

**ARCHIVÉ :
POUR RECHERCHE
OU RÉFÉRENCE UNIQUEMENT**

La Note mauve

La maladie de Lyme : une maladie bactérienne transmise par les tiques qui gagne en importance au Canada

Harvey Artsob, Ph.D.

Ex-directeur, Section des zoonoses et des pathogènes spéciaux, Laboratoire national de microbiologie, Agence de la santé publique du Canada, et professeur agrégé adjoint, Département de microbiologie médicale, Université du Manitoba, Winnipeg (Manitoba)

Points clés

- La maladie de Lyme est une maladie multisystémique qu'on peut contracter dans toutes les provinces canadiennes.
- La maladie de Lyme se propage au Canada et on peut s'attendre à ce que sa propagation se poursuive au cours des années à venir.
- Selon les études menées à ce jour, il y a en Nouvelle-Écosse, au Nouveau-Brunswick, au Québec, en Ontario, au Manitoba et en Colombie-Britannique certaines régions endémiques où le risque de contracter la maladie de Lyme est élevé.
- Les tests diagnostiques actuels sont efficaces quand la maladie de Lyme est disséminée, mais pas quand elle est au stade précoce. C'est pourquoi les cas cliniques de maladie de Lyme au stade précoce sont mal documentés au Canada.
- Les aspects cliniques et diagnostiques de la maladie de Lyme sont controversés, mais un comité d'examen indépendant a énergiquement appuyé les lignes directrices publiées en 2006 par l'*Infectious Disease Society of America*.
- Les recherches visant l'amélioration du diagnostic et le traitement des symptômes n'ayant pas d'explication médicale sont très souhaitables.

Activité de la maladie de Lyme au Canada

Premières études

La maladie de Lyme est une maladie bactérienne transmise par les tiques, une des nombreuses zoonoses transmises par les arthropodes au Canada (Artsob, 2000). C'est l'infection transmise par les tiques la plus courante de l'hémisphère Nord. Au sens strict, la seule espèce infectieuse connue qui cause la maladie de Lyme est *Borrelia burgdorferi*, mais en Europe, la maladie peut aussi être causée par *B. burgdorferi*, *B. afzelii*, *B. gairinii* et, parfois, par d'autres espèces du genre *Borrelia* (Steere, 2001).

En 1979, un biologiste qui travaillait à Long Point, en Ontario, une région d'activité connue des tiques *Ixodes scapularis* à l'époque (Watson & Anderson, 1976), a commencé à présenter des symptômes évoquant la maladie de Lyme, dont une enflure des genoux. Ses symptômes arthritiques ont évolué durant neuf ans et, pendant cette période, la présence de *B. burgdorferi*, agent responsable de la maladie de Lyme, dans les tiques *I. dammini* (reclassifiées depuis comme faisant partie du complexe *I. scapularis*) a été démontrée à Long Point (Barker IK et al., 1992). Des analyses du sang de cet homme effectuées au laboratoire de l'auteur ont révélé qu'il contenait des taux élevés d'anticorps dirigés contre *B. burgdorferi* (observations non publiées). L'antibiothérapie administrée a réussi. Des comptes rendus antérieurs avaient évoqué des cas de maladie de Lyme chez l'humain au Canada (Bollegraaf, 1988; Todd et Carter, 1989), mais le cas du biologiste pourrait très bien être le premier cas de maladie de Lyme contractée au Canada qui réponde aux critères cliniques, épidémiologiques et biologiques voulus pour être considéré comme confirmé.

Des études canadiennes dont l'objet était de documenter la présence de *B. burgdorferi* et de la maladie de Lyme au Canada ont été menées dans les années 80, surtout en Ontario et en Colombie-Britannique. Au cours d'une étude sérologique par la méthode des anticorps immunofluorescents (AIF) menée en 1985 et 1986 auprès de 200 patients ontariens atteints d'arthrite juvénile, il y a eu une seule patiente chez qui le taux a été supérieur à 1:32. Chez cette patiente, il y a eu une séroconversion pendant la maladie. Toutefois,

l'arthrite dont elle souffrait n'était pas considérée comme typique de la maladie de Lyme (Laxer et Artsob, 1988). Artsob et ses collaborateurs (1993) ont, de 1987 à 1992, examiné le sérum de 223 chiens ontariens présentant des symptômes arthritiques, et constaté que le taux d'AIF était important chez six chiens. Cinq des six chiens avaient déjà séjourné aux États-Unis et le sixième avait déjà été à Long Point, seule région d'activité connue de la maladie de Lyme à l'époque.

Barker et ses collaborateurs (1992) ont mené une vaste étude sur les petits mammifères et les tiques à Long Point et dans 25 autres localités ontariennes de 1987 à 1991, mais n'ont obtenu des données probantes sur la présence de *B. burgdorferi* qu'à Long Point. Ces résultats ont été le point de départ d'études menées au cours des deux décennies suivantes. Banerjee et ses collaborateurs ont mené des études semblables sur la côte ouest au début des années 90 et démontré de façon concluante pour la première fois que la bactérie *B. burgdorferi* était présente en Colombie-Britannique (Banerjee, 1993).

En raison de la propagation géographique de la maladie de Lyme aux États-Unis et de la mise en évidence de cycles de transmission de *B. burgdorferi* au Canada, le Laboratoire de lutte contre la maladie, Santé Canada et la Société canadienne des maladies infectieuses ont parrainé conjointement la tenue, en janvier 1991, d'une conférence consensuelle sur la maladie de Lyme pour examiner celle-ci des points de vue de l'épizootiologie, de l'épidémiologie, de la pratique clinique et des analyses de laboratoire (Anon, 1991). Les recommandations publiées par suite de cette conférence ont été d'une grande utilité au Canada, mais sont maintenant désuètes. Le processus d'élaboration de nouvelles recommandations a été amorcé au cours d'une réunion nationale tenue à Toronto en 2006 (<http://www.phac-aspc.gc.ca/id-mi/lyme032006-fra.php>) et suit son cours.

Études ultérieures

Les études menées au cours des vingt dernières années ont mis en évidence des cycles établis de transmission des principaux vecteurs de la maladie de Lyme, soit *I. scapularis*, la tique à pattes noires (parfois appelée tique du chevreuil), et *I. pacificus*, la tique occidentale à pattes noires. Le cycle de

transmission enzootique comporte la circulation de *B. burgdorferi* dans les larves et nymphes vecteurs et les hôtes réservoirs. La souche de *B. burgdorferi* qui circule peut influencer sur la dynamique de la transmission, voire sur le spectre de la maladie chez l'humain (Sperling et Sperling, 2009).

Au Canada, la surveillance mise sur la détection de populations établies d'espèces du genre *Ixodes* pour déterminer les régions où l'infection humaine est possible. Pour ce qui est de *I. scapularis*, une surveillance passive fondée sur l'envoi de tiques a été adoptée, démarche à laquelle s'ajoute une surveillance active dans certaines régions. La surveillance passive nous a appris qu'il y a des tiques dans les dix provinces canadiennes, celles-ci ayant probablement dans la plupart des cas été propagées par les oiseaux migrateurs (Ogden et al., 2006; Scott et al., 2010).

La surveillance active a démontré qu'au Canada, le nombre de régions endémiques a beaucoup augmenté depuis le début des années 90 : il y a maintenant de telles régions dans le sud de l'Ontario, en Nouvelle-Écosse, dans le sud-est et possiblement dans le sud du Manitoba, au Nouveau-Brunswick (une région), dans le sud du Québec et dans le sud de la Colombie-Britannique (Ogden et al., 2009). Divers facteurs limitent la propagation des espèces de tiques vecteurs, dont la qualité de l'habitat, le nombre d'hôtes, la dispersion par les hôtes et le climat (Ogden et al., 2008a). Il est toutefois clair que les tiques vecteurs de la maladie de Lyme se propagent au Canada, ce qui augmente le risque d'infection humaine.

Cas de maladie de Lyme au Canada

Selon le Système national des maladies à déclaration obligatoire de l'Agence de la santé publique du Canada, il y a eu 345 cas de maladie de Lyme de 1994 à 2004 (<http://www.phac-aspc.gc.ca/id-mi/lyme032006-fra.php>). La maladie de Lyme est une maladie à déclaration obligatoire dans la plupart des provinces et n'est que récemment devenue une maladie à déclaration obligatoire à l'échelle nationale. Environ 150 cas ont été déclarés au cours des deux dernières années, dont environ la moitié étaient liés à des voyages. Certaines personnes comparent le nombre annuel de cas de maladie de Lyme déclarés aux États-Unis (soit plusieurs milliers) et au Canada sans

apparemment comprendre que la plupart des cas déclarés aux États-Unis sont des cas cliniques fondés uniquement sur la présence d'un érythème migrateur. Le diagnostic des cas cliniques permet aux cliniciens d'orienter la gestion de cas, mais n'est pas spécifique. Les chiffres canadiens ne comprennent actuellement pas ces cas.

Maladie de Lyme : préoccupations

En clinique

La maladie de Lyme est une infection complexe ayant diverses manifestations objectives, dont une lésion cutanée caractéristique de l'érythème migrateur (symptôme le plus courant de la maladie de Lyme au stade précoce), certaines manifestations neurologiques et cardiaques et une oligo-arthrite (symptôme le plus courant de la maladie de Lyme au stade tardif), qui répondent toutes bien, en général, à l'antibiothérapie classique (Feder, 2008; Ogden et al., 2008b; Wormser et al., 2006). Un petit nombre de cliniciens décrivent un plus vaste groupe de manifestations cliniques de la maladie de Lyme, y compris un trouble appelé « maladie de Lyme chronique ». Ces cliniciens croient que certains patients sont porteurs d'une infection à *B. burgdorferi* persistante qui exige une antibiothérapie à long terme (Cameron et al., 2004). Cette opinion a été remise en question dans un examen complet de Feder et ses collaborateurs (2007), mais continue d'être très débattue. En 2006, l'*Infectious Disease Society of America* (IDSA) a publié des lignes directrices sur la maladie de Lyme (Wormser et al., 2006) qui sont devenues très politicisées. Elles ont fait l'objet d'une enquête antitrust menée par le procureur général du Connecticut, Richard Blumenthal, après laquelle un comité d'examen indépendant a été formé pour passer les lignes directrices en revue. Après de nombreuses rencontres, une audience publique et une analyse exhaustive des résultats de la recherche et d'autres renseignements, le comité d'examen a conclu que toutes les données disponibles démontraient que les recommandations des lignes directrices de 2006 étaient fondées des points de vue médical et scientifique et qu'aucune modification des lignes directrices n'était nécessaire (Lantos et al., 2010).

Au laboratoire

Les tests de laboratoire pour le diagnostic de la maladie de Lyme ont une utilité limitée chez les patients qui présentent des manifestations de la maladie au stade précoce. Par conséquent, quand les cliniciens observent ce qu'ils croient être un érythème migrateur, ils posent un diagnostic clinique et amorcent le traitement. Les tests de laboratoire sont beaucoup plus fiables quand les patients présentent des symptômes de maladie de Lyme disséminée : les tests de laboratoire sont alors recommandés pour corroborer un diagnostic clinique. Les tests de choix sont des tests sérologiques en deux volets : dépistage initial par le test ELISA, puis transfert de type Western sur les échantillons qui donnent des résultats positifs (Réseau des laboratoires de santé publique du Canada, 2007). La réaction en chaîne de la polymérase n'est en général pas recommandée, mais peut être utile pour les tests effectués à partir de liquide synovial ou rachidien.

Comme pour le diagnostic clinique, les tests de laboratoire font aussi l'objet de certaines controverses. Comme on l'a déjà vu, des résultats faussement négatifs peuvent être obtenus au stade précoce de la maladie de Lyme quand la réponse immunitaire n'a pas encore été suffisante pour permettre le dépistage des anticorps. En outre, des résultats faussement positifs peuvent être obtenus, lesquels peuvent donner davantage confiance dans un test sérologique positif si un patient a déjà vécu ou séjourné dans une région endémique. Les CDC ont publié une mise en garde concernant certains laboratoires à but lucratif qui utilisent des tests de laboratoire ou des critères d'interprétation qui n'ont pas été convenablement évalués (*Centres for Disease Control and Prevention*, 2005).

On concède en général que le meilleur test ELISA pour le dépistage de la maladie de Lyme met à profit un antigène, le peptide C6, composé d'une séquence de 26 acides aminés et qui représente la portion immunodominante de la protéine de surface de *B. burgdorferi* appelée VlsE (Mogilyansky et al., 2004). Ce test détecte les anticorps dirigés contre diverses souches de *Borrelia* et pourrait être plus susceptible de déceler les variantes antigéniques de *Borrelia* pouvant émerger et infecter des humains. Le Laboratoire national de microbiologie était auparavant le seul laboratoire au

Canada à utiliser, à titre expérimental, le test ELISA C6, mais ce test a été homologué au Canada en juin 2010 et peut maintenant être intégré à l'algorithme diagnostique canadien.

Commentaires finaux

La maladie de Lyme gagne en importance au Canada et, en raison des changements climatiques, le problème qu'elle pose va continuer de s'aggraver au cours des années à venir. Il faut surveiller la propagation de la maladie et informer le public au besoin pour réduire le risque d'infection, et aviser les médecins de la possibilité de la survenue de cas dans leur région. Les cliniciens doivent aussi savoir que le risque de maladie de Lyme est faible en dehors des régions du Canada où des cycles de transmission ont déjà été établis.

L'auteur croit que la surveillance est très efficace au Canada pour la détection des vrais cas de maladie de Lyme disséminée, mais que nous ignorons toutefois le nombre réel de cas de maladie de Lyme, car la collecte des renseignements sur les cas cliniques est dans l'ensemble mauvaise.

Certains des aspects cliniques et diagnostiques de la maladie de Lyme sont controversés et il est clairement nécessaire d'améliorer la prise en charge des symptômes n'ayant pas d'explication médicale, dont les causes peuvent ou non être infectieuses. Il est aussi important de développer de meilleurs tests diagnostiques sérologiques et non sérologiques, par exemple en utilisant des démarches protéomiques pour la synthèse de nouveaux antigènes candidats. La création d'une banque nationale et/ou internationale de sérums de personnes chez qui l'infection par les diverses souches de *Borrelia* qui infectent les humains est confirmée serait d'une utilité inestimable pour le développement et la validation de nouveaux tests.

La récente décision d'un comité indépendant en faveur des lignes directrices de 2006 de l'IDSA est une victoire pour les praticiens de la médecine traditionnelle, mais les cliniciens continueront de voir des patients qui croient pouvoir poser eux-mêmes un diagnostic ou qui sont influencés par les renseignements fautifs de certains sites Web. Le processus de mise à jour des lignes directrices

canadiennes publiées en 1991 est amorcé, mais il faudra du temps pour le mener à bien.

Références

- Anon. Consensus Conference on Lyme Disease. *Can Dis Weekly Rep* 1991;17:63-54.
- Artsob H. Arthropod-borne disease in Canada: a clinician's perspective from the 'cold zone'. *Paediatric Child Health* 2000;5:206-212.
- Artsob et al. Serological studies on the infection of dogs in Ontario with *Borrelia burgdorferi*, the etiological agent of Lyme disease. *Can Vet J* 1993;34:543-548.
- Banerjee SN. Isolation of *Borrelia burgdorferi* in British Columbia. *Can Comm Dis Rep* 1993;19:204.
- Barker IK et al. Distribution of the Lyme disease vector, *Ixodes dammini* (Acari: Ixodidae) and isolation of *Borrelia burgdorferi* in Ontario, Canada. *J Med Entomol* 1992;29:1011-1022.
- Bollegraaf E. Lyme disease in Canada. *Can Dis Weekly Rep* 1988;14:95-97.
- Cameron D et al. Evidence-based guidelines for the management of Lyme disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2004;2:Suppl 1:S1-S13.
- Réseau des laboratoires de santé publique du Canada. The laboratory diagnosis of Lyme borreliosis: guidelines from the Canadian Public Health Laboratory Network. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2007;18:145-148.
- Centres for Disease Control and Prevention. Caution regarding testing for Lyme disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005;54:125.
- Feder HM. Lyme disease in children. *Infect Dis Clin N Am* 2008;22:315-326.
- Feder HM et al. A critical appraisal of "chronic Lyme disease". *NEJM* 2007;357:1422-1430.
- Lantos PM et al. Final report of the Lyme disease review panel of the Infectious Diseases Society of America. *CID* 2010;51:1-5.
- Laxer RM Artsob H. Seroconversion to *Borrelia burgdorferi* in a patient with juvenile arthritis in Ontario, Canada. *J Rheumatol* 1988;15:1580-1582.
- Mogilyansky E et al. Comparison of western immunoblotting and the C6 Lyme antibody test for laboratory detection of Lyme disease. *Clin Diag Lab Immunol* 2004;11:924-929.

Ogden et al. *Ixodes scapularis* ticks collected by passive surveillance in Canada: analysis of geographic distribution and infection with Lyme borreliosis agent *Borrelia burgdorferi*. *J Med Entomol* 2006;43:600-609.

Ogden et al. The rising challenge of Lyme borreliosis in Canada. *Can Comm Dis Rep* 2008a;34:1-19.

Ogden NH et al. *Canadian Family Physician* 2008b;54:1381-1384.

Ogden et al. The emergence of Lyme disease in Canada. *CMAJ* 2009;180:1221-1224.

Scott et al. Detection of Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi* sensu lato, including three novel genotypes in ticks (Acari:Ixodidae) collected from songbirds (Passeriformes) across Canada. *J Vector Ecol* 2010;35:124-138.

Sperling JLH, Sperling AHS. Lyme borreliosis in Canada: biological diversity and diagnostic complexity from an entomological perspective. *Can Entomol* 2009;141:521-549.

Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med* 2001;345:115-124.

Todd MJ Carter AO. Lyme disease in Canada-1989 update. *Can Dis Weekly Rep* 1989;15:135-137.

Watson TG, Anderson RC. *Ixodes scapularis* Say on white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*) from Long Point, Ontario. *J Wildl Dis* 1976; 12;66-71.

Wormser GP et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2006;43:1089-1134.

La production du présent document a été rendue possible grâce à la contribution financière de l'Agence de la santé publique du Canada. Les opinions qui y sont exprimées ne reflètent pas nécessairement le point de vue de l'Agence de la santé publique du Canada.



Le D^r HARVEY ARTSOB a reçu son doctorat de l'Université McGill en 1973 et est ex-directeur du Programme des zoonoses et des pathogènes spéciaux du Laboratoire national de microbiologie de l'Agence de la santé publique du Canada à Winnipeg. Il est professeur agrégé adjoint au Département de microbiologie médicale de l'Université du Manitoba. Le D^r Artsob a 185 publications à son actif dans le domaine des maladies zoonotiques. Ses travaux de recherche ont surtout porté sur la surveillance de la présence de divers agents responsables de maladies zoonotiques et sur l'évaluation des risques à partir des résultats. Il s'intéresse particulièrement aux arbovirus, aux hantavirus et à la maladie de Lyme. Le D^r Artsob est l'ex-directeur d'un Centre de collaboration de l'Organisation mondiale de la santé sur les maladies zoonotiques. Il a joué un rôle intégral dans la création et la dotation en personnel du premier laboratoire de niveau 4 au Canada. Il est ancien président de l'*International Conference on Diseases in Nature Communicable to Man*, fait partie de nombreux comités nationaux et internationaux et a récemment terminé une affectation de six mois à l'Organisation mondiale de la santé, au cours de laquelle il a joué un rôle de premier plan dans la création d'un réseau international de laboratoires consacrés à la dengue.