diagnostic d'érythème migrant multiple plutôt que celui de pityriasis rosé de Gibert. La guérison spontanée habituelle de la dermatose ne permet pas de conclure à l'efficacité de l'antibiothérapie. La disposition en « arbre de Noël » a d'ailleurs déjà été décrite dans l'érythème migrant multiple (185). Il n'y a pas d'arguments sur cette seule observation pour associer *Borrelia* au pityriasis rosé de Gibert.

## 21 Phénomène de Raynaud

Le phénomène de Raynaud est un trouble vasomoteur ischémique paroxystique fréquent. Il est déclenché par le froid, l'émotion ou l'humidité. La crise se déroule habituellement en trois phases. La première phase syncopale commence par une pâleur brutale des doigts qui deviennent froids et insensibles. Cette phase est suivie par une phase asphyxique caractérisée par une cyanose douloureuse puis par une phase d'hyperhémie réactionnelle. Il est d'usage de distinguer le phénomène de Raynaud primaire idiopathique, appelé maladie de Raynaud, du

phénomène de Raynaud secondaire qui peut être le signe d'une affection locale ou générale, notamment d'une connectivite.

### 21.1 Résultats et analyse critique

La revue de la littérature a permis d'identifier 25 références. Deux articles ont été évalués en texte intégral et un article a finalement été inclus (**Tableau 30**). Les articles qui concernaient un phénomène de Raynaud s'intégrant dans une pathologie générale connue, notamment au cours de la sclérodermie systémique, ont été inclus dans les chapitres correspondants.

La seule publication identifiée correspondait à un cas clinique (186). Il s'agissait du cas d'une patiente de 38 ans atteinte par un phénomène de Raynaud récent compliqué de troubles trophiques digitaux. Le bilan biologique était décrit comme normal et la sérologie *Borrelia* était positive. La patiente était traitée par doxycycline pendant 8 semaines. Une cicatrisation progressive des ulcères digitaux était observée après introduction du traitement.

Le rôle de *Borrelia* dans la survenue d'un phénomène de Raynaud isolé n'a donc été suggéré que dans une seule publication basée sur une analyse sérologique. La seule positivité d'une sérologie ne permet pas de conclure au rôle pathogène de *Borrelia* et l'effet bénéfique du traitement par cycline sur la cicatrisation des ulcérations digitales pourrait s'expliquer d'autres manières que par une action anti-borrélienne. Il n'y a donc pas d'arguments dans la littérature en faveur d'une association entre l'infection par *Borrelia* et le phénomène de Raynaud.

1 <sup>er</sup> auteur (année, pays) (référence)	Cas	Méthode	Résultats (positif/total)	Efficacité de l'antibiothérapie (molécule)
Kristóf (1990, Hongrie) (186)	1	Sérologie (immunoagglutination)	1/1	Amélioration (doxycycline)

**Tableau 30** : évaluation du rôle de *Borrelia* dans le phénomène de Raynaud

## DISCUSSION

Notre revue systématique de la littérature a permis d'identifier 21 manifestations dermatologiques pour lesquelles le rôle pathogène de *Borrelia* a été proposé. Ces associations étaient suggérées par suite de l'identification du spirochète par culture, par biologie moléculaire ou par microscopie ainsi que sur des arguments sérologiques. L'analyse critique de la littérature concernant ces manifestations nous a permis de distinguer quatre situations nosologiques (**Tableau 31**).

Rôle de l'infection active par <i>Borrelia</i>	Rôle inducteur spécifique de l'exposition à <i>Borrelia</i>	Données insuffisantes pour conclure à une association significative avec <i>Borrelia</i>	Aucun argument en faveur d'une association avec <i>Borrelia</i>
-Anétodermie éruptive -Panniculite lobulaire lymphocytaire	-Morphee -LSA -Granulome annulaire	Identification unique par culture	Mauvais diagnostic
		-Panniculite lobulaire neutrophilique -Prurigo pigmentosa	-Hyperkératose lenticulaire persistante -Pityriasis rosé de Gibert
		Identification unique par PCR	Données sérologiques exclusives
		-Cutis laxa acquise -Fasciite à éosinophiles -Infiltrat de Jessner-Kanof -Sclérodermie systémique	-Acrodermatite papuleuse infantile -Phénomène de Raynaud
		Cas unique survenu après un érythème migrant	Données de FFM exclusives
		-Érythème polymorphe -Urticaire -Dermatomyosite	-Dermatite lichénoïde annulaire du sujet jeune -Nécrobiose lipoidique -Xanthogranulome nécrobiotique
		Dermatose fantaisiste	
			-Maladie des Morgellons

**Tableau 31** : synthèse des manifestations dermatologiques attribuées à la borréliose de Lyme

### 1 Nosologie des manifestations dermatologiques attribuées à la borréliose de Lyme

#### 1.1 Pathologies pour lesquelles un rôle de l'infection active par *Borrelia* apparaît plausible

Le rôle pathogène de *Borrelia* a été suggéré dans la survenue de lésions d'anétodermie. Des lésions d'anétodermie ont en effet été observées en association avec d'authentiques lésions d'ACA, manifestation spécifique de la phase tardive de la borréliose de Lyme. *Borrelia* a par ailleurs été identifiée par culture et par biologie moléculaire à partir de lésions d'anétodermie

éruptive d'allure primitive chez des patients ayant une sérologie *Borrelia* positive (155,157). Le traitement antibiotique permettait dans cette situation d'obtenir une rémission caractérisée par l'absence d'apparition de nouvelles lésions. Le nombre d'observations en faveur de cette association est faible, mais leur caractère stéréotypé, l'isolement de *Borrelia* par culture, la positivité des sérologies et l'efficacité des traitements antibiotiques suggèrent que l'infection active par *Borrelia* en phase tardive pourrait être responsable d'une forme d'anétodermie éruptive d'allure idiopathique. La réalisation d'une sérologie *Borrelia* paraît indiquée devant tout tableau d'anétodermie primitive en zone d'endémie borrelienne éventuellement associée à la recherche du spirochète par culture ou par biologie moléculaire à partir de la biopsie cutanée. L'introduction d'un traitement antibiotique d'épreuve anti-*Borrelia* pendant 4 semaines doit être discutée en cas de positivité de la sérologie.

En dehors du cadre de l'anétodermie, le rôle pathogène de *Borrelia* semble pouvoir être accepté dans la survenue de cas de panniculite lobulaire lymphocytaire. Ces lésions étaient observées d'une part au centre d'une lésion typique d'érythème migrant au cours d'un érythème migrant multiple (165) et d'autre part sous la forme d'une vraisemblable variété profonde de lymphocytome borreléen (164). Le traitement antibiotique permettait une régression complète des lésions dans ces deux situations. Devant un tableau de panniculite lymphocytaire, dont les principaux diagnostics différentiels sont la panniculite lupique, la panniculite au froid et certaines formes de lymphome, l'interrogatoire doit donc s'attacher à rechercher une notion d'exposition aux tiques ou d'un érythème migrant dans les semaines précédentes et la sérologie *Borrelia* peut trouver sa place.

## **1.2 Pathologies pour lesquelles l'exposition à la bactérie *Borrelia* pourrait jouer un rôle inducteur spécifique**

La majorité des publications identifiées concernaient le rôle de *Borrelia* dans la survenue de cas de morphee, de LSA ou de granulome annulaire. Dans ces trois pathologies, *Borrelia* était

identifiée à partir de biopsies cutanées par culture et par biologie moléculaire de façon concordante par différents auteurs. Cette identification concernait exclusivement des études réalisées en Europe tandis que les analyses effectuées aux États-Unis étaient systématiquement négatives. S'il n'est pas exclu que certains de ces cas aient été des ACA ou des érythèmes migrants mal diagnostiqués, ces résultats nous font néanmoins suggérer que des espèces particulières de *Borrelia* pourraient être impliquées dans leur pathogenèse en Europe. Le tropisme remarquable de *Borrelia afzelii* pour la peau en fait un candidat de choix. L'absence d'efficacité des traitements antibiotiques dirigés contre *Borrelia* plaide en faveur du possible rôle inducteur du spirochète qui n'aurait ensuite pas d'influence sur l'évolution naturelle de ces dermatoses inflammatoires chroniques. Le fait que ces trois pathologies partagent d'un point de vue physiopathologique une inflammation chronique du derme et un degré variable d'altération de la matrice extracellulaire interroge sur la possibilité de leur appartenance à un spectre de dermatoses inflammatoires réactionnelles « post-borréliennes », concept que nous proposons de discuter ci-après dans la deuxième section.

Devant ce type de pathologie chez un patient exposé aux tiques en Europe, l'examen clinique doit être attentif à tout signe qui pourrait suggérer des manifestations extra-cutanées d'une borreliose. En l'absence de telles manifestations, la réalisation d'une sérologie *Borrelia* pourrait être discutée, tout comme la réalisation d'un traitement d'épreuve en cas de positivité, dans la finalité d'éviter l'apparition de manifestations borréliennes ultérieures et en informant le patient de l'absence de bénéfice attendu sur le cours évolutif de sa dermatose. La pertinence de ce traitement « préventif » n'est cependant pas démontrée. Dans la mesure où l'efficacité du traitement antibiotique dans les manifestations extra-cutanées de la borreliose de Lyme est bonne, une attitude attentiste paraît licite et remporte notre préférence.

### **1.3 Données insuffisantes en faveur d'une association significative avec *Borrelia***

Certaines manifestations dermatologiques (panniculite lobulaire neutrophilique, prurigo pigmentosa, cutis laxa acquise, fasciite à éosinophiles, infiltrat de Jessner-Kanof, sclérodermie systémique) ont été associées avec l'infection par *Borrelia*, mais l'identification de la bactérie par culture ou par biologie moléculaire ne concernait qu'une seule publication. Indépendamment de l'éventuel rôle causal de *Borrelia*, le traitement antibiotique ne modifiait le plus souvent pas le cours évolutif de ces affections. Il n'apparaît pas possible à ce jour de conclure au rôle pathogène de la bactérie en l'absence de données supplémentaires. La positivité des méthodes de diagnostic direct pourrait être le résultat d'un faux positif, d'une association fortuite ou encore d'une erreur diagnostique.

Le rôle de *Borrelia* a par ailleurs été suggéré dans l'urticaire, l'érythème polymorphe et la dermatomyosite, en raison de leur survenue exceptionnelle dans les suites d'un érythème migrant. L'urticaire et l'érythème polymorphe appartiennent au groupe des éruptions paravirales (187) et il est donc tout à fait plausible que l'infection aiguë par *Borrelia* ait pu induire ce type de tableau de manière non spécifique. De même, le rôle d'infections dans le déclenchement de maladies auto-immunes telles que la dermatomyosite est classiquement discuté, notamment dans les formes juvéniles. Les rares descriptions de cas de dermatomyosite dans le cadre d'une infection récente à *Borrelia* pourraient suggérer son rôle inducteur non spécifique bien que l'hypothèse d'une association fortuite soit aussi possible.

### **1.4 Aucun argument en faveur d'une réelle association avec *Borrelia***

Enfin, le rôle de *Borrelia* a été proposé dans un groupe de pathologies hétérogènes pour lesquelles les arguments disponibles ne permettaient pas de retenir une réelle association.

Il pouvait s'agir d'un problème de mauvais diagnostic comme lorsqu'un érythème migrant multiple a été interprété à tort comme un pityriasis rosé de Gibert ou un érythème polymorphe.

Des pathologies ont été associées avec *Borrelia* sur la base d'analyses sérologiques dont la seule positivité était insuffisante pour établir un lien avec le spirochète. Les quelques études sérologiques réalisées avec un groupe contrôle avaient des faibles effectifs et ne permettaient pas de comparer réellement la séoprévalence borrélienne des patients atteints par la pathologie par rapport à celle de la population générale.

Une bonne partie des dermatoses pour lesquelles le rôle de *Borrelia* a été prétendument identifié provient de la production scientifique d'une seule équipe qui a beaucoup publié sur les applications de sa technique immunohistochimique de FFM. Comme nous l'avons déjà souligné à plusieurs reprises, cette technique pourtant proposée comme nouveau gold-standard dans le diagnostic des infections cutanées à *Borrelia* n'a en fait jamais été validée par une autre équipe que celle en ayant fait la description princeps. Cette technique a été appliquée à de multiples pathologies : morphées, LSA, granulome annulaire, dermatite lichénoïde annulaire du sujet jeune, infiltrat lymphocytaire bénin de Jessner-Kanof, nécrobiose lipoïdique, xanthogranulome nécrobiotique. *Borrelia* était identifiée dans toutes ces pathologies avec des fréquences spectaculairement élevées. Ces études incluaient des contrôles internes négatifs, mais la discordance systématique de la FFM avec les résultats de la biologie moléculaire soulève des questionnements majeurs sur sa spécificité. Nous considérons donc que les résultats obtenus avec cette technique ne peuvent être à ce jour pris comme des preuves de la présence réelle de *Borrelia* dans la peau au cours de ces maladies.

Enfin, les nombreuses publications à propos de la maladie des Morgellons, entité factice apparentée à un délire d'infestation parasitaire (188), illustrent la nécessité d'un regard critique sur la littérature concernant les manifestations attribuées à *Borrelia*.

## **2 Approche physiopathologique du concept de dermatose inflammatoire dermique « post-borrélienne »**

Notre revue de la littérature argumente donc en faveur du rôle inducteur de *Borrelia* dans la survenue de certains cas de morphee, de LSA et de granulome annulaire. Ces manifestations ne seraient pas la traduction d'une infection active par *Borrelia*, mais pourraient être déclenchées par l'exposition au spirochète. La physiopathologie de ces trois dermatoses inflammatoires n'est pas élucidée, mais elles partagent en commun une atteinte précoce de la matrice extracellulaire et font intervenir à leur phase initiale une immunité à médiation cellulaire dont le principal effecteur est le lymphocyte T auxiliaire (Th) Th1 (189–191). Les nombreuses interactions entre *Borrelia* et la matrice extracellulaire et les modulations immunitaires induites par sa présence pourraient déclencher chez des patients génétiquement prédisposés la survenue d'une réponse immunitaire contre ce tissu de soutien.

### **2.1 Les interactions de *Borrelia* avec la matrice extracellulaire et le système immunitaire**

*Borrelia* entretient des liens étroits avec la matrice extracellulaire, que ce soit dans la peau ou dans les autres tissus susceptibles d'être infectés, grâce à plusieurs protéines de surface qui agissent comme des adhésines (192). La matrice extracellulaire est principalement composée par des protéines fibreuses comme le collagène et l'élastine, par des glycoprotéines comme la fibronectine et la laminine ainsi que par des glycosaminoglycanes et des protéoglycanes. *Borrelia* est capable de lier ces différents composants grâce à de nombreuses lipoprotéines telles que les decorin-binding proteins (DbpA et DbpB) qui lie la décorine, la protéine BBK32 capable de lier la fibronectine ou encore la protéine ErpX capable de lier la laminine. *Borrelia* peut par ailleurs lier directement les fibres de collagène de type 1 afin d'y former des microcolonies (193). En dehors de ces interactions avec les composants de la matrice extracellulaire, *Borrelia* est capable de détourner les processus du remodelage afin de favoriser sa migration tissulaire en induisant notamment la synthèse de métalloprotéases par

les fibroblastes ou encore en liant et en activant le plasminogène (194). *Borrelia* participe par ailleurs au remodelage vasculaire en induisant la production de facteurs proangiogéniques tels que le *vascular endothelial growth factor* par les fibroblastes (195).

En dehors de son action sur la matrice extracellulaire, *Borrelia* interagit avec de nombreuses cellules du système immunitaire inné et adaptatif. À la phase initiale de l'infection, *Borrelia* est détectée par les cellules résidentes dermiques grâce à la reconnaissance des motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMPs) par les récepteurs de motifs moléculaires tels que les récepteurs de type Toll (TLR). La voie du TLR2 est la principale voie impliquée dans la reconnaissance des lipoprotéines de *Borrelia* (196). La reconnaissance de ces motifs induit la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine (IL)-1 $\beta$ , l'IL-6 ou le tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), des chimiokines et des interférons (IFN) de type I qui participent au recrutement des cellules immunitaires, à la destruction du spirochète et à l'initiation d'une réponse immune adaptative. La présentation antigénique par les cellules dendritiques recrutées et activées va permettre le développement d'une réponse lymphocytaire T CD4<sup>+</sup> qui constitue la population cellulaire principale dans les lésions d'érythème migrant. Les lymphocytes Th sont classiquement divisés en sous-populations, Th1, Th2 ou Th17, selon la nature des cytokines qui sont produites. L'analyse transcriptomique de lésions d'érythème migrant a montré la prédominance d'une réponse lymphocytaire de type Th1 caractérisée par une forte signature IFN- $\gamma$  (197). La persistance d'une réponse Th1 a été identifiée dans les phases tardives cutanées (198) et articulaires (199) et a été associée à des formes articulaires plus symptomatiques ou réfractaires (199). *Borrelia* possède de nombreux mécanismes d'échappement au système immunitaire que ce soit par sa mobilité, ses capacités d'adhésion, par l'induction de cytokines immunomodulatrices ou encore par sa capacité à masquer ou à faire varier ses antigènes de surface (200). Dans la peau, *Borrelia* peut persister plusieurs mois à années après l'inoculation initiale en dehors de toute inflammation comme en

témoigne la positivité des cultures au cours de l'ACA ou sur le site d'érythèmes migrants non traités plusieurs mois après leur résolution spontanée (201).

## **2.2 Complication immunologique post-borrélienne : exemple de l'arthrite réfractaire**

La possibilité de survenue de complications inflammatoires ou immunologiques dans les suites d'une infection par *Borrelia* est établie dans l'arthrite de Lyme. La persistance d'une atteinte articulaire réfractaire peut en effet être observée malgré l'administration d'une antibiothérapie anti-borrélienne efficace. Les traitements antibiotiques par ceftriaxone, amoxicilline ou doxycycline sont reconnus comme suffisamment efficaces pour éradiquer complètement le spirochète, et l'identification de *Borrelia* par culture après traitement antibiotique reste exceptionnelle (202). Li et coll. ont néanmoins montré que de l'ADN borrélien pouvait être détecté dans l'articulation jusqu'à plusieurs mois après le traitement antibiotique, sans corrélation avec la survenue d'une arthrite réfractaire (203). Dans cette étude, la recherche concomitante d'ARN messenger marquant la viabilité du spirochète était systématiquement négative. Ces données n'argumentent pas pour que l'arthrite réfractaire soit la conséquence de la persistance d'une infection active par *Borrelia* malgré l'antibiothérapie.

Si la physiopathologie de l'arthrite persistante post-borrélienne n'est à ce jour pas élucidée, le paradigme actuel est qu'elle pourrait résulter d'une réaction immunitaire inappropriée ou d'une auto-immunité induite par *Borrelia*. Plusieurs autoantigènes ont d'ailleurs été identifiés chez les patients atteints d'une arthrite réfractaire de Lyme (*endothelial cell growth factor*, *apolipoprotein B-100*, *annexin A2* et *matrix metalloproteinase 10*) (204).

La persistance intra-articulaire de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires de type Th1 (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , CXCL9 ou CXCL10) a été identifiée chez les patients atteints d'une forme réfractaire d'arthrite de Lyme. La persistance d'antigène bactérien, même en l'absence de bactérie viable, pourrait participer au maintien de cette réponse inflammatoire inadaptée.

Jutras et coll. ont par exemple suggéré que la persistance du peptidoglycane borrélien après traitement antibiotique pouvait déclencher et maintenir une réponse inflammatoire intra-articulaire inadaptée (205). Dans cette étude, l'injection du peptidoglycane dans des souris BALB/c était d'ailleurs suffisante pour déclencher une arthrite aiguë. Un mécanisme d'activation lymphocytaire indépendant de l'interaction spécifique TCR/antigène bactérien (*bystander activation*) a par ailleurs été identifié dans des modèles murins d'arthrite de Lyme (206). Cette activation était médiée par le TLR2 dont l'expression était induite dans les lymphocytes T CD4 et CD8 en contexte d'infection borrélienne. Ces lymphocytes CD4<sup>+</sup>TLR2<sup>+</sup> avaient une expression phénotypique proche des lymphocytes Th1, notamment par leur sécrétion TCR-indépendante d'IFN- $\gamma$  (207).

Les dégâts sur la matrice extracellulaire induits par *Borrelia* et par la réponse immunitaire sont responsables d'un relargage important d'autoantigènes. Ces autoantigènes pourraient participer en contexte d'inflammation chronique à l'activation non spécifique de lymphocytes T par un phénomène *bystander* TCR-indépendant. Il a par exemple été montré que la fibronectine et le fibrinogène pouvaient activer les cellules immunitaires innées via les TLR2 ou les TLR4 (207). Ce relargage autoantigénique associé à la persistance d'antigène bactérien pourrait par ailleurs entraîner une déviation de la réponse immunitaire depuis l'antigène bactérien vers un autoantigène par un phénomène nommé *epitope-spreading* qui est secondaire au captage et à la présentation de ces autoantigènes par les cellules présentatrices d'antigène (208).

### **2.3 Hypothèses sur le concept de dermatose inflammatoire post-borrélienne**

La persistance cutanée d'ADN borrélien sans spirochètes cultivables après une antibiothérapie adaptée a été montrée dans des modèles canins et murins de borréliose (209,210). Nous suggérons, par analogie avec l'arthrite réfractaire post-borrélienne, que les interactions de *Borrelia* avec la matrice extracellulaire et que les modulations immunitaires induites par sa

présence, sous forme viable ou sous la forme de résidus protéiques ou nucléiques, puissent déclencher la survenue d'une pathologie dermique inflammatoire. La pathogenèse de ces manifestations dermiques post-borréliennes pourrait faire intervenir des mécanismes d'*epitope spreading*, d'activation *bystander* ou de mimétisme antigénique. Contrairement à l'arthrite réfractaire borrélienne, ces complications ne surviendraient pas nécessairement dans les suites d'une infection symptomatique, la majorité des cas identifiés dans la littérature concernant en effet des patients sans antécédent de borréliose.

La négativité fréquente de la sérologie dans les cas où *Borrelia* a été identifiée par des méthodes de diagnostic direct reste difficile à comprendre. Lorsqu'elle était disponible, la sérologie *Borrelia* était négative ou douteuse dans 11 des 15 cas de morphées, dans 1 des 4 cas de LSA et dans les 8 cas de granulomes annulaires. Ces résultats pourraient être expliqués par une réalisation trop précoce avant la phase de séroconversion, mais cette hypothèse apparaît peu probable, car les affections dermatologiques évoluaient toujours depuis plusieurs mois. Cette discordance avec les méthodes de diagnostic direct pourrait par ailleurs être expliquée par un faux positif de la biologie moléculaire, par un faux négatif du test sérologique voire par une association concomitante et fortuite entre la pathologie étudiée et un érythème migrant passé inaperçu. Si ces différentes hypothèses ne peuvent être éliminées, la récurrence de cette observation pourrait aussi suggérer la possibilité d'une infection abortive par *Borrelia* sous l'effet des acteurs de l'immunité innée n'induisant pas de séroconversion. Cette absence de séroconversion est d'ailleurs classiquement observée dans d'authentiques borrélioses précoces traitées efficacement (211).

Il n'est enfin pas exclu que la survenue de ces manifestations dermiques inflammatoires ne soit pas la conséquence de la présence du spirochète, mais que d'autres facteurs participent à cette auto-immunité dirigée contre le derme. L'hypothèse du rôle de bactéries apparentées aux *Chlamydia* infectant les tiques dans la survenue de morphées et de granulomes annulaires a

d'ailleurs été récemment explorée sans qu'un lien évident puisse être établi (36). Le rôle direct de la piqûre et de la salive de tique pourrait par ailleurs être suggéré. La présence de l'hypostome dans la peau est en soi un facteur traumatique inducteur d'une réponse inflammatoire dermique locale. La salive de tique, bien que possédant de nombreuses propriétés immunomodulatrices, participe aussi aux dégâts tissulaires notamment par son action lytique sur les fibroblastes humains lors de la formation du *feeding-pit*, poche à partir de laquelle la tique aspire le sang (212).

### **3 Forces et limites**

Cette revue systématique de la littérature a été réalisée en suivant les lignes directrices PRISMA. La recherche a été effectuée dans les bases de données MEDLINE et EMBASE et la littérature grise a par ailleurs été explorée. Il s'agit d'un travail original, car aucune revue systématique de l'ensemble des manifestations dermatologiques attribuées à *Borrelia* n'avait été effectuée à ce jour. L'analyse systématique de la méthodologie employée par les auteurs pour identifier *Borrelia* contribue également à la force de cette revue.

La principale limite de ce travail est que la totalité de la revue n'a été réalisée que par un seul investigateur. Les recommandations PRISMA préconisent en effet que la sélection des articles et l'extraction des données soient réalisées par au moins deux investigateurs indépendants afin de limiter le biais de sélection. La restriction de langage à l'inclusion est une autre limite de notre étude. Afin d'estimer les effets de ce biais de langue, toutes les études apparemment pertinentes en langue étrangère ont été relevées et l'exclusion en raison de la langue a été mentionnée explicitement.

## CONCLUSIONS

Les trois manifestations cutanées spécifiques de la borréliose de Lyme sont l'érythème migrant, le lymphocytome borrélien et l'acrodermatite chronique atrophiante. En dehors de ces trois manifestations, l'implication de *Borrelia* a été suggérée dans de nombreuses autres entités dermatologiques. L'origine supposée borrélienne de ces entités fait néanmoins l'objet de controverses. Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature des manifestations cutanées non cardinales attribuées à l'infection par *Borrelia* afin d'évaluer les arguments en faveur d'une telle association.

En nous appuyant sur une méthodologie de recherche de la littérature suivant les directives PRISMA, nous avons identifié et analysé 134 articles publiés entre 1990 et 2019 traitant de 21 manifestations dermatologiques pour lesquelles une association à l'infection par *Borrelia* était discutée : acrodermatite papuleuse infantile, anétodermie, cutis laxa acquise, dermatomyosite, dermatite lichénoïde annulaire du sujet jeune, érythème polymorphe, fasciite à éosinophiles, granulome annulaire, hyperkératose lenticulaire persistante, infiltrat lymphocytaire de Jessner-Kanof, lichen scléreux, maladie des Morgellons, morphee, nécrobiose lipoïdique, panniculite, phénomène de Raynaud, pityriasis rosé de Gibert, prurigo pigmentosa, sclérodermie systémique, urticaire et xanthogranulome nécrobiotique.

Cette analyse de la littérature nous a permis d'identifier différentes situations nosologiques qu'il nous a semblé pertinent de délimiter.

Un premier groupe de dermatoses semble pouvoir témoigner rarement d'une infection active par *Borrelia*. Il s'agit d'une part de l'anétodermie, qu'elle soit observée en association à une authentique acrodermatite chronique atrophiante, ou sous forme de lésions éruptives isolées

dans le cadre d'une borréliose tardive. Il s'agit d'autre part de certaines panniculites lobulaires lymphocytaires observées au centre d'un érythème migrant par ailleurs typique, ou à type de vraisemblable variété profonde de pseudo-lymphome borrélien. L'identification de ces formes exceptionnelles de manifestations cutanées de l'infection par *Borrelia* doit conduire à l'administration d'un traitement antibiotique adapté dont la durée sera définie par le stade présumé de l'infection : 4 semaines en cas d'anétodermie, 2 à 3 semaines en cas de panniculite lymphocytaire.

Dans un deuxième groupe de dermatoses, un rôle inducteur spécifique de l'exposition à la bactérie *Borrelia* paraît pouvoir être évoqué en raison de la détection non exceptionnelle d'ADN de *Borrelia* dans les lésions, mais sans effet convaincant des traitements antibiotiques sur l'évolution de la maladie. Il s'agit principalement de cas de morphee, de lichen scléreux et de granulome annulaire. Seules certaines espèces de *Borrelia* présentes en Europe et en Asie pourraient être impliquées, cette association n'ayant jamais été décrite aux États-Unis où seule *Borrelia burgdorferi sensu stricto* est présente. Le tropisme cutané particulier de *Borrelia afzelii* en fait un candidat de choix. On remarquera qu'il s'agit de trois maladies inflammatoires impliquant en premier lieu l'immunité cellulaire qui partagent pour point commun histologique une atteinte de la matrice extracellulaire. Par analogie avec certains rhumatismes inflammatoires post-infectieux, nous suggérons qu'une exposition à la bactérie *Borrelia*, même en l'absence d'infection efficace, pourrait induire chez des individus prédisposés l'apparition de ce type de dermatose inflammatoire qui serait alors « post-borrélienne ». La question se pose de pratiquer, devant tout tableau de ce type en zone d'endémie, une sérologie *Borrelia* et d'administrer un traitement anti-*Borrelia* en cas de

positivité. Nous n'avons pas trouvé d'arguments suffisants pour recommander cette attitude, mais la question reste ouverte et pourrait justifier d'études s'y intéressant plus spécifiquement.

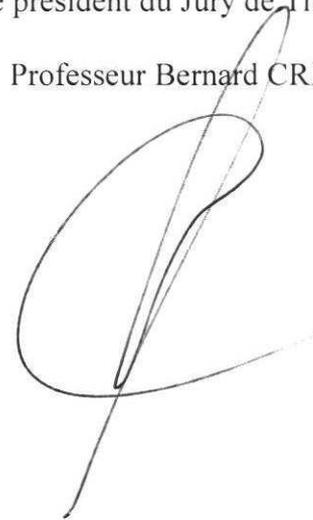
Un troisième groupe de pathologies rassemble des maladies où *Borrelia* a été identifiée par culture ou par biologie moléculaire dans des cas uniques ou très peu nombreux : fasciite à éosinophiles, sclérodermie systémique, dermatomyosite, maladie de Jessner-Kanof, cutis laxa acquise, prurigo pigmentosa ou panniculite lobulaire neutrophilique récidivante. Outre la problématique de la spécificité de la détection de *Borrelia* dans ces situations, il paraît difficile de conclure sur la base d'aussi peu de données et des études complémentaires seront donc nécessaires pour déterminer s'il s'agissait d'une présence fortuite, de faux positifs ou d'un éventuel rôle inducteur non spécifique de l'exposition à *Borrelia*.

Enfin, un quatrième groupe de dermatoses est constitué de pathologies hétérogènes où les données disponibles ne permettent pas de retenir une association avec *Borrelia*. Il s'agissait parfois d'un problème de mauvais diagnostic : un érythème migrant multiple a par exemple été interprété à tort comme un érythème polymorphe ou un pityriasis rosé de Gibert. Des associations ont été effectuées uniquement sur la base d'analyses sérologiques qui ne reflètent le plus souvent pas une infection symptomatique et dont la positivité seule est insuffisante pour établir un lien, en particulier dans des régions de séroprévalence élevée. Un sous-groupe de ces dermatoses a été associé à *Borrelia* sur le seul argument de la présence de « spirochètes » observés par *focus-floating microscopy*, technique qui n'a jamais été validée par une autre équipe que celle qui en a fait sa description princeps et dont la spécificité apparaît douteuse notamment en raison de discordances systématiques avec les résultats de biologie moléculaire. Le cas de la maladie des Morgellons enfin, entité factice correspondant vraisemblablement à une forme de délire d'infestation dont l'association à *Borrelia* nous

semble relever d'une mystification destinée à promouvoir le concept de « maladie de Lyme chronique », illustre bien la nécessité d'un regard critique sur la littérature concernant les manifestations attribuées à *Borrelia*.

VU  
Strasbourg, le 20/07/20  
Le président du Jury de Thèse

Professeur Bernard CRIBIER



VU et approuvé  
Strasbourg, le 23 JUIL. 2020  
Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg

Professeur Jean SIBILIA



## **ANNEXES**

## Annexe 1 - Formulaire d'extraction des données

Données générales	
Titre	
1 <sup>er</sup> auteur	
Année de publication	
Pays de publication	
Nom de la revue	

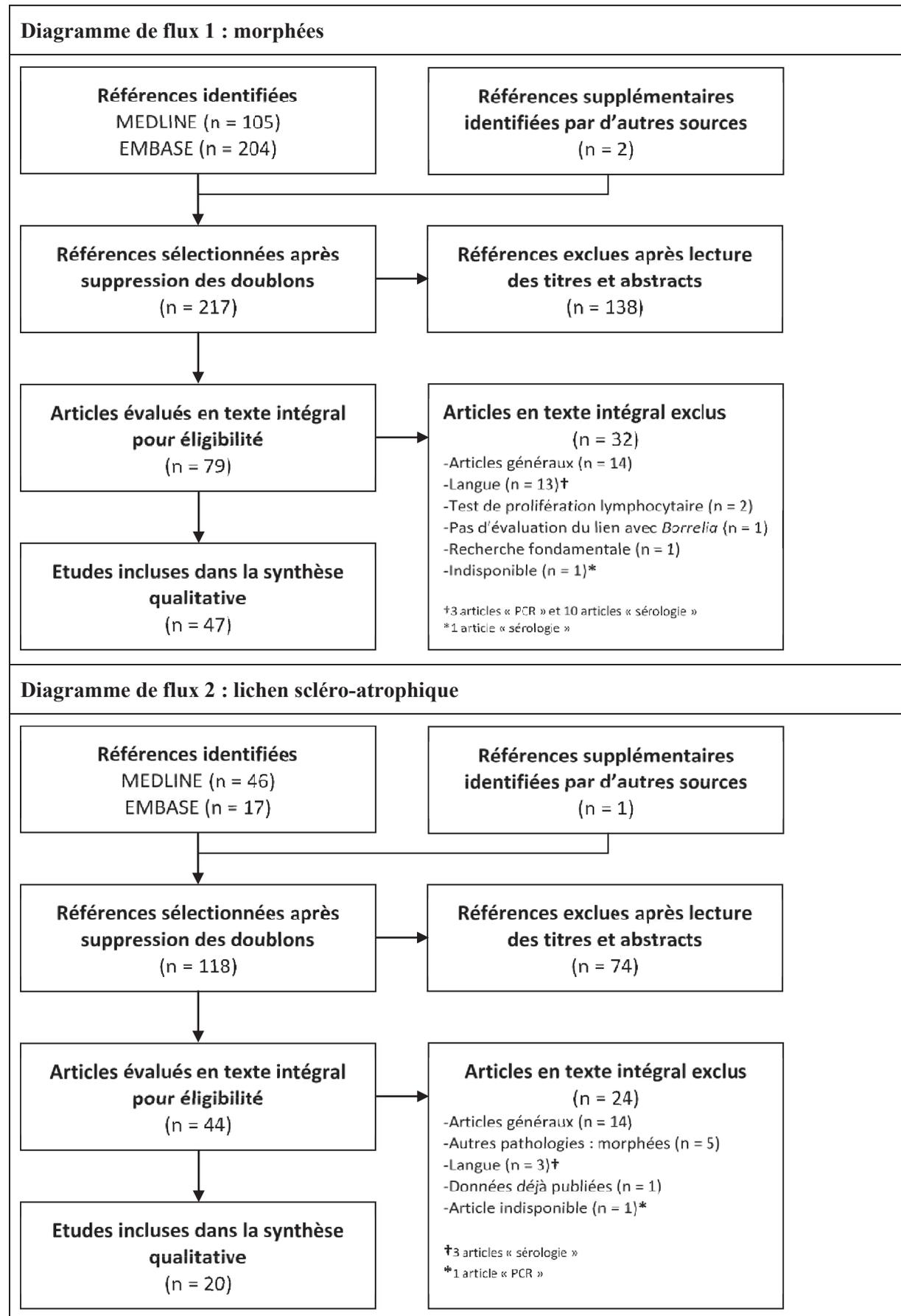
Caractéristiques de l'étude	
Type d'étude	cohorte ; cas-témoins ; transversale ; série de cas ; cas clinique
Type d'inclusion	prospective ; rétrospective ; non précisé
Modalité d'inclusion	clinique ; histologique ; non précisé
Critères d'inclusion	
Critères d'exclusion	

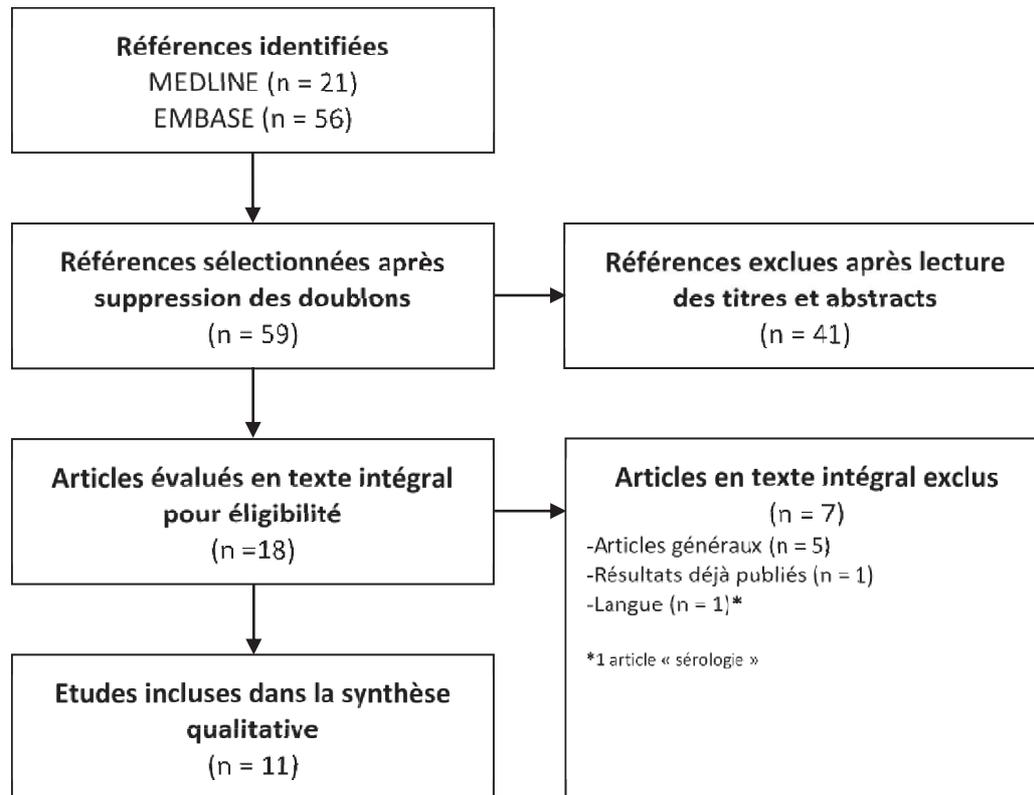
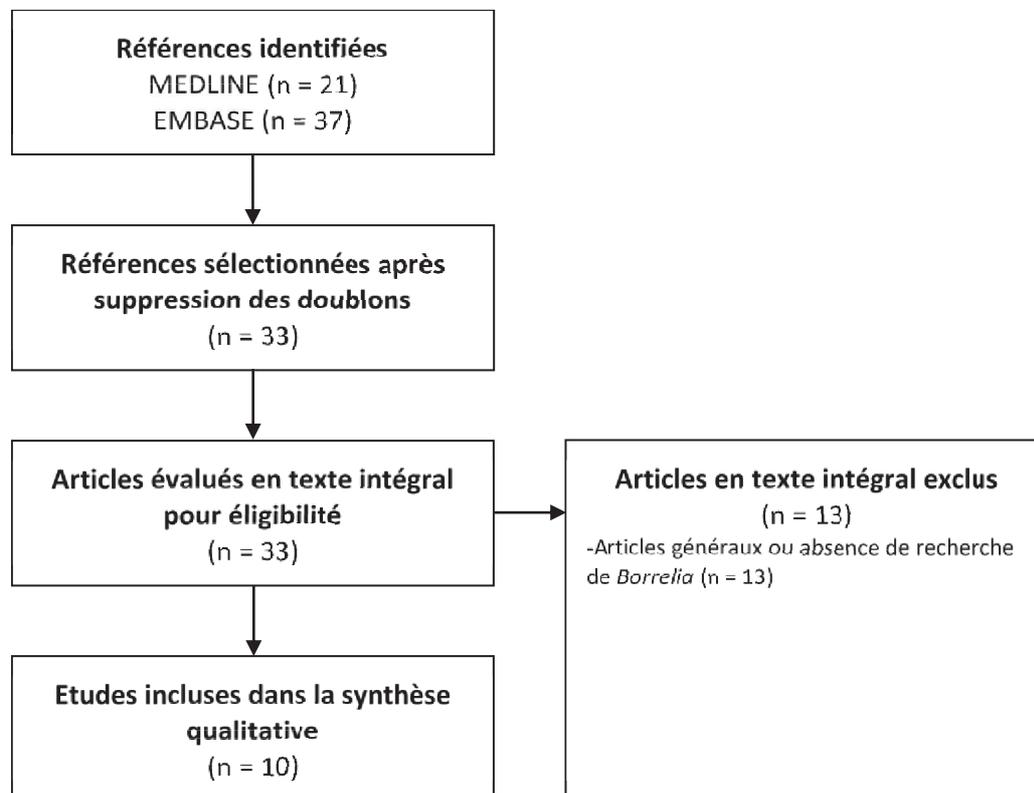
Patient(s)	
Nombre de cas	
Description clinique	
Description histologique	
Iconographie(s)	clinique ; histologique ; absence
Antécédents de borréliose ou de piqûres de tique	
Pertinence du diagnostic	

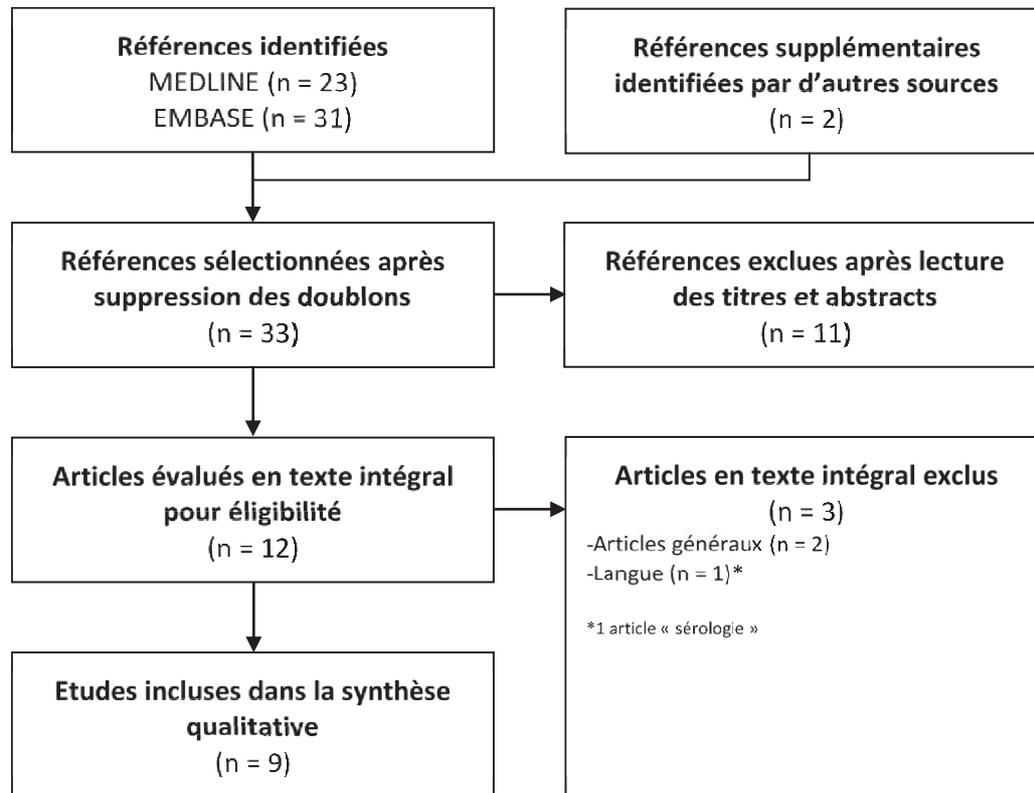
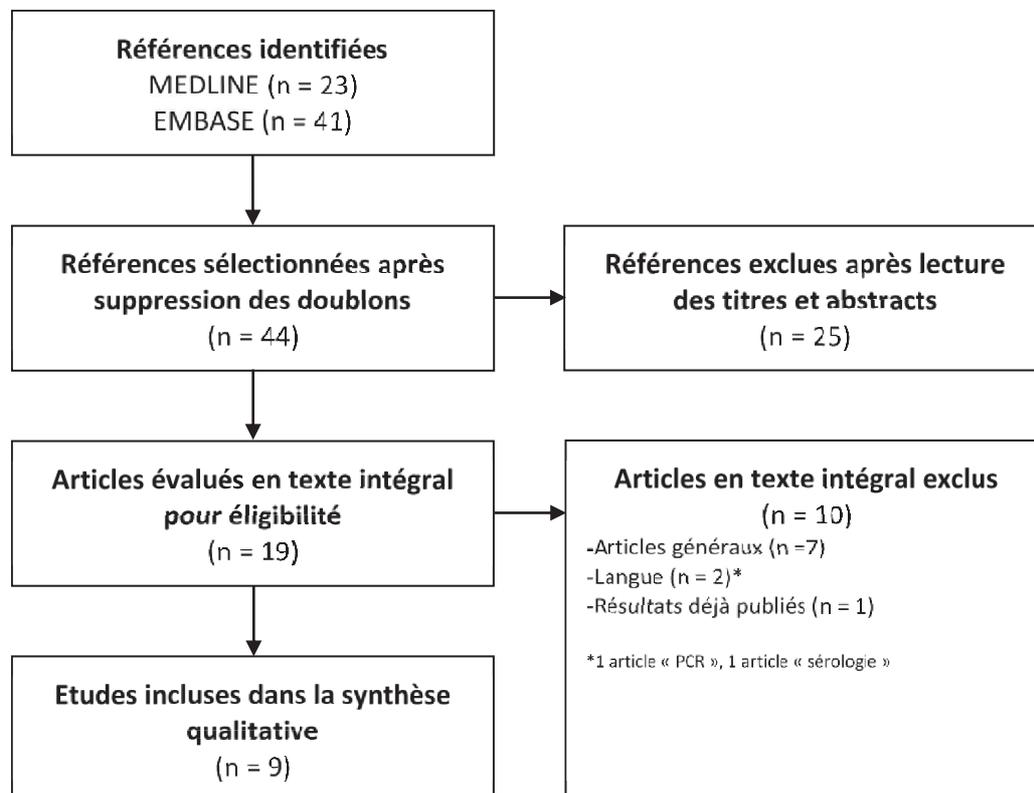
Méthode(s) d'analyse				
Culture	PCR	Microscopie	Sérologie	Aucune
Tissu	Tissu	FFM	ELISA	
Milieu de culture	Type de PCR	Coloration	IFA	
Délai de positivité	Cible(s)	argentique	WB	
Évaluation d'espèce	Méthode d'extraction	Immunohistochimie	Autre	
	Évaluation de l'amplicon			
	Contrôle d'amplification			
	Témoins			
Commentaire sur le laboratoire d'analyse				

Traitements	
Traitement antibiotique	molécule ; durée ; efficacité
Autre traitement	molécule ; durée ; efficacité

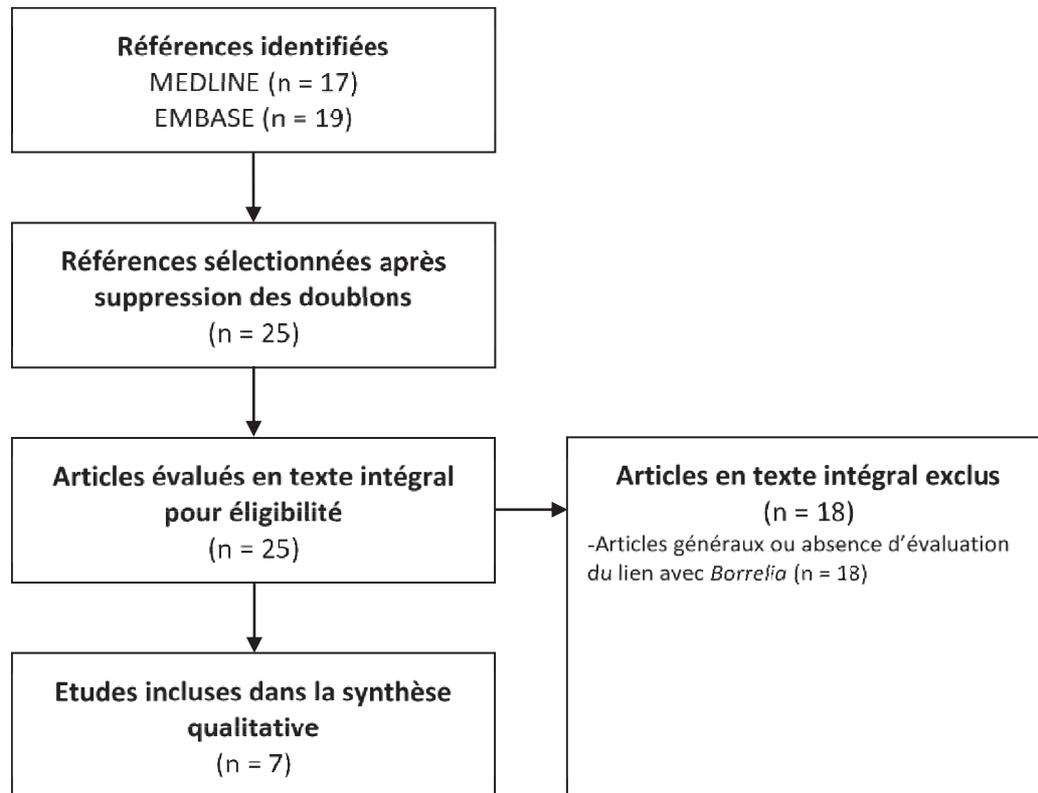
## Annexe 2 – Diagrammes de flux



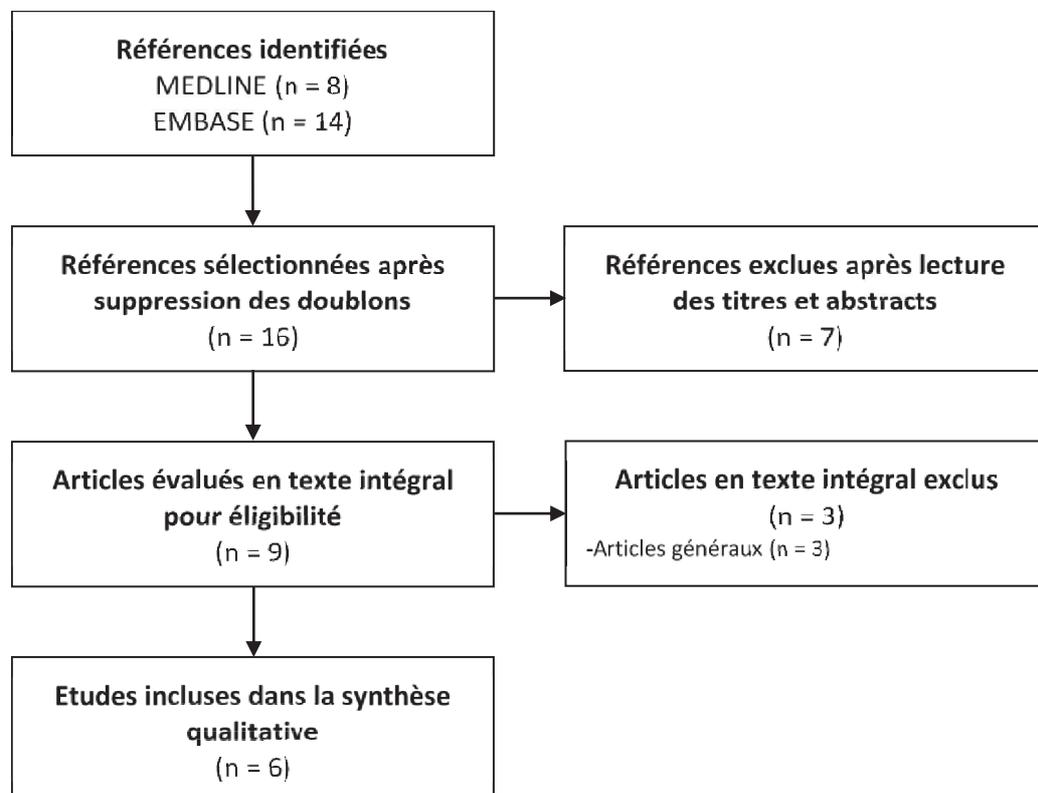
**Diagramme de flux 3 : granulome annulaire**

**Diagramme de flux 4 : dermatite lichénoïde annulaire du sujet jeune**


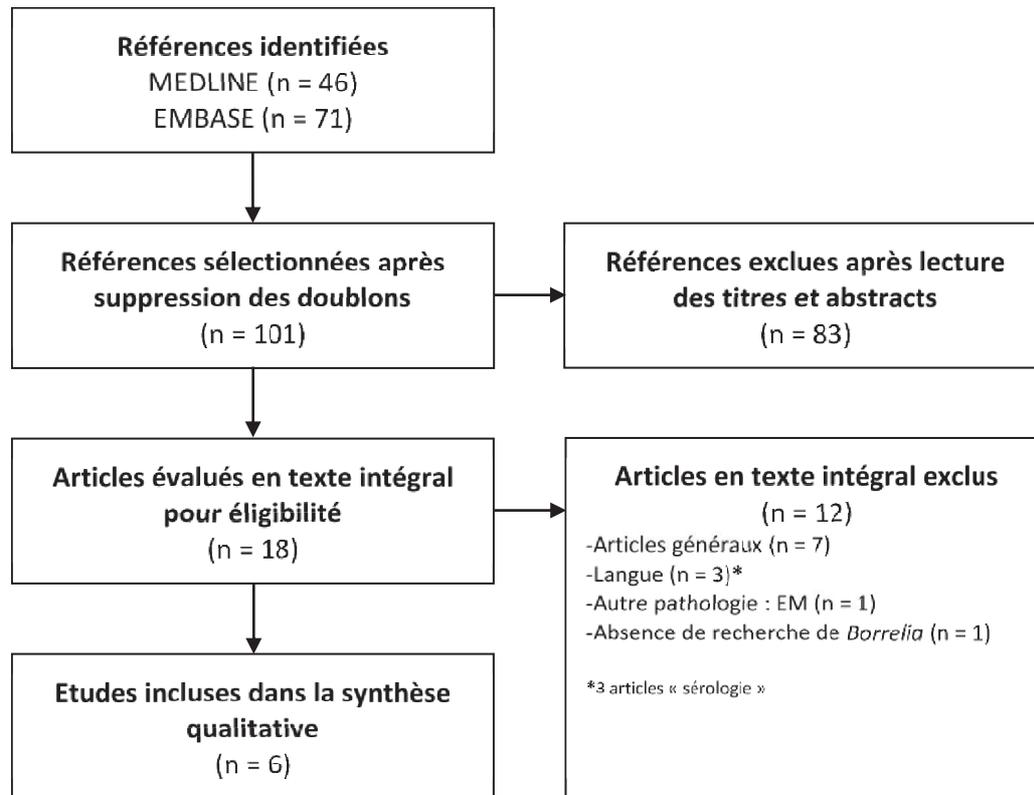
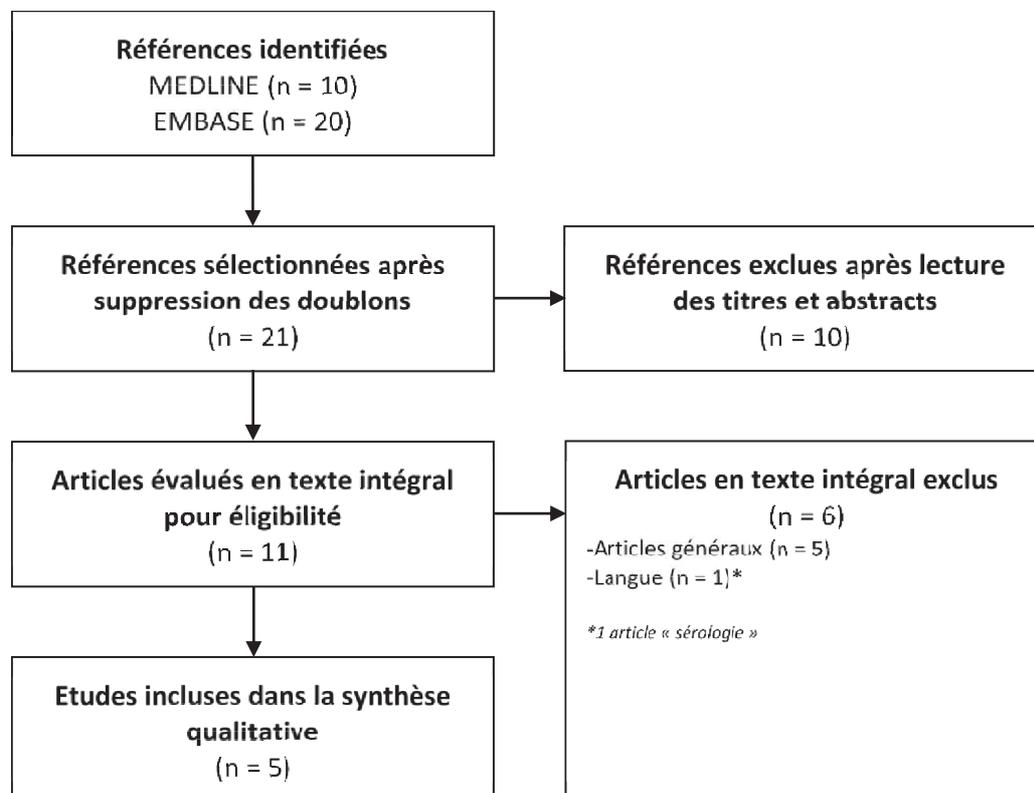
**Diagramme de flux 5 : dermatomyosite**

**Diagramme de flux 6 : fasciite à éosinophiles**


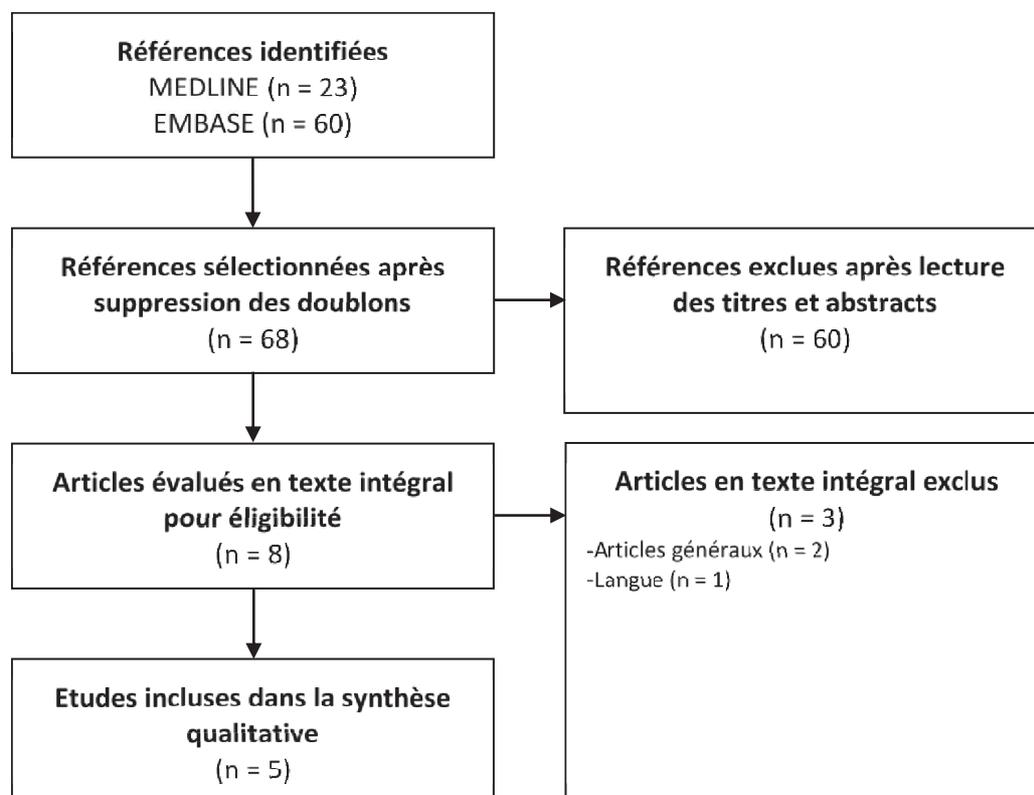
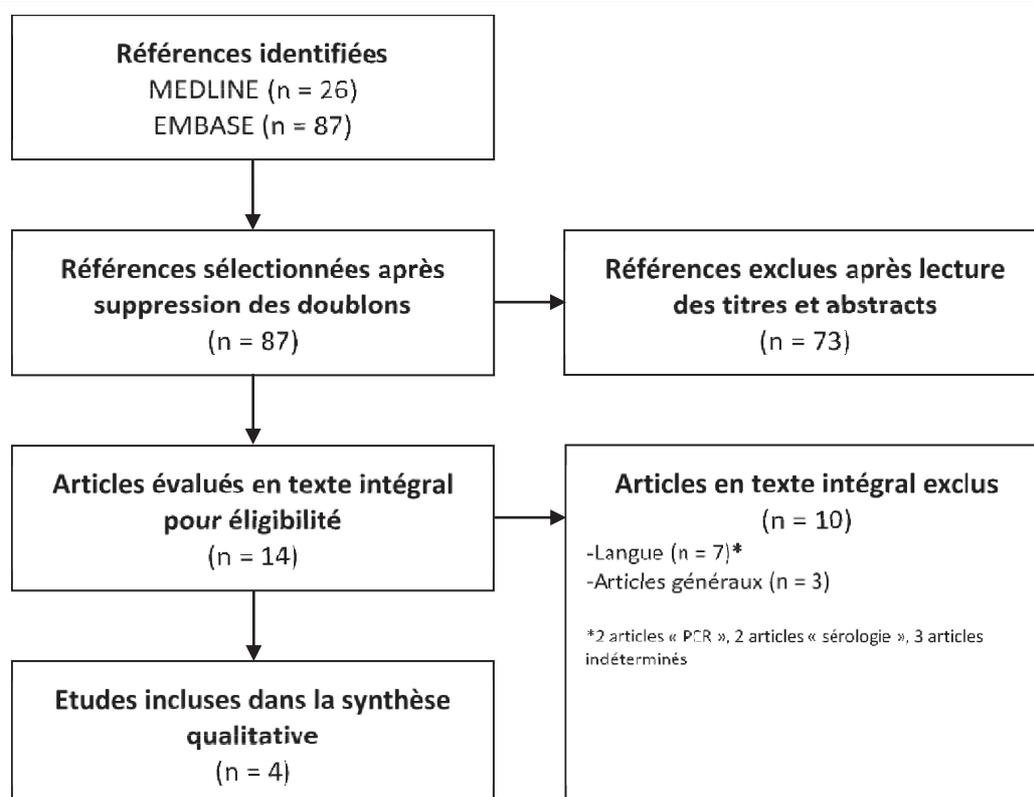
### Diagramme de flux 7 : maladie des Morgellons

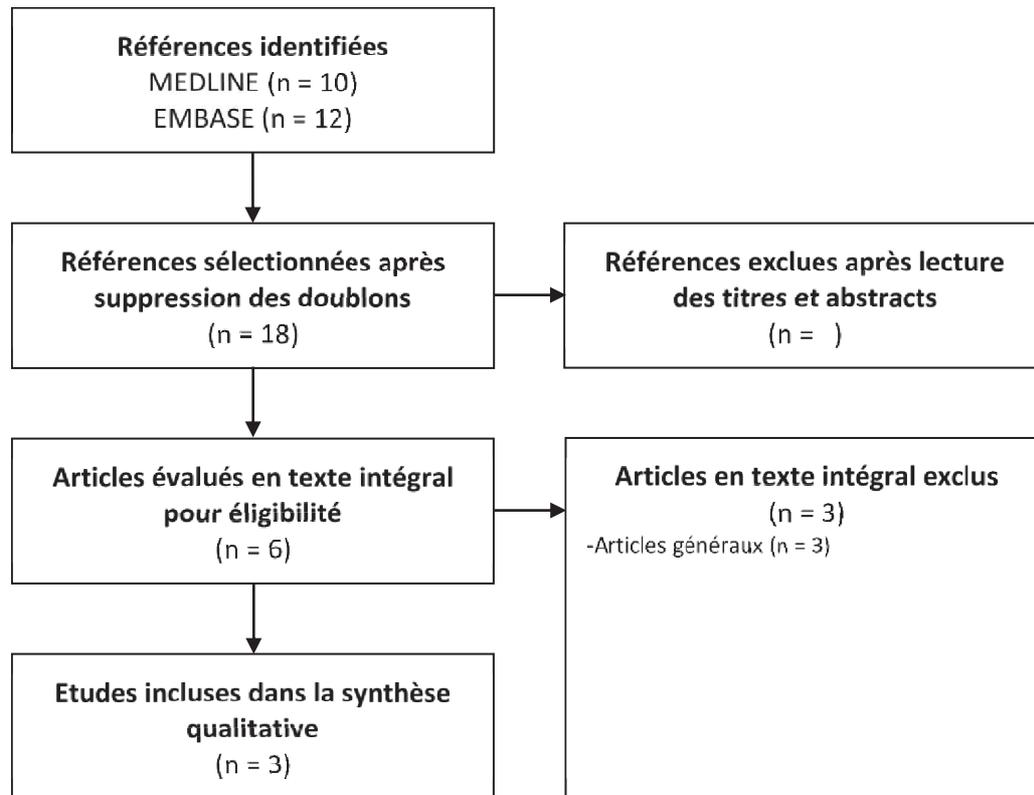
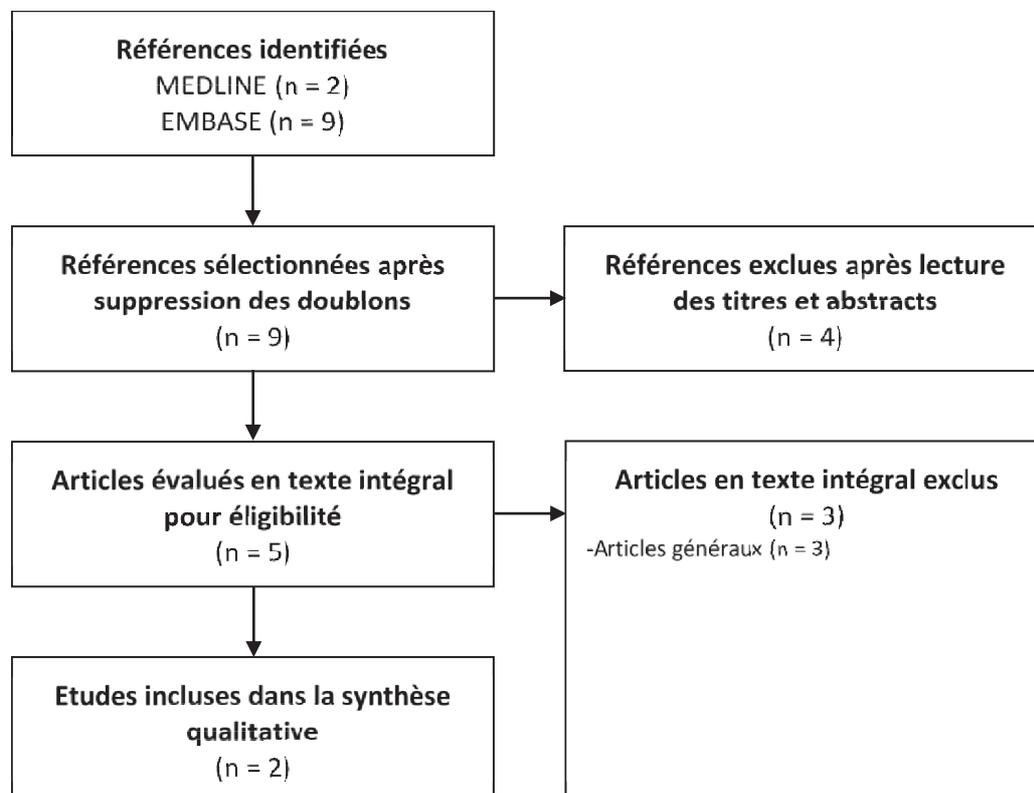


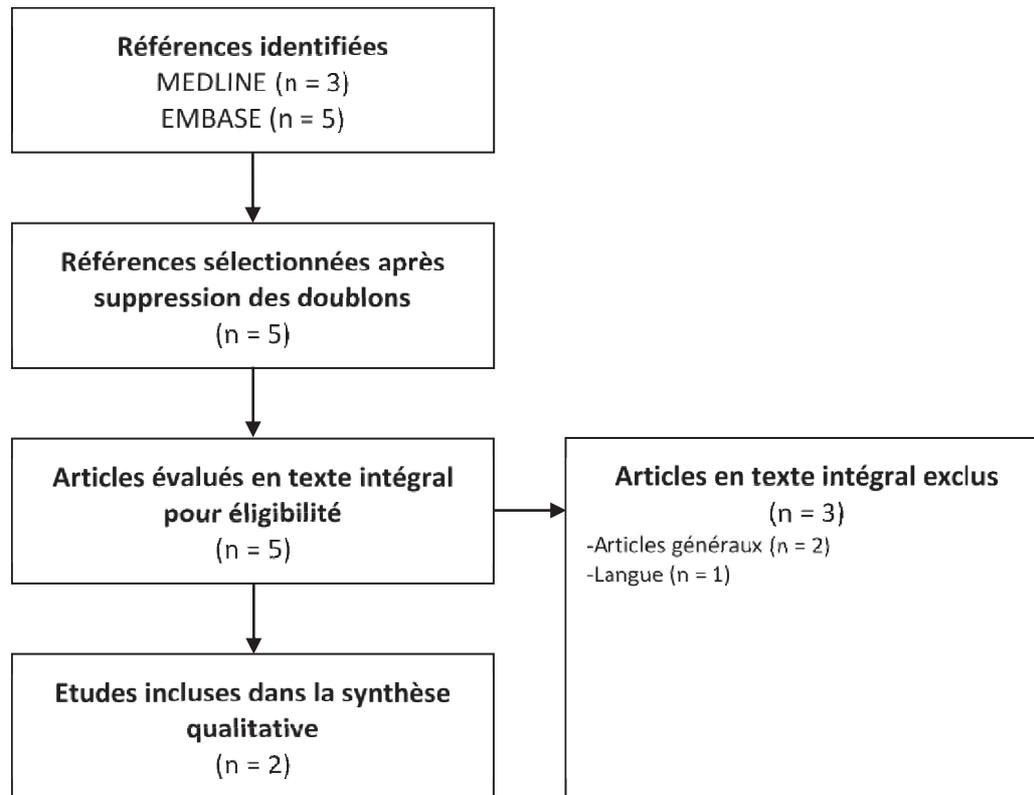
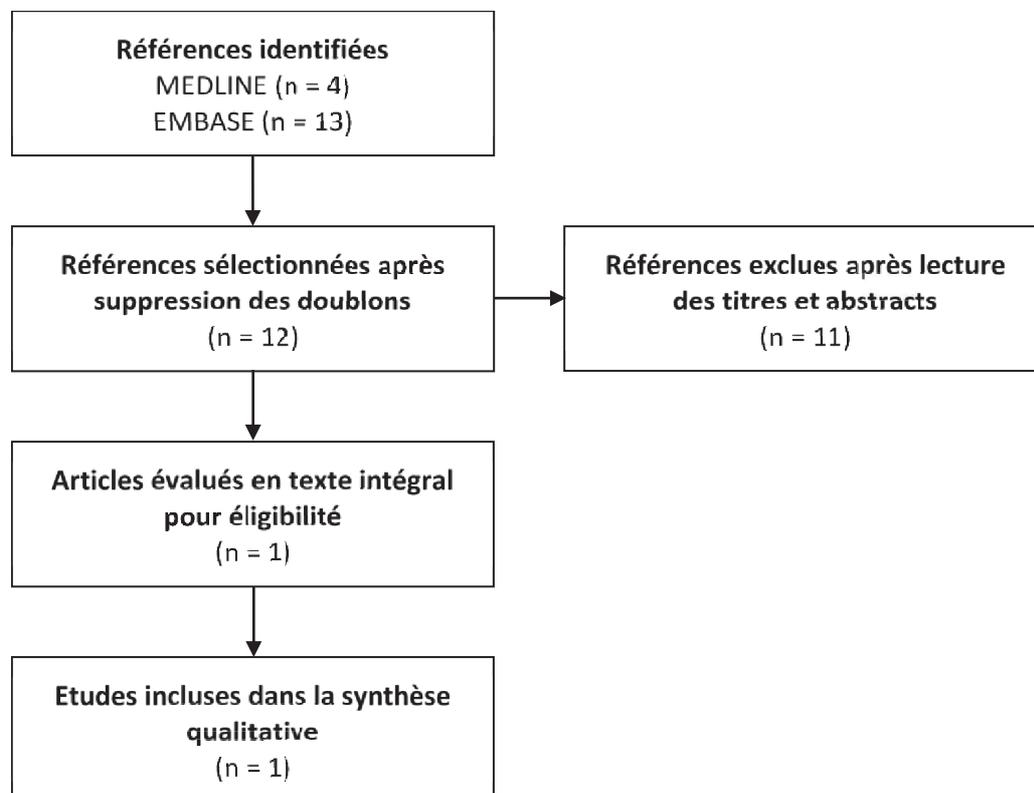
### Diagramme de flux 8 : maladie de Jessner-Kanof

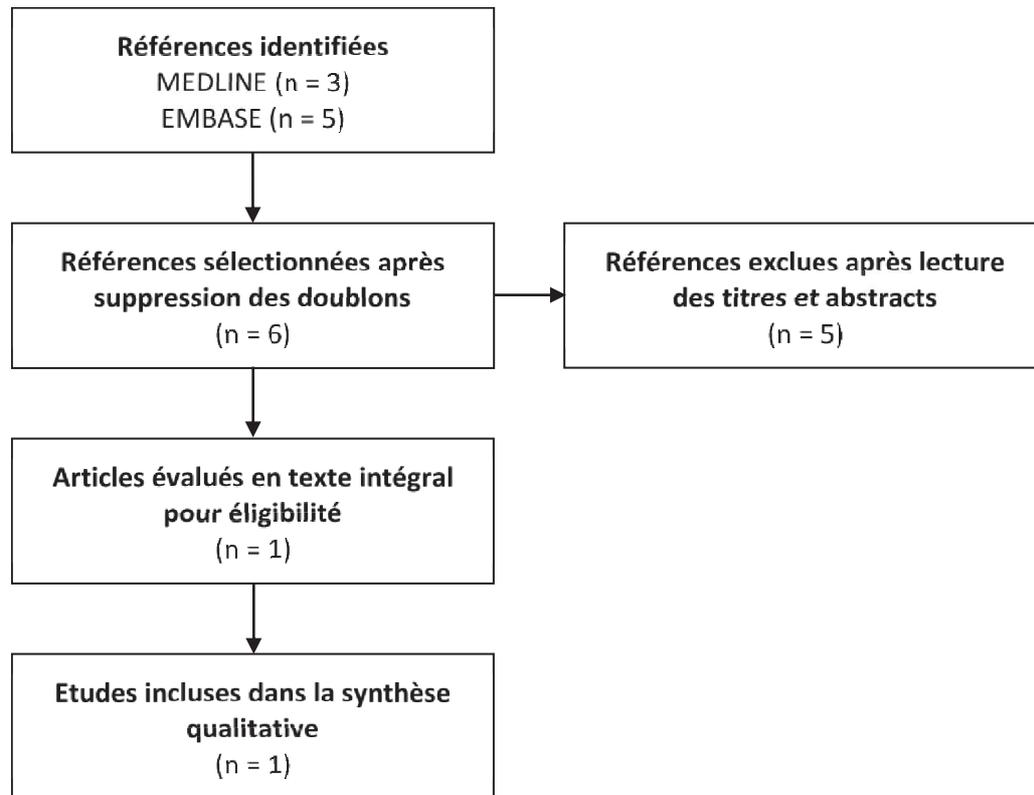
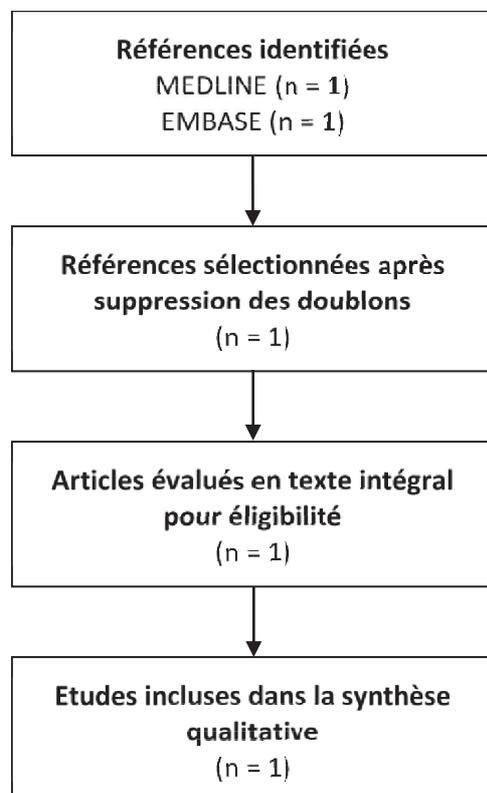


**Diagramme de flux 9 : urticaire et vascularite urticarienne**

**Diagramme de flux 10 : anéodermie**


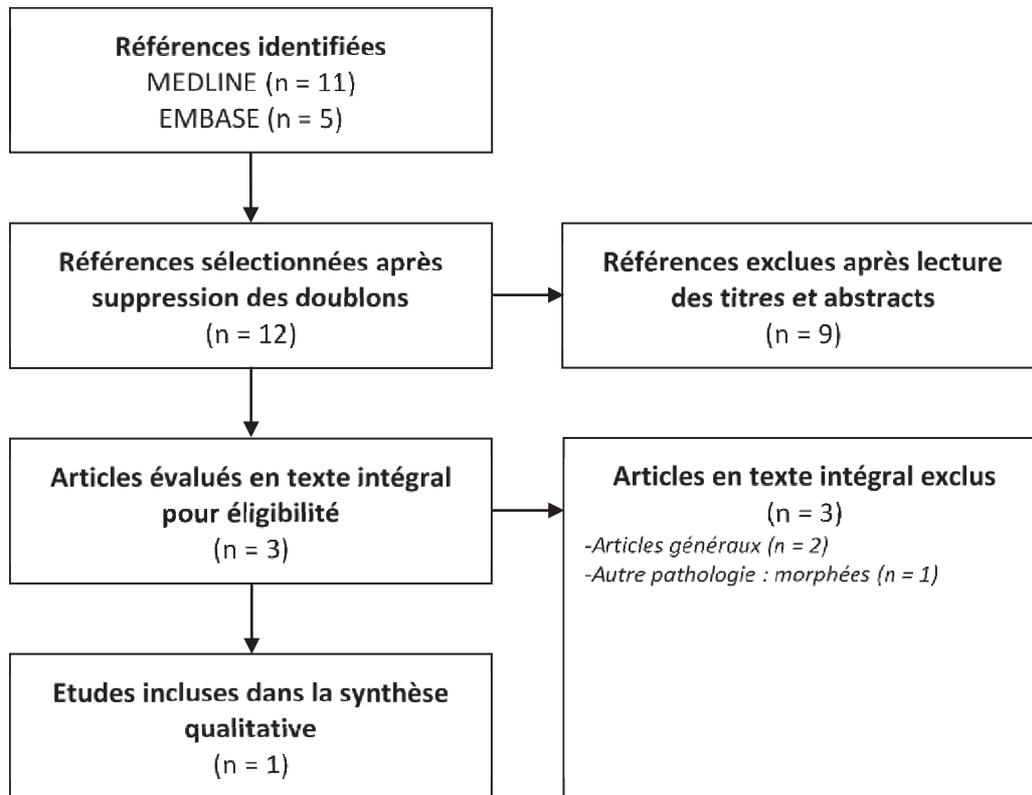
**Diagramme de flux 11 : sclérodémie systémique**

**Diagramme de flux 12 : panniculite**


**Diagramme de flux 13 : érythème polymorphe**

**Diagramme de flux 15 : lichen scléro-atrophique**


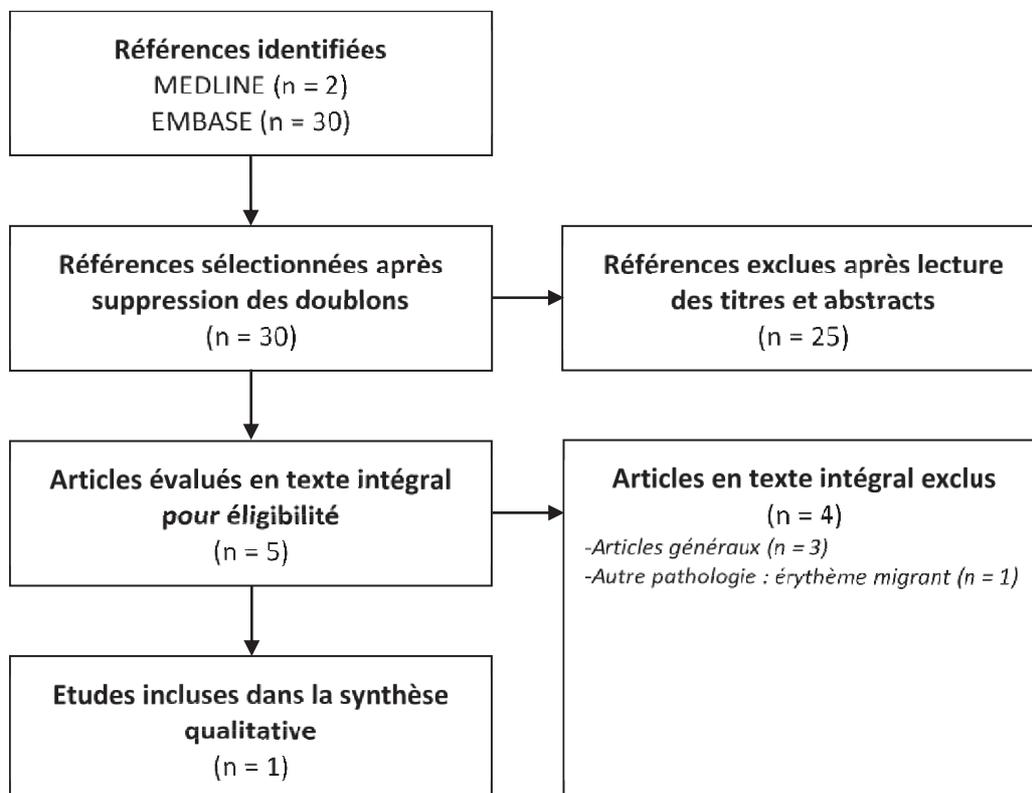
**Diagramme de flux 15 :xanthogranulome nécrobiotique**

**Diagramme de flux 16 : prurigo pigmentosa**


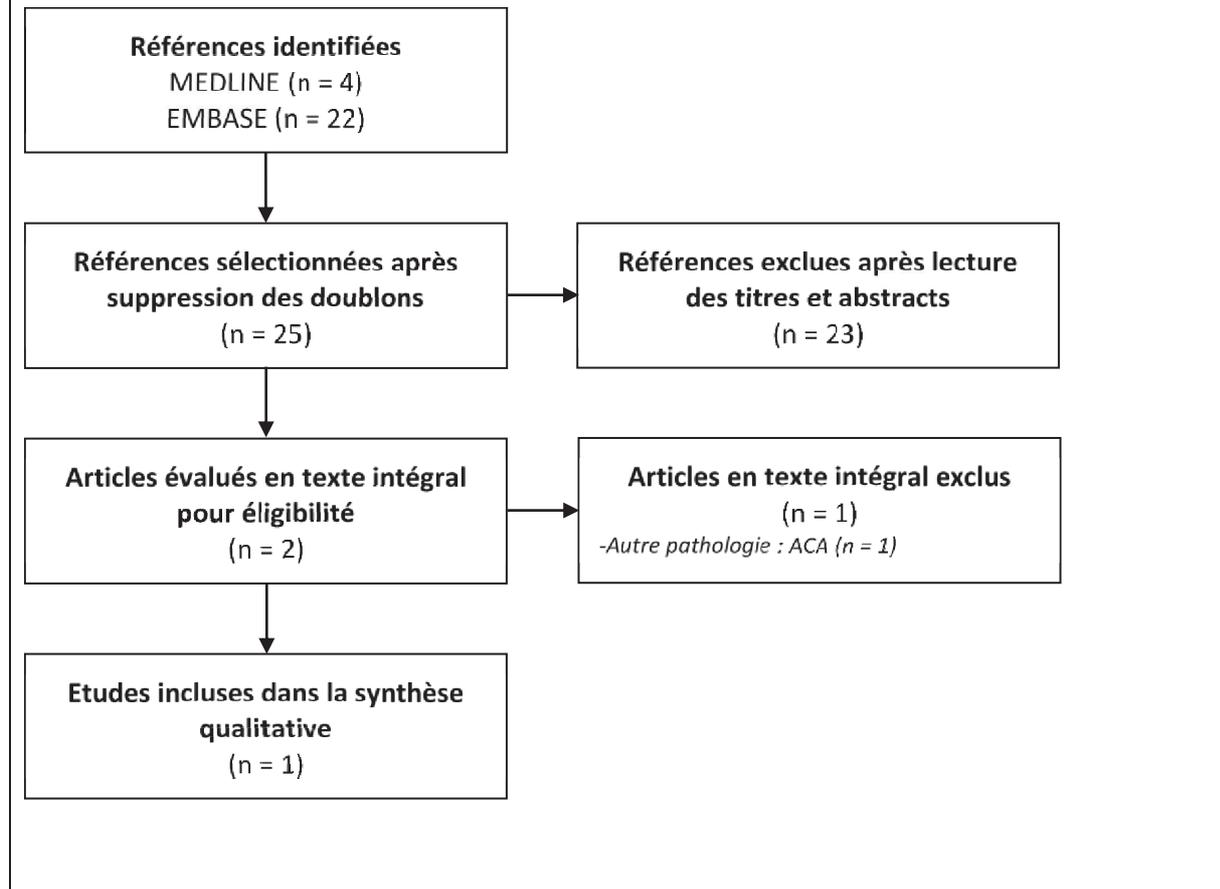
**Diagramme de flux 17 : cutis laxa****Diagramme de flux 18 : hyperkératose lenticulaire persistante**

### Diagramme de flux 19 : nécrobiose lipoidique



### Diagramme de flux 20 : pityriasis rosé de Gibert



**Diagramme de flux 19 : phénomène de Raynaud**

## BIBLIOGRAPHIE

1. Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet Lond Engl*. 2012;379(9814):461-73.
2. Septfonds A, Goronflot T, Jaulhac B, Roussel V, De Martino S, Guerreiro S, et al. Epidemiology of Lyme borreliosis through two surveillance systems: the national Sentinelles GP network and the national hospital discharge database, France, 2005 to 2016. *Eurosurveillance*. 2019;24(11):1800134.
3. Lenormand C, Jaulhac B, Lipsker D. Manifestations cutanées de la borréliose de Lyme. *EMC - Dermatol*. 2016;11(4):1-12.
4. Cerar T, Strle F, Stupica D, Ruzic-Sabljić E, McHugh G, Steere AC, et al. Differences in Genotype, Clinical Features, and Inflammatory Potential of *Borrelia burgdorferi* sensu stricto Strains from Europe and the United States. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(5):818-27.
5. Lenormand C, Jaulhac B, De Martino S, Barthel C, Lipsker D. Species of *Borrelia burgdorferi* complex that cause borrelial lymphocytoma in France. *Br J Dermatol*. 2009;161(1):174-6.
6. Colli C, Leinweber B, Müllegger R, Chott A, Kerl H, Cerroni L. *Borrelia burgdorferi*-associated lymphocytoma cutis: clinicopathologic, immunophenotypic, and molecular study of 106 cases. *J Cutan Pathol*. 2004;31(3):232-40.
7. Lenormand C, Jaulhac B, Debarbieux S, Dupin N, Granel-Brocard F, Adamski H, et al. Expanding the clinicopathological spectrum of late cutaneous Lyme borreliosis (acrodermatitis chronica atrophicans [ACA]): A prospective study of 20 culture- and/or polymerase chain reaction (PCR)-documented cases. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(4):685-92.
8. Adeolu M, Gupta RS. A phylogenomic and molecular marker based proposal for the division of the genus *Borrelia* into two genera: the emended genus *Borrelia* containing only the members of the relapsing fever *Borrelia*, and the genus *Borrelia* gen. nov. containing the members of the Lyme disease *Borrelia* (*Borrelia burgdorferi* sensu lato complex). *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2014;105(6):1049-72.
9. Margos G, Castillo-Ramirez S, Cutler S, Dessau RB, Eikeland R, Estrada-Peña A, et al. Rejection of the name *Borrelia* and all proposed species comb. nov. placed therein. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2020;70(5):3577-81.
10. Pritt BS, Respicio-Kingry LB, Sloan LM, Schriefer ME, Replogle AJ, Bjork J, et al. *Borrelia mayonii* sp. nov., a member of the *Borrelia burgdorferi* sensu lato complex, detected in patients and ticks in the upper midwestern United States. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2016;66(11):4878-80.

11. Masuzawa T. Terrestrial distribution of the Lyme borreliosis agent *Borrelia burgdorferi* sensu lato in East Asia. *Jpn J Infect Dis.* 2004;57(6):229-35.
12. Rosa PA, Tilly K, Stewart PE. The burgeoning molecular genetics of the Lyme disease spirochaete. *Nat Rev Microbiol.* 2005;3(2):129-43.
13. Schwameis M, Kündig T, Huber G, von Bidder L, Meinel L, Weisser R, et al. Topical azithromycin for the prevention of Lyme borreliosis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 efficacy trial. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(3):322-9.
14. Figoni J, Chirouze C, Hansmann Y, Lemogne C, Hentgen V, Saunier A, et al. Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French Scientific Societies (I): prevention, epidemiology, diagnosis. *Med Mal Infect.* 2019;49(5):318-34.
15. Aguero-Rosenfeld ME, Wang G, Schwartz I, Wormser GP. Diagnosis of Lyme Borreliosis. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18(3):484-509.
16. Lee SH, Vigliotti VS, Vigliotti JS, Jones W, Pappu S. Increased Sensitivity and Specificity of *Borrelia burgdorferi* 16S Ribosomal DNA Detection. *Am J Clin Pathol.* 2010;133(4):569-76.
17. Ružić-Sabljić E, Cerar T. Progress in the molecular diagnosis of Lyme disease. *Expert Rev Mol Diagn.* 2017;17(1):19-30.
18. Brettschneider S, Bruckbauer H, Klugbauer N, Hofmann H. Diagnostic Value of PCR for Detection of *Borrelia burgdorferi* in Skin Biopsy and Urine Samples from Patients with Skin Borreliosis. *J Clin Microbiol.* 1998;36(9):2658-65.
19. Lohr B, Fingerle V, Norris DE, Hunfeld K-P. Laboratory diagnosis of Lyme borreliosis: Current state of the art and future perspectives. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2018;55(4):219-45.
20. Pícha D, Moravcová L, Holečková D, Žd'árský E, Valešová M, Marešová V, et al. Examination of specific DNA by PCR in patients with different forms of Lyme borreliosis. *Int J Dermatol.* 2008;47(10):1004-10.
21. Honegr K, Hulínská D, Beran J, Dostál V, Havlasová J, Cermáková Z. Long term and repeated electron microscopy and PCR detection of *Borrelia burgdorferi* sensu lato after an antibiotic treatment. *Cent Eur J Public Health.* 2004;12(1):6-11.
22. Eisendle K, Grabner T, Zelger B. Focus Floating Microscopy: “Gold Standard” for Cutaneous Borreliosis? *Am J Clin Pathol.* 2007;127(2):213-22.
23. Jaulhac B, Saunier A, Caumes E, Bouiller K, Gehanno JF, Rabaud C, et al. Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French scientific societies (II). Biological diagnosis, treatment, persistent symptoms after documented or suspected Lyme borreliosis. *Med Mal Infect.* 2019;49(5):335-46.
24. Leeflang MMG, Ang CW, Berkhout J, Bijlmer HA, Van Bortel W, Brandenburg AH, et al. The diagnostic accuracy of serological tests for Lyme borreliosis in Europe: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2016;16(1):140.

25. Borréliose de Lyme et autres maladies transmises par les tiques : Pourquoi les sociétés scientifiques et professionnelles refusent de cautionner la recommandation de bonne pratique élaborée par la HAS [En ligne]. 2018 [consulté le 29 juin 2020]. Disponible sur : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/communiques/2018-07-19-communique-de-presse-borreliose-de-lyme.pdf>.
26. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009;339:b2535.
27. Fett N, Werth VP. Update on morphea: Part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(2):217-28.
28. Sartin JS, Oettel KR. A morphealike skin condition caused by *Borrelia burgdorferi* in an immunocompromised patient. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(9):1259-60, 1263.
29. Breier F, Khanakah G, Stanek G, Kunz G, Aberer E, Schmidt B, et al. Isolation and polymerase chain reaction typing of *Borrelia afzelii* from a skin lesion in a seronegative patient with generalized ulcerating bullous lichen sclerosus et atrophicus. *Br J Dermatol*. 2001;144(2):387-92.
30. Breier FH, Aberer E, Stanek G, Khanakaha G, Schlick A, Tappeiner G. Isolation of *Borrelia afzelii* from circumscribed scleroderma. *Br J Dermatol*. 1999;140(5):925-30.
31. Meis JF, Koopman R, van Bergen B, Pool G, Melchers W. No evidence for a relation between *Borrelia burgdorferi* infection and old lesions of localized scleroderma (morphea). *Arch Dermatol*. 1993;129(3):386-7.
32. Raguin G, Boisnic S, Souteyrand P, Baranton G, Piette JC, Godeau P, et al. No evidence for a spirochaetal origin of localized scleroderma. *Br J Dermatol*. 1992;127(3):218-20.
33. Lupoli S, Cutler SJ, Stephens CO, Wright DJ, Black CM. Lyme disease and localized scleroderma--no evidence for a common aetiology. *Br J Rheumatol*. 1991;30(2):154-6.
34. Alonso-Llamazares J, Persing DH, Anda P, Gibson LE, Rutledge BJ, Iglesias L. No evidence for *Borrelia burgdorferi* infection in lesions of morphea and lichen sclerosus et atrophicus in Spain. A prospective study and literature review. *Acta Derm Venereol*. 1997;77(4):299-304.
35. Zollinger T, Mertz KD, Schmid M, Schmitt A, Pfaltz M, Kempf W. *Borrelia* in granuloma annulare, morphea and lichen sclerosus: a PCR-based study and review of the literature. *J Cutan Pathol*. 2010;37(5):571-7.
36. Tolkki L, Hokynar K, Meri S, Panelius J, Puolakkainen M, Ranki A. Granuloma Annulare and Morphea: Correlation with *Borrelia burgdorferi* Infections and Chlamydia-related Bacteria. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(3):355-60.
37. Eisendle K, Grabner T, Zelger B. Morphoea: a manifestation of infection with *Borrelia* species? *Br J Dermatol*. 2007;157(6):1189-98.
38. Ozkan S, Atabey N, Fetil E, Erkizan V, Günes AT. Evidence for *Borrelia burgdorferi* in morphea and lichen sclerosus. *Int J Dermatol*. 2000;39(4):278-83.

39. Trevisan G. Detection of *Borrelia burgdorferi* in skin biopsies from patients with morphea by polymerase chain reaction. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1996;6(1):15-9.
40. Fujiwara H, Fujiwara K, Hashimoto K, Mehregan AH, Schaumburg-Lever G, Lange R, et al. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA (*B garinii* or *B afzelii*) in morphea and lichen sclerosus et atrophicus tissues of German and Japanese but not of US patients. *Arch Dermatol*. 1997;133(1):41-4.
41. Schempp C, Bocklage H, Lange R, Kölmel HW, Orfanos CE, Gollnick H. Further Evidence for *Borrelia burgdorferi* Infection in Morphea and Lichen Sclerosus et Atrophicus Confirmed by DNA Amplification. *J Invest Dermatol*. 1993;100(5):717-20.
42. Tomasini C. Cordoniform morphea: a clinicopathologic study of two cases presenting with the rope sign: Cordoniform morphea. *J Cutan Pathol*. 2016;43(7):613-22.
43. Cattonar P, Baldari U, Kokelj F, Righini MG, Trevisan G. Linear sclerodermic lesions of the neck in two patients with serology and PCR positivity for *Borrelia burgdorferi*. *Eur J Dermatol*. 1996;6(5):344-6.
44. Kaya G, Berset M, Prins C, Chavaz P, Saurat J-H. Chronic Borreliosis Presenting with Morphea- and Lichen sclerosus et atrophicus-Like Cutaneous Lesions. *Dermatology*. 2001;202(4):373-5.
45. di Meo N, Stinco G, Nan K, Pinzani C, Trevisan G. Parry-Romberg syndrome: A case with a possible association with lyme disease. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2015;24(4):77-9.
46. Gubertini N, Bonin S, Trevisan G. Lichen sclerosus et atrophicans, scleroderma en coup de sabre and Lyme borreliosis. *Dermatol Rep*. 2011;3(2):e27.
47. Yazdanpanah MJ, Sharifi N, Khooei A, Banihashemi M, Khaje-Daluae M, Shamsi A, et al. Frequency of *Borrelia* in Morphea Lesion by Polymerase Chain Reaction in Northeast of Iran. *Jundishapur J Microbiol*. 2015;8(8):e19730.
48. DeVito JR, Merogi AJ, Vo T, Boh EE, Fung HK, Freeman SM, et al. Role of *Borrelia burgdorferi* in the pathogenesis of morphea/scleroderma and lichen sclerosus et atrophicus: a PCR study of thirty-five cases. *J Cutan Pathol*. 1996;23(4):350-8.
49. Weide B, Schitteck B, Klyszcz T, Schüz K, Stark M, Rassner G, et al. Morphoea is neither associated with features of *Borrelia burgdorferi* infection, nor is this agent detectable in lesional skin by polymerase chain reaction. *Br J Dermatol*. 2000;143(4):780-5.
50. Fan W, Leonardi CL, Penneys NS. Absence of *Borrelia burgdorferi* in patients with localized scleroderma (morphea). *J Am Acad Dermatol*. 1995;33(4):682-4.
51. Wienecke R, Schlüpen E-M, Zöchling N, Neubert U w. e., Meurer M, Volkenandt M. No Evidence for *Borrelia burgdorferi*-Specific DNA in Lesions of Localized Scleroderma. *J Invest Dermatol*. 1995;104(1):23-6.

52. Goodlad JR, Davidson MM, Gordon P, Billington R, Ho-Yen DO. Morphea and *Borrelia burgdorferi*: results from the Scottish Highlands in the context of the world literature. *Mol Pathol MP*. 2002;55(6):374-8.
53. Colomé-Grimmer MI, Payne DA, Tying SK, Sanchez RL. *Borrelia burgdorferi* DNA and *Borrelia hermsii* DNA Are Not Associated With Morphea or Lichen Sclerosus et Atrophicus in the Southwestern United States. *Arch Dermatol*. 1997;133(9):1174-1174.
54. Dillon WI, Saed GM, Fivenson DP. *Borrelia burgdorferi* DNA is undetectable by polymerase chain reaction in skin lesions of morphea, scleroderma, or lichen sclerosus et atrophicus of patients from North America. *J Am Acad Dermatol*. 1995;33(4):617-20.
55. Ranki A, Aavik E, Peterson P, Schauman K, Nurmilaakso P. Successful Amplification of DNA Specific for Finnish *Borrelia burgdorferi* Isolates in Erythema Chronicum Migrans but Not in Circumscribed Scleroderma Lesions. *J Invest Dermatol*. 1994;102(3):339-45.
56. Santos M, Ribeiro-Rodrigues R, Talhari C, Ferreira LCL, Zelger B, Talhari S. Presence of *Borrelia burgdorferi* « Senu Lato » in patients with morphea from the Amazonic region in Brazil. *Int J Dermatol*. 2011;50(11):1373-8.
57. Verberkt. A boy with a tight skin: *Borrelia*-associated early-onset morphea. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:121-2.
58. Ross SA, Sánchez JL, Taboas JO. Spirochetal forms in the dermal lesions of morphea and lichen sclerosus et atrophicus. *Am J Dermatopathol*. 1990;12(4):357-62.
59. Zinchuk AN, Kalyuzhna LD, Pasichna IA. Is Localized Scleroderma Caused by *Borrelia burgdorferi*? *Vector Borne Zoonotic Dis Larchmt N*. 2016;16(9):577-80.
60. Lefaki I, Kalogeropoulou A, Stefanidou M, Kapetis E. Cutaneous borreliosis in Northern Greece. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1993;2(2):121-7.
61. Gutiérrez-Gómez C, Godínez-Hana AL, García-Hernández M, Suárez-Roa M de L, Toussaint-Caire S, Vega-Memije E, et al. Lack of IgG antibody seropositivity to *Borrelia burgdorferi* in patients with Parry-Romberg syndrome and linear morphea en coup de sabre in Mexico. *Int J Dermatol*. 2014;53(8):947-51.
62. Espinoza-León F, Arocha F, Hassanhi M, Arévalo J. Using the polymerase chain reaction to *Borrelia burgdorferi* infection in localized scleroderma injure (morphea), in Venezuelan patients. *Invest Clin*. 2010;51(3):381-90.
63. Esgleyes-Ribot T, Garcia-De la Torre I, Gonzalez-Mendoza A, Guerrerosantos J, Barceló R. Progressive facial hemiatrophy (Parry-Romberg syndrome) and antibodies to *Borrelia*. *J Am Acad Dermatol*. 1991;25(3):578.
64. Vaillant L, Goudeau A. Localized Scleroderma Is Not a *Borrelia burgdorferi* Infection in France. *Dermatology*. 1992;184(4):286-286.
65. Prinz JC, Kutasi Z, Weisenseel P, Póto L, Battyáni Z, Ruzicka T. « *Borrelia*-associated early-onset morphea »: a particular type of scleroderma in childhood and adolescence

- with high titer antinuclear antibodies? Results of a cohort analysis and presentation of three cases. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(2):248-55.
66. Buechner SA, Lautenschlager S, Itin P, Bircher A, Erb P. Lymphoproliferative Responses to *Borrelia burgdorferi* in Patients With Erythema Migrans, Acrodermatitis Chronica Atrophicans, Lymphadenosis Benigna Cutis, and Morphea. *Arch Dermatol.* 1995;131(6):673-7.
  67. Aberer E, Klade H, Stanek G, Gebhart W. *Borrelia burgdorferi* and different types of morphea. *Dermatologica.* 1991;182(3):145-54.
  68. Sommer A, Gambichler T, Bacharach-Buhles M, von Rothenburg T, Altmeyer P, Kreuter A. Clinical and serological characteristics of progressive facial hemiatrophy: A case series of 12 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(2):227-33.
  69. Miglino B, Viana M, Zavattaro E, Bonin S, Valente G, Colombo E. Localized scleroderma unius lateri and *Borrelia burgdorferi* infection. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012;78(3):383-5.
  70. Salpietro DC, Merlino MV, Bruglia S, Guarneri F, Vaccaro M. Linear scleroderma ‘en coup de sabre’ associated with facial atrophy in a patient seropositive for *Borrelia burgdorferi*: a true case of molecular mimicry? *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15(6):570-2.
  71. Sahin MT, Barış S, Karaman A. Parry-Romberg syndrome: a possible association with borreliosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18(2):204-7.
  72. Nakashima T, Maeda M, Hayashi T, Kitamura K. A case of generalized morphea with a high titer of anti-*Borrelia burgdorferi* antibodies. *J Dermatol.* 1999;26(12):821-4.
  73. Abele DC, Bedingfield RB, Chandler FW, Given KS. Progressive facial hemiatrophy (Parry-Romberg syndrome) and borreliosis. *J Am Acad Dermatol.* 1990;22(3):531-3.
  74. Rosen RM. Localized Scleroderma and *Borrelia* Antibody Seroconversion. *Int J Dermatol.* 1992;31(11):820-820.
  75. Johnson BJB, Pilgard MA, Russell TM. Assessment of new culture method for detection of *Borrelia* species from serum of lyme disease patients. *J Clin Microbiol.* 2014;52(3):721-4.
  76. Zwischenberger BA, Jacobe HT. A systematic review of morphea treatments and therapeutic algorithm. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(5):925-41.
  77. Brehmer-Andersson, Anders Hovmark, E. Acrodermatitis Chronica Atrophicans: Histopathologic Findings and Clinical Correlations in 111 Cases. *Acta Derm Venereol.* 1998;78(3):207-13.
  78. Lutz V, Francès C, Bessis D, Cosnes A, Kluger N, Godet J, et al. High frequency of genital lichen sclerosus in a prospective series of 76 patients with morphea: toward a better understanding of the spectrum of morphea. *Arch Dermatol.* 2012;148(1):24-8.

79. Braud A, Mahé A, Michel C, Cribier B, Lipsker D, Lenormand C. Isomorphic and symmetric adult-onset generalized morphea are associated with distinctive clinical features: a retrospective multicenter study. *J Am Acad Dermatol.* 2020;S0190962220323112.
80. Aberer E, Schmidt BL, Breier F, Kinaciyan T, Luger A. Amplification of DNA of *Borrelia burgdorferi* in urine samples of patients with granuloma annulare and lichen sclerosus et atrophicus. *Arch Dermatol.* 1999;135(2):210-2.
81. Eisendle K, Grabner T, Kutzner H, Zelger B. Possible Role of *Borreliaburgdorferi* Sensu Lato Infection in Lichen Sclerosus. *Arch Dermatol.* 2008;144(5):591-8.
82. George AA, Hixson CD, Peckham SJ, Tyler D, Zelger B. A case of oral lichen sclerosus with gingival involvement and *Borrelia* identification. *Histopathology.* 2014;65(1):146-8.
83. Farrell, Millard, Schomberg, Wojnarowska. An infective aetiology for vulval lichen sclerosus re-addressed. *Clin Exp Dermatol.* 1999;24(6):479-83.
84. Edmonds E, Mavin S, Francis N, Ho-Yen D, Bvunker C. *Borrelia burgdorferi* is not associated with genital lichen sclerosus in men. *Br J Dermatol.* 2009;160(2):459-60.
85. Lipscombe TK, Wayte J, Wojnarowska F, Marren P, Luzzi G. A study of clinical and aetiological factors and possible associations of lichen sclerosus in males. *Australas J Dermatol.* 1997;38(3):132-6.
86. Vaccaro M, Guarneri F, Borgia F, Cannavò SP, Benvenega S. Association of *Lichen Sclerosus* and Autoimmune Thyroiditis: Possible Role of *Borrelia Burgdorferi*? *Thyroid.* 2002;12(12):1147-8.
87. Hagedorn M, Buxmeyer B, Schmitt Y, Bauknecht T. Survey of genital lichen sclerosus in women and men. *Arch Gynecol Obstet.* 2002;266(2):86-91.
88. Vasudevan B, Sagar A, Bahal A, Mohanty A. Extragenital lichen sclerosus with aetiological link to *Borrelia*. *Med J Armed Forces India.* 2011;67(4):370-3.
89. Shelley WB, Shelley ED, Amurao CV. Treatment of lichen sclerosus with antibiotics. *Int J Dermatol.* 2006;45(9):1104-6.
90. Piette EW, Rosenbach M. Granuloma annulare: Pathogenesis, disease associations and triggers, and therapeutic options. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(3):467-79.
91. Strle F, Preac-Mursic V, Ruzic E, Wilske B, Cimperman J. Isolation of *Borrelia burgdorferi* from a skin lesion in a patient with granuloma annulare. *Infection.* 1991;19(5):351-2.
92. Ziemer M, Grabner T, Eisendle K, Baltaci M, Zelger B. Granuloma annulare - A manifestation of infection with *Borrelia*? *J Cutan Pathol.* 2008;35(11):1050-7.
93. Fernandez-Flores A, Ruzic-Sabljić E. Granuloma annulare displaying pseudorosettes in *Borelia* infection. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2008;17(4):171-6.

94. Gualco F, Zaccaria E, Drago F, Rebora A. Interstitial granuloma annulare and borreliosis: a new case. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21(8):1117-8.
95. Taş B, Biyik Özkaya D, Taşkin B, Sar M, Özdemirc B. Generalized granuloma annulare associated with *Borrelia burgdorferi* infection and p83 gene-a potential relation to the phenomenon of molecular mimicry and heat-shock proteins? Case report. *Turk Klin Dermatoloji.* 2013;23(1):21-7.
96. Taş B, Özdemir B, Altınay S. Facial granuloma annulare associated with *Borrelia burgdorferi* infection and seropositivity for P25, P30 and P31 proteins. *Nobel Med.* 2015;11(3):84-8.
97. Avitan-Hersh E, Sprecher H, Ramon M, Bergman R. Does infection play a role in the pathogenesis of granuloma annulare? *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(2):342-3.
98. van Dam AP. Molecular diagnosis of *Borrelia* bacteria for the diagnosis of Lyme disease. *Expert Opin Med Diagn.* 2011;5(2):135-49.
99. Annessi G, Paradisi M, Angelo C, Perez M, Puddu P, Girolomoni G. Annular lichenoid dermatitis of youth. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(6):1029-36.
100. Wilk M, Zelger BG, Emberger M, Zelger B. Annular Lichenoid Dermatitis (of Youth) Immunohistochemical and Serological Evidence for Another Clinical Presentation of *Borrelia* Infection in Patients of Western Austria: *Am J Dermatopathol.* 2017;39(3):177-80.
101. Mahmoudi H, Ghanadan A, Fahim S, Moghanlou S, Etesami I, Daneshpazhooch M. Annular lichenoid dermatitis of youth: report on two adult cases and one child. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2019;17(11):1173-6.
102. Debois D, Dargent J-L, Ngendahayo P, Roquet-Gravy P-P. Dermatite lichénoïde annulaire du sujet jeune : un cas et revue de la littérature. *Ann Dermatol Venereol.* 2018;145(5):365-75.
103. Ülkümen PK, Kocatürk E, Güngör S, Erzurumluoglu N. Annular lichenoid dermatitis of youth in a 15-year-old boy: Topical tacrolimus as a treatment option. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2016;82(4):467.
104. Mercurio MD, Gisondi P, Colato C, Schena D, Girolomoni G. Annular Lichenoid Dermatitis of Youth: Report of Six New Cases with Review of the Literature. *Dermatology.* 2015;231(3):195-200.
105. Leger MC, Gonzalez ME, Meehan S, Schaffer JV. Annular lichenoid dermatitis of youth in an American boy. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(5):e155-6.
106. Tsoitis G, Kanitakis J, Kyamidis K, Asvesti K, Lefaki I. Annular lichenoid dermatosis of youth. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(11):1339-40.
107. Kleikamp S, Kutzner H, Frosch PJ. Annular lichenoid dermatitis of youth - a further case in a 12-year-old girl. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2008;6(8):653-6.

108. de la Torre C, Flórez Á, Fernandez-Redondo V. Negative results of patch testing with standard and textile series in a case of annular lichenoid dermatitis of youth. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(1):172-3.
109. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellemkjaer L, Airio A, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *The Lancet.* 2001;357(9250):96-100.
110. Horowitz HW, Sanghera K, Goldberg N, Pechman D, Kamer R, Duray P, et al. Dermatomyositis associated with Lyme disease: case report and review of Lyme myositis. *Clin Infect Dis.* 1994;18(2):166-71.
111. Hoffmann JC, Stichtenoth DO, Zeidler H, Follmann M, Brandis A, Stanek G, et al. Lyme disease in a 74-year-old forest owner with symptoms of dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 1995;38(8):1157-60.
112. Waton J, Pinault A-L, Pouaha J, Truchetet F. Borreliose de Lyme mimant une dermatomyosite. *Rev Médecine Interne.* 2007;28(5):343-5.
113. Novitch M, Wahab A, Kakarala R, Mukerji R. The Emergence of a Forgotten Entity: Dermatomyositis-like Presentation of Lyme Disease in Rural Wisconsin. *Cureus.* 2018;10(5):e2608.
114. Birlutiu V, Birlutiu RM. Lyme Borreliosis as a Trigger of Dermatomyositis and Cerebral Thrombosis. Clinical Presentations of This Unusual Manifestation of Lyme Disease. In: *Lyme Disease.* SM Group. Dover: SM Group; 2016. p. 1-12.
115. Mahfoudhi M, Turki S, Kheder A. Forme atypique d'une maladie de Lyme. *Pan Afr Med J.* 2015;21:100.
116. Tilea A-M, Georgescu M, Badea MA, Costache DO, Costache RS. Paraneoplastic dermatomyositis in a case of borreliosis - a case report. *Balk Mil Med Rev.* 2014;17:218.
117. Nguyen H, Le C, Nguyen H. Acute lyme infection presenting with amyopathic dermatomyositis and rapidly fatal interstitial pulmonary fibrosis: a case report. *J Med Case Reports.* 2010;4(1):187.
118. Arniaud D, Mattei JP, Pham T, Guis S, Baïada-Demoux AL, Serratrice J, et al. Coexistent dermatomyositis, relapsing polychondritis, and positive Lyme serology. A case-report. *Rev Rhum Engl Ed.* 1997;64(10):589-90.
119. Holmgren AR, Matteson EL. Lyme myositis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2697-700.
120. Shulman LE. Diffuse fasciitis with eosinophilia: a new syndrome? *Trans Assoc Am Physicians.* 1975;88:70-86.
121. Mertens JS, Seyger MMB, Thurlings RM, Radstake TRDJ, de Jong EMGJ. Morphea and Eosinophilic Fasciitis: An Update. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18(4):491-512.

122. Hashimoto Y, Takahashi H, Matsuo S, Hirai K, Takemori N, Nakao M, et al. Polymerase Chain Reaction of *Borrelia burgdorferi* Flagellin Gene in Shulman Syndrome. *Dermatology*. 1996;192(2):136-9.
123. Granter SR, Barnhill RL, Duray PH. Borrelial Fasciitis: Diffuse Fasciitis and Peripheral Eosinophilia Associated with *Borrelia* Infection: *Am J Dermatopathol*. 1996;18(5):465-73.
124. Lang C, Masouyé I, Mühlstädt M, Quenan S, Kaya G, Laffitte E. *Borrelia*-associated Fasciitis: Two Cases. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(5):660-2.
125. Houtman PM, Jansen TL, Weel J, Grond JKA. Borrelial fasciitis: as yet insufficient proof for a distinct entity. *Rheumatol Int*. 2009;29(11):1385-8.
126. Antón E. Failure to demonstrate *Borrelia burgdorferi* -specific DNA in lesions of eosinophilic fasciitis. *Histopathology*. 2006;49(1):88-90.
127. Antic M, Lautenschlager S, Itin PH. Eosinophilic Fasciitis 30 Years after – What Do We Really Know? *Dermatology*. 2006;213(2):93-101.
128. Belot V, Mulleman D, Perrinaud A, Abdallah-lotf M, Machet M-C, Machet L. Fasciite à éosinophiles survenue secondairement à une infection par *Borrelia burgdorferi*. *Ann Dermatol Venereol*. 2007;134(8-9):673-7.
129. Mosconi S, Streit M, Brönimann M, Braathen LR. Eosinophilic Fasciitis (Shulman Syndrome). *Dermatology*. 2002;205(2):204-6.
130. Hirai K, Takemori N, Yanagawa N, Namiki M, Iizuka H, Miyamoto K. *Borrelia burgdorferi* and Shulman syndrome. *Lancet Lond Engl*. 1992;340(8833):1472.
131. Savely VR, Leitao MM, Stricker RB. The mystery of Morgellons disease: infection or delusion? *Am J Clin Dermatol*. 2006;7(1):1-5.
132. Savely VR, Stricker RB. Morgellons disease: Analysis of a population with clinically confirmed microscopic subcutaneous fibers of unknown etiology. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2010;3:67-78.
133. Middelveen MJ, Du Cruz I, Fesler MC, Stricker RB, Shah JS. Detection of tick-borne infection in Morgellons disease patients by serological and molecular techniques. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2018;11:561-9.
134. Middelveen MJ, Martinez RM, Fesler MC, Sapi E, Burke J, Shah JS, et al. Classification and Staging of Morgellons Disease: Lessons from Syphilis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2020;13:145-64.
135. Middelveen MJ, Burugu D, Poruri A, Burke J, Mayne PJ, Sapi E, et al. Association of spirochetal infection with Morgellons disease. *F1000Research*. 2013;2:25.
136. Middelveen MJ, Filush KR, Bandoski C, Kasliwala RS, Melillo A, Stricker RB, et al. Mixed *Borrelia burgdorferi* and *Helicobacter pylori* Biofilms in Morgellons Disease Dermatological Specimens. *Healthcare*. 2019;7(2):70.

137. Middelveen MJ, Bandoski C, Burke J, Sapi E, Filush KR, Wang Y, et al. Exploring the association between Morgellons disease and Lyme disease: identification of *Borrelia burgdorferi* in Morgellons disease patients. *BMC Dermatol.* 2015;15(1):1.
138. Pearson ML, Selby JV, Katz KA, Cantrell V, Braden CR, Parise ME, et al. Clinical, Epidemiologic, Histopathologic and Molecular Features of an Unexplained Dermopathy. *PLoS One.* 2012;7(1):e29908.
139. Roncati L, Gatti AM, Pusiol T, Piscioli F, Barbolini G, Maiorana A. The first investigative science-based evidence of Morgellons psychogenesis. *Ultrastruct Pathol.* 2016;40(5):249-53.
140. Shuman MA, Corash L, Abrams DI, Hittelman KJ. Retraction: Stricker RB, Abrams DI, Corash L, Shuman MA. Target platelet antigen in homosexual men with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1985; 313:1375-80. *N Engl J Med.* 1991;325(21):1487-1487.
141. Lipsker D, Mitschler A, Grosshans E, Cribier B. Could Jessner's Lymphocytic Infiltrate of the Skin Be a Dermal Variant of Lupus Erythematosus? An Analysis of 210 Cases. *Dermatol Basel Switz.* 2006;213(1):15-22.
142. Rabb DC, Leshner JL, Chandler FW. Polymerase chain reaction confirmation of *Borrelia burgdorferi* in benign lymphocytic infiltrate of dermis. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26(2):267-8.
143. Ziemer M, Eisendle K, Müller H, Zelger B. Lymphocytic infiltration of the skin (Jessner-Kanof) but not reticular erythematous mucinosis occasionally represents clinical manifestations of *Borrelia*-associated pseudolymphoma. *Br J Dermatol.* 2009;161(3):583-90.
144. Kaatz M, Zelger B, Norgauer J, Ziemer M. Lymphocytic infiltration (Jessner?Kanof): lupus erythematosus tumidus or a manifestation of borreliosis? *Br J Dermatol.* 2007;157(2):403-5.
145. Guillaume JC. Crossover Study of Thalidomide vs Placebo in Jessner's Lymphocytic Infiltration of the Skin. *Arch Dermatol.* 1995;131(9):1032-5.
146. Bagot M, Revuz J. Jessner-Kanof lesion and *Borrelia* infection. *J Am Acad Dermatol.* 1990;23(4):772.
147. Buss YA, Garrelfs UC, Sticherling M. Chronic urticaria ? which clinical parameters are pathogenetically relevant? A retrospective investigation of 339 patients. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007;5(1):22-7.
148. Wilking H, Fingerle V, Klier C, Thamm M, Stark K. Antibodies against *Borrelia burgdorferi* sensu lato among Adults, Germany, 2008–2011. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(1):107-10.
149. McFadden JP, Greaves MW. Urticarial lesions and Lyme disease. *J Am Acad Dermatol.* 1991;25(1):131-2.

150. Gereige J, Hysell K, Reynolds K, Guenechea-Sola M. An unusual infectious cause of acute urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(5):S90.
151. Michael M, Gmitter T. A Case of Disseminated Lyme Disease Presenting as Chronic Urticaria. *Cureus.* 2019;11(9):e5600.
152. Olson JC, Esterly NB. Urticarial vasculitis and Lyme disease. *J Am Acad Dermatol.* 1990;22(6):1114-6.
153. Estevao J, Ilina S, Carneiro C, Rita H, Santos C, Arez L. Leukocytoclastic vasculitis. 2013;24(S1):e252-3.
154. Hodak E, David M. Primary Anetoderma and Antiphospholipid Antibodies—Review of the Literature. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2007;32(2):162-6.
155. Trevisan G, Padovan C, Scaini M, Cinco M, Floris R, Bonin S. Anetoderma Associated with Lyme Disease: A Case Report. *Acta Derm Venereol.* 2008;88(5):536-8.
156. Rigot E, Hantz VD, Labrousse F, Martin C, Dubos M, Assikar S, et al. Unusual cutaneous manifestations of late Lyme borreliosis. *Eur J Dermatol.* 2015;25(3):277-9.
157. Hofer T, Goldenberger D, Itin PH. Anetoderma and borreliosis: is there a pathogenetic relationship? *Eur J Dermatol EJD.* 2003;13(4):399-401.
158. Bauer J, Leitz G, Palmedo G, Hgel H. Anetoderma: Another facet of Lyme disease? *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(5):S86-8.
159. Stephansson EA, Niemi K-M. Antiphospholipid Antibodies and Anetoderma: Are They Associated? *Dermatology.* 1995;191(3):204-9.
160. Wackernagel A, Bergmann A, Aberer E. Acute exacerbation of systemic scleroderma in *Borrelia burgdorferi* infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005;19(1):93-6.
161. Mayes MD, Whittum-Hudson JA, Oszust C, Gérard HC, Hudson AP. Lack of evidence for bacterial infections in skin in patients with systemic sclerosis. *Am J Med Sci.* 2009;337(4):233-5.
162. Chyzheuskaya I, Belyaeva L, Filonovich R, Zaitseva L, Lyatun A. Infectious agents in juvenile scleroderma. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2014;12(Suppl 1):P306.
163. Viljanen MK, Oksi J, Salomaa P, Skurnik M, Peltonen R, Kalimo H. Cultivation of *Borrelia burgdorferi* from the blood and a subcutaneous lesion of a patient with relapsing febrile nodular nonsuppurative panniculitis. *J Infect Dis.* mars 1992;165(3):596-7.
164. Kempf W, Kazakov D, Kutzner H. Lobular Panniculitis due to *Borrelia burgdorferi* Infection Mimicking Subcutaneous Panniculitis-Like T-Cell Lymphoma. *Am J Dermatopathol.* 2013;35(2):e30-3.
165. Dittmer MR, Willis MS, Selby JC, Liu V. Septolobular panniculitis in disseminated Lyme borreliosis. *J Cutan Pathol.* 2018;45(4):274-7.

166. Garcia-Silva J, Fernandez-Lopez E, Pena-Penabad C, Luna G, Armijo M. Sweet's syndrome and erythema nodosum in a patient with positive serology for *Borrelia burgdorferi*. *Eur J Dermatol*. 1995;5:135-8.
167. Schuttelaara M-LA, Laeijendeckera R, Heinhuisb RJ, Van Joostc Th. Erythema multiforme and persistent erythema as early cutaneous manifestations of Lyme disease. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37(5):873-5.
168. Harwell JI, Fisher D. Fever, cough and rash in a twelve-year-old traveler. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19(1):81, 87-8.
169. Lesire V, Mchet L, Toledano C, de Muret A, Maillard H, Lorette G, et al. Atypical erythema multiforme occurring at the early phase of Lyme disease? *Acta Derm Venereol*. 2000;80(3):222.
170. Kennedy CE, Azfar RS, Honig PJ. Lyme Disease as a Cause of Acropapular Dermatitis of Childhood. *Pediatr Dermatol*. 2009;26(5):635-6.
171. Baldari U, Cattonar P, Nobile C, Celli B, Righini MG, Trevisan G. Infantile acrodermatitis of Gianotti-Crosti and Lyme borreliosis. *Acta Derm Venereol*. 1996;76(3):242-3.
172. Miguel D, Lukacs J, Illing T, Elsner P. Treatment of necrobiotic xanthogranuloma – a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(2):221-35.
173. Zelger B, Eisendle K, Mensing C, Zelger B. Detection of spirochetal micro-organisms by focus-floating microscopy in necrobiotic xanthogranuloma. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(6):1026-30.
174. Štokr J, Kodetová D, Vosmík F, Krejča M. Necrobiotic Xanthogranuloma Presenting as a Solitary Tumor: *Am J Dermatopathol*. 2000;22(5):453-6.
175. Cribier B. Prurigo pigmentosa : une entité que le dermatologue doit connaître. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2019;146(3):173-4.
176. Chao L-L, Lu C-F, Shih C-M. Molecular detection and genetic identification of *Borrelia garinii* and *Borrelia afzelii* from patients presenting with a rare skin manifestation of prurigo pigmentosa in Taiwan. *Int J Infect Dis*. 2013;17(12):e1141-7.
177. Berk DR, Bentley DD, Bayliss SJ, Lind A, Urban Z. Cutis laxa: A review. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(5):842.e1-842.e17.
178. Ozkan S, Fetil E, Günes AT, Bozkurt E, Sahin T, Erkizan V, et al. Cutis laxa acquisita: is there any association with *Borrelia burgdorferi*? *Eur J Dermatol*. 1999;9(7):561-4.
179. Schwarzova K, Kozub P, Szep Z, Golovchenko M, Rudenko N. Detection of *Borrelia burgdorferi* sensu stricto and *Borrelia garinii* DNAs in patient with Hyperkeratosis lenticularis perstans (Flegel disease). *Folia Microbiol (Praha)*. 2016;61(5):359-63.
180. Hashemi DA, Brown-Joel ZO, Tkachenko E, Nelson CA, Noe MH, Imadojemu S, et al. Clinical Features and Comorbidities of Patients With Necrobiosis Lipoidica With or Without Diabetes. *JAMA*. 2019;155(4):455-9.

181. Eisendle K, Baltaci M, Kutzner H, Zelger B. Detection of spirochaetal microorganisms by focus floating microscopy in necrobiosis lipoidica in patients from central Europe. *Histopathology*. 2008;52(7):877-84.
182. Drago F, Broccolo F, Rebora A. Pityriasis rosea: an update with a critical appraisal of its possible herpesviral etiology. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(2):303-18.
183. Ehsani AH, Nasimi M, Bigdelo Z. Pityriasis rosea as a cutaneous manifestation of COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:e436-e437.
184. Stinco G, Ruscio M, Proscia D, Piccirillo F. Borrelia Infection and Pityriasis Rosea. *Acta Derm Venereol*. 2009;89(1):97-8.
185. Pierson JC, Tegeder AR, Lesiak K. Multiple lesions of erythema migrans in a “Christmas tree” pattern as a presenting sign of Lyme disease. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(2):e23-4.
186. Kristóf V, Bózsik BP, Szirtes M, Simonyi J. Lyme borreliosis and Raynaud’s syndrome. *Lancet Lond Engl*. 21 avr 1990;335(8695):975-6.
187. Lipsker D, Saurat J-H. A New Concept: Paraviral Eruptions. *Dermatology*. 2005;211(4):309-11.
188. Misery L. Morgellons syndrome: a disease transmitted via the media. *Ann Dermatol Venereol*. 2013;140(1):59-62.
189. Khatri S, Torok KS, Mirizio E, Liu C, Astakhova K. Autoantibodies in Morphea: An Update. *Front Immunol*. 2019;10:1487.
190. Terlouw A, Santegoets LAM, van der Meijden WI, Heijmans-Antonissen C, Swagemakers SMA, van der Spek PJ, et al. An autoimmune phenotype in vulvar lichen sclerosus and lichen planus: a Th1 response and high levels of microRNA-155. *J Invest Dermatol*. 2012;132(3):658-66.
191. Fayyazi A, Schweyer S, Eichmeyer B, Herms J, Hemmerlein B, Radzun HJ, et al. Expression of IFN $\gamma$ , coexpression of TNF $\alpha$  and matrix metalloproteinases and apoptosis of T lymphocytes and macrophages in granuloma annulare. *Arch Dermatol Res*. 2000;292(8):384-90.
192. Bernard Q, Thakur M, Smith AA, Kitsou C, Yang X, Pal U. Borrelia burgdorferi protein interactions critical for microbial persistence in mammals. *Cell Microbiol*. 2019;21(2):e12885.
193. Zambrano MC, Beklemisheva AA, Bryksin AV, Newman SA, Cabello FC. Borrelia burgdorferi Binds to, Invades, and Colonizes Native Type I Collagen Lattices. *Infect Immun*. 2004;72(6):3138-46.
194. Schramm F, Kern A, Barthel C, Nadaud S, Meyer N, Jaulhac B, et al. Microarray Analyses of Inflammation Response of Human Dermal Fibroblasts to Different Strains of Borrelia burgdorferi Sensu Stricto. *PLOS ONE*. 2012;7(6):e40046.

195. Antonara S, Ristow L, McCarthy J, Coburn J. Effect of *Borrelia burgdorferi* OspC at the site of inoculation in mouse skin. *Infect Immun*. 2010;78(11):4723-33.
196. Singh SK, Girschick HJ. Toll-like receptors in *Borrelia burgdorferi*-induced inflammation. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12(8):705-17.
197. Marques A, Schwartz I, Wormser GP, Wang Y, Hornung RL, Demirkale CY, et al. Transcriptome Assessment of Erythema Migrans Skin Lesions in Patients With Early Lyme Disease Reveals Predominant Interferon Signaling. *J Infect Dis*. 2017;217(1):158-67.
198. Müllegger RR, Means TK, Shin JJ, Lee M, Jones KL, Glickstein LJ, et al. Chemokine Signatures in the Skin Disorders of Lyme Borreliosis in Europe: Predominance of CXCL9 and CXCL10 in Erythema Migrans and Acrodermatitis and CXCL13 in Lymphocytoma. *Infect Immun*. 2007;75(9):4621-8.
199. Shin JJ, Glickstein LJ, Steere AC. High levels of inflammatory chemokines and cytokines in joint fluid and synovial tissue throughout the course of antibiotic-refractory lyme arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56(4):1325-35.
200. Berndtson K. Review of evidence for immune evasion and persistent infection in Lyme disease. *Int J Gen Med*. 2013;291.
201. Kuiper H, van Dam AP, Spanjaard L, de Jongh BM, Widjojokusumo A, Ramselaar TC, et al. Isolation of *Borrelia burgdorferi* from biopsy specimens taken from healthy-looking skin of patients with Lyme borreliosis. *J Clin Microbiol*. 1994;32(3):715-20.
202. Steere AC, Angelis SM. Therapy for Lyme arthritis: Strategies for the treatment of antibiotic-refractory arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(10):3079-86.
203. Li X, McHugh GA, Damle N, Sikand VK, Glickstein L, Steere AC. Burden and viability of *Borrelia burgdorferi* in skin and joints of patients with erythema migrans or lyme arthritis. *Arthritis Rheum*. 2011;63(8):2238-47.
204. Strle K, Sulka KB, Pianta A, Crowley JT, Arvikar SL, Anselmo A, et al. T-Helper 17 Cell Cytokine Responses in Lyme Disease Correlate With *Borrelia burgdorferi* Antibodies During Early Infection and With Autoantibodies Late in the Illness in Patients With Antibiotic-Refractory Lyme Arthritis. *Clin Infect Dis*. 2017;64(7):930-8.
205. Jutras BL, Lochhead RB, Kloos ZA, Biboy J, Strle K, Booth CJ, et al. *Borrelia burgdorferi* peptidoglycan is a persistent antigen in patients with Lyme arthritis. *Proc Natl Acad Sci*. 2019;116(27):13498-507.
206. Whiteside SK, Snook JP, Ma Y, Sonderegger FL, Fisher C, Petersen C, et al. IL-10 deficiency reveals a role for TLR2-dependent bystander activation of T cells in Lyme arthritis. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2018;200(4):1457-70.
207. Whiteside SK, Snook JP, Williams MA, Weis JJ. Bystander T Cells: A Balancing Act of Friends and Foes. *Trends Immunol*. 2018;39(12):1021-35.
208. Vanderlugt CL, Miller SD. Epitope spreading in immune-mediated diseases: implications for immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2002;2(2):85-95.

209. Straubinger RK. PCR-Based Quantification of *Borrelia burgdorferi* Organisms in Canine Tissues over a 500-Day Postinfection Period. *J Clin Microbiol.* 2000;38(6):2191-9.
210. Hodzic E, Feng S, Holden K, Freet KJ, Barthold SW. Persistence of *Borrelia burgdorferi* following Antibiotic Treatment in Mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(5):1728-36.
211. Nowakowski J, Schwartz I, Liveris D, Wang G, Rosenfeld MEA, Girao G, et al. Laboratory Diagnostic Techniques for Patients with Early Lyme Disease Associated with Erythema Migrans: A Comparison of Different Techniques. *Clin Infect Dis.* 2001;33(12):2023-7.
212. Bernard Q, Grillon A, Lenormand C, Ehret-Sabatier L, Boulanger N. Skin Interface, a Key Player for *Borrelia* Multiplication and Persistence in Lyme Borreliosis. *Trends Parasitol.* 2020;36(3):304-14.