

**ARCHIVÉ :
POUR RECHERCHE
OU RÉFÉRENCE UNIQUEMENT**

Note mauve

La maladie de Lyme au Canada : le point sur les définitions de cas et les traitements

Simon Habegger, MA, MAS(c)

1. Introduction

La maladie de Lyme est une infection à transmission vectorielle émergente au Canada. Seulement 10 % à 20 % des Canadiens risquent d'être exposés à ce vecteur en 2014, mais il est probable que la majorité de la population canadienne y sera exposée d'ici quelques années, et les médecins auront à poser régulièrement un diagnostic confirmant ou excluant la maladie de Lyme chez des patients. Cette Note mauve présente les difficultés que pose le diagnostic de la maladie de Lyme ainsi que les niveaux de sensibilité et de spécificité de la présentation clinique et des analyses de laboratoire. En parallèle avec la Note mauve n° 43 traitant de l'épidémiologie de la maladie de Lyme, la présente Note passe en revue les directives cliniques et en santé publique applicables au diagnostic et à la gestion de la maladie dans le contexte canadien.

L'approche diagnostique de la maladie de Lyme dépend de la durée de l'infection. La maladie au stade aigu peut habituellement être diagnostiquée avec suffisamment de certitude en présence du seul symptôme de l'érythème en forme de cible. Durant cette phase, la sensibilité des tests sanguins est faible. Entre 4 et 8 semaines après le début de l'infection, la sérologie devient de plus en plus fiable à mesure que les symptômes cutanés s'estompent; il peut y avoir apparition d'autres symptômes. Grâce à une pondération appropriée des symptômes et des résultats de tests sérologiques, le clinicien pourra diagnostiquer ou exclure la maladie de Lyme avec certitude. Mais aucune approche, surtout au Canada où la maladie est répartie de façon hétérogène et mouvante, n'est totalement sensible et spécifique ni universellement applicable. À tous les stades, le

diagnostic dépend d'un indice de suspicion tenant compte des connaissances locales de l'épidémiologie du vecteur, des antécédents du patient, du tableau clinique et des résultats de la sérologie diagnostique.

Un cadre de santé publique efficace doit miser à la fois sur des approches basées sur des données probantes relatives à la véritable maladie de Lyme, et sur l'élaboration d'une réponse rationnelle à la maladie de Lyme chronique, un phénomène qui a suscité l'attention d'activistes et d'organisations en marge des établissements scientifiques et médicaux. Ces organisations parallèles préconisent une compréhension différente de la maladie, qui met l'accent sur des protocoles de diagnostic et de traitement non approuvés et une vision non valide du processus d'infection. Leur influence est génératrice de souffrances réelles chez les gens qui se pensent atteints d'une maladie de Lyme réfractaire et à qui des traitements potentiellement dangereux peuvent être proposés. Les situations où les patients persistent à croire des théories tout à fait contraires à l'opinion éclairée du clinicien sont rarement faciles à gérer. Rappelons ici que malgré que la maladie de Lyme chronique ne soit pas une maladie prouvée, les symptômes qui mènent à ce diagnostic sont souvent réels et doivent être traités avec grande empathie.

Points saillants

- La maladie de Lyme est habituellement diagnostiquée durant les 4 à 6 semaines suivant l'infection, puis un diagnostic sérologique peut être posé selon les signes cliniques compatibles; le diagnostic des stades ultérieurs de la maladie de Lyme non traitée doit se baser sur des analyses sérologiques.
- La norme actuelle pour les tests sérologiques est le test ÉLISA en deux temps qui, s'il est positif ou indéterminé, doit être confirmé par la technique de transfert Western; mais les spécialistes penchent fortement pour une séquence de deux tests ELISA, plus simples, moins coûteux et plus fiables, qui permet d'identifier différentes réponses immunitaires.
- De multiples symptômes peuvent survenir dans la maladie de Lyme non traitée, qui répondent généralement au traitement antimicrobien. Cependant, des symptômes persistants d'une infection réfractaires à un traitement

antimicrobien approprié sont habituellement dus à une autre maladie ou au syndrome post-Lyme. Présentement, il n’y a pas de preuves de la persistance d’infections à *B. burgdorferi* expliquant ces symptômes; il faut donc envisager d’autres diagnostics chez ces patients.

- Les tests disponibles commercialement utilisent un certain nombre de mesures non validées et peu fiables et ne devraient pas influencer sur le diagnostic ni sur l’approche thérapeutique.

2. Signes cliniques et tests sérologiques diagnostiques

Dans environ 80 % des cas, la maladie de Lyme au stade 1, phase aiguë, se manifeste par un seul signe clinique classique, l’érythème migrant (des rougeurs en forme de cible, voir la figure 1)^{1,2}, qui est quasi pathognomonique si le patient a été exposé à des morsures de tiques dans un secteur d’endémie^{1,3}. Au stade aigu, une fois le diagnostic clinique posé, le traitement devrait être prescrit d’urgence. La sérologie est alors moins importante et souvent négative. Avec les autres symptômes (fièvre, malaise, céphalée), les tests sérologiques deviennent le dernier recours pour le diagnostic. Cependant, tous les symptômes et signes cliniques durant la phase aiguë sont non spécifiques, à l’exception de l’érythème migrant classique (figure 1). En comparant la valeur prédictive positive (VPP) des différents symptômes^a, on peut voir que pour la plupart des symptômes, elle joue un rôle limité aux fins du diagnostic³.

On trouvera dans Tibbles et Edlow (2007) une revue des conditions pouvant ressembler à celle de l’érythème migrant⁴.

^a Les valeurs prédictives positives (VPP) varient en fonction de l’incidence. Les trois tableaux suivants sont tirés de Halperin et coll.³, avec comme hypothèse une incidence moyenne ou élevée; au Canada, les VPP sont généralement moins élevées.



Figure 1. Érythème migrant (source : Agence de la santé publique du Canada)⁵

Stade I (stade précoce localisé) : *Borrelia burgdorferi* est inoculé par la morsure d’une tique et commence à se reproduire et à former des éruptions cutanées. Le principal symptôme menant au diagnostic est l’érythème migrant. Les autres symptômes sont ceux qui apparaissent généralement dans les processus inflammatoires : frisson, fièvre légère, malaise, céphalée, arthralgie et myalgie⁶. Ce stade dure une trentaine de jours, et la sensibilité des tests sérologiques est faible durant tout ce temps, mais elle s’améliore de semaine en semaine.

Tableau 1. Sensibilité des tests sérologiques^{7,8} et valeur prédictive positive (VPP)³ des symptômes (phase aiguë)

Érythème migrant et exposition	VPP ~100 % (à certaines conditions)
Symptômes généraux et exposition	VPP extrêmement faible, même en zone d’endémie
Sérologie standard en deux temps ^{7,8}	Sensibilité de 27 à 61 % (avec érythème migrant) ⁷
Sérologie standard (1 ^{re} semaine)	Sensibilité de 16 % ⁹
Sérologie standard (de 2 à 4 semaines)	Sensibilité de 48 % ⁹

Stade II (stade précoce disséminé) : *B. burgdorferi* se propage largement, les symptômes pouvant survenir des semaines ou des mois après la morsure de la tique. Un érythème migrant multiple peut apparaître et divers troubles neurologiques (10 à 15 % des patients)¹⁰, rhumatismaux et cardiaques peuvent se manifester¹¹ : paralysie de Bell (paralysie faciale unilatérale ou bilatérale), méningite (douleur à la tête et au cou), palpitations cardiaques, douleurs

thoraciques et blocage cardiaque^{12,b}, douleur et enflure des grandes articulations^c. Les problèmes cognitifs liés à la maladie de Lyme ne semblent pas causés par une invasion bactérienne du système nerveux.

Tableau 2. Sensibilité des tests sérologiques^{7,8} et VPP des symptômes³ (stade précoce disséminé, entre 4 et 24 semaines)

Sérologie standard en deux temps ^{7,8}	Sensibilité de 73 à 100 %
Paralysie de Bell (bilatérale)	VPP : 46 %
Paralysie de Bell (bilatérale, zone d'endémie)	VPP : 96 %
Ralentissement de la fonction cognitive	VPP <1 %
Symptômes cardiaques (blocage cardiaque)	VPP faible

Stade III (stade tardif) : *B. burgdorferi* se propage à de multiples systèmes et provoque des douleurs musculaires et articulaires, faiblesse, troubles cognitifs, enflure des articulations, engourdissement/fourmillements. Ce stade est parfois appelé l'arthrite de Lyme.

Tableau 3. Sensibilité des tests sérologiques^{7,8} et VPP³ des symptômes (stade tardif)

Sérologie standard en deux temps ^{7,8}	Sensibilité de 96 à 100 %
Divers symptômes chroniques	VPP très faible ^d
Oligoarthrite des grandes articulations	VPP faible

Voici les conditions de pathognomonie (ou spécificité) de l'érythème migrant.

1. L'exposition est définie comme étant la possibilité d'une morsure de la tique restée accrochée à la peau sans détection pendant au moins 24 heures dans une zone d'endémie (voir la *Note mauve* associée). L'érythème migrant peut apparaître entre 3 et 30 jours après la

morsure de la tique, mais en général, cela se produit entre le 7^e et le 14^e jour¹³.

2. Seulement 25 % des patients ayant reçu un diagnostic de maladie de Lyme se rappellent avoir eu une morsure de tique; l'exposition peut être mesurée en fonction des habitudes ou conditions de vie (c.-à-d. activités de plein air + présence documentée de tiques appropriées + saison appropriée).
3. L'exposition requiert la présence de l'espèce de tique appropriée. Voir la *Note mauve* associée n° 43 pour plus d'informations sur les espèces de tiques vectrices de la maladie de Lyme.
4. L'aspect classique de l'érythème migrant est un érythème de couleur rouge ou violacée, qui s'étend lentement en formant une zone claire centrale, parfois soulevé, en l'absence de symptômes sauf la chaleur. L'apparition d'un centre clair dépend de la durée de l'infection; au stade précoce, cette zone est absente. Le diamètre minimum est de 5 cm, le diamètre médian étant de 16 cm et le diamètre maximal, de 70 cm.⁴ L'érythème migrant est dynamique et sa spécificité est surestimée¹⁴. La zone claire centrale peut être absente au début; les patients avec des rougeurs non classiques devraient surveiller l'apparition de cette zone.

Entre 70 et 90 % des patients atteints de la maladie de Lyme présentent un érythème migrant^{1,2}. En présence de symptômes de maladie avec érythème migrant, le clinicien doit évaluer l'exposition en recueillant les informations sur les antécédents récents du patient, notamment sur ses voyages et sur les conditions d'endémie locales, et l'information sur l'épidémiologie de la tique et de *B. burgdorferi* (voir la *Note mauve* n° 43 associée).

Syndrome post-traitement de la maladie de Lyme

(PTLDS) : Le syndrome PTLDS est diagnostiqué chez des patients qui ont reçu un *diagnostic définitif de la maladie de Lyme et un traitement approprié*, mais qui présentent des symptômes persistants qui ne peuvent être expliqués autrement, par exemple : fatigue sévère, troubles cognitifs et douleurs musculosquelettiques¹⁵. L'utilité de cette catégorie est remise en question du fait que beaucoup de ces symptômes sont courants en pratique clinique et

^b Bien qu'il soit très inhabituel que la maladie de Lyme soit fatale, quelques décès peuvent être attribués à cette maladie.

^c Des douleurs intenses aux articulations sont plus fréquentes aux stades ultérieurs, et les troubles cardiaques sont rares.

^d Des conditions aux effets similaires comme la fatigue chronique, la fibromyalgie et la dépression sont plus fréquentes que la maladie de Lyme.

peuvent être dus à un grand nombre de maladies sans aucun lien avec la maladie de Lyme.¹³ Le PTLDS est un diagnostic d'exclusion et est posé chez 10 à 20 % des patients ayant reçu un diagnostic définitif de la maladie de Lyme, mais il ne semble pas être une infection continue. Cinq essais cliniques concluent qu'il n'y a pas de bénéfice à tirer d'une antibiothérapie prolongée ou continue¹⁶. Aucune bactérie vivante n'a été isolée de cultures provenant de patients souffrant du PTLDS^{8,17}, et les symptômes rappellent ceux d'autres malaises chroniques, qui englobent tout le spectre partant des troubles légers jusqu'à handicapants (fatigue après la période d'infection, syndrome de fatigue chronique, fibromyalgie). Il y a peu d'éléments prouvant le rôle de la dépression chez ces patients¹⁵. Une thérapie de soutien est appropriée, mais il ne semble y avoir aucun avantage prouvé à prescrire des antibiotiques, qui peuvent aussi causer des complications. Ce syndrome ne doit pas être confondu avec la maladie de Lyme chronique, décrite ci-dessous.

3. Enjeux liés aux tests sérologiques standard

Le test standard actuel se fait en deux temps : un test ELISA positif ou indéterminé effectué sur un échantillon homogénéisé par sonication, suivi d'un transfert Western spécifique (qui mesure les bandes d'IgM ou d'IgG). Les tests pour IgM et les tests pour IgG sont tous deux interprétés si l'infection semble avoir été contractée dans les 30 jours précédents, mais le test pour IgG est plus utile quand l'infection remonte à plus de 30 jours¹⁸. La sensibilité du test ELISA augmente constamment jusqu'à un mois après l'infection, pour approcher les 100 % par la suite. Selon les paramètres des Centers for Disease Control and Prevention américains, le test Western pour les IgM est peu fiable après 30 jours et peut donner de faux positifs, ce qui réduit grandement, selon certaines recherches¹⁹, l'utilité des tests standard en deux volets, car il faut parfois plusieurs semaines encore pour que le test Western en IgG donne des résultats positifs avec de multiples bandes, ce qui est nécessaire pour poser le diagnostic. La période de quatre à six semaines après la morsure de la tique est une période intermédiaire où les tests sérologiques peuvent donner des résultats indéterminés ou contradictoires.

Les tests sérologiques ne peuvent pas confirmer l'infection ou la guérison (à cause de la réponse

anticorps persistante), le degré de dissémination ou l'infection par d'autres espèces du genre *Borrelia*. Le traitement précoce empêche la séroconversion chez une minorité de patients, donc un test négatif suivant un traitement présomptif d'une lésion « classique » n'élimine nullement la possibilité qu'à l'origine, il s'agissait d'une maladie de Lyme maintenant résolue.

Les patients séronégatifs présentant des symptômes après 8 semaines suivant la morsure devraient être présumés négatifs. La séronégativité en fin de maladie de Lyme est très peu fréquente, voire même inexistante²⁰.

Il y a des indications selon lesquelles les IgM seraient moins spécifiques en pratique qu'elles ne le seraient dans des situations d'analyses contrôlées. Une étude¹⁹ a enregistré un taux de faux positifs dans un seul cadre clinique de 27,5 %; les auteurs pensent que ce résultat est largement attribuable à une lecture excessive des bandes faibles dans l'analyse des IgM pendant le mois suivant l'infection, ou à l'utilisation des IgM sans avoir effectué d'abord un test ELISA WCS (sur substrat homogénéisé par sonication) qui serait positif ou indéterminé. Il est généralement reconnu^{21,22} que le remplacement du test de transfert Western par un test ELISA, plus simple et moins coûteux, diminue le nombre de faux positifs sans perte ou presque de la sensibilité; deux techniques ELISA en particulier (C6 ELISA ou VIsE) ont été testées abondamment et devraient être envisagées comme autre approche possible de diagnostic. Le tableau 4^e présente la performance de différentes combinaisons de ces trois tests chez des patients n'ayant aucune manifestation cutanée²³.

Tableau 4. Comparaison normalisée de divers tests sérologiques²³

Test sérologique	Sensibilité	Spécificité
WCS ELISA + transfert Western (norme actuelle)	93,7	99,5
WCS ELISA (seul)	97,9	95,2
C6 ELISA (seul)	97,2	98,9
C6 ELISA + transfert Western	93,0	99,5
WCS ELISA + C6 ELISA ^f	96,5	99,5
C6 ELISA + WCS ELISA	96,5	99,5

^e Lorsque deux tests sont utilisés en série, les figures présentent la combinaison des deux.

^f Il s'agit ici d'une estimation prudente. Dans d'autres recherches (Branda et coll.)⁷, cette combinaison de tests ELISA a donné une spécificité de 100 %.

Porwancher et coll. ont constaté²¹ que l'utilisation de la technique C6 ELISA ou VlsE1 ELISA en deuxième lieu augmente de 20 % la sensibilité durant la phase aiguë tardive, et de 12,5 % en général.

Dans le test en deux temps utilisé actuellement, la spécificité est maximisée – quand il a été choisi, le WCS ELISA suivi d'un transfert Western a produit moins de 1 % de faux positifs, et aucun nouveau test n'a donné de meilleurs résultats pour cette mesure. Cependant, il existe maintenant des options plus simples et moins coûteuses qui fonctionnent tout aussi bien : le C6 ELISA seul est presque deux fois plus sensible chez les patients qui présentent un érythème migrant isolé, mais il est un peu moins spécifique globalement⁷. Un protocole utilisant le WCS ELISA suivi d'un C6 ELISA augmenterait la sensibilité, aurait une spécificité équivalente mais permettrait de réduire les coûts et la complexité de l'analyse. Cette approche s'est avérée supérieure pour le diagnostic de la maladie de Lyme d'origine européenne²⁴.

Si l'on mesurait la performance²⁴ des trois protocoles – la sérologie standard en deux temps, un protocole combinant un test WCS ELISA suivi d'un C6 ELISA, et le test C6 ELISA seul – en fonction d'une incidence estimée de la maladie de Lyme aux États-Unis (300 000 cas par année)²⁵, et d'un nombre estimatif de tests de la maladie de Lyme (3 400 000 en 2008)²¹, on obtiendrait les résultats suivants (en supposant que chaque cas de maladie de Lyme est testé).

Tableau 5a. Résultats estimatifs pour la sérologie standard en deux temps compte tenu de l'épidémiologie de la maladie aux États-Unis et des valeurs de performance de Wormser et coll.²⁶

	Présence de la maladie	Absence de la maladie
Tests positifs	281 100	15 500
Tests négatifs	18 900	3 084 500

Tableau 5b. Résultats estimatifs pour le test en deux temps, soit un test ELISA standard suivi d'un C6 ELISA, compte tenu de l'épidémiologie aux États-Unis et des valeurs de performance de Wormser et coll.²⁶

	Présence de la maladie	Absence de la maladie
Tests positifs	289 500	15 500
Tests négatifs	10 500	3 084 500

Tableau 5c. Résultats estimatifs pour le test C6 ELISA seul, compte tenu de l'épidémiologie aux États-Unis et des valeurs de performance de Wormser et coll.²⁶

	Présence de la maladie	Absence de la maladie
Tests positifs	291 600	34 100
Tests négatifs	8 400	3 065 900

Pour déterminer quelle approche sérologique est appropriée au Canada, il faut tenir compte de la proportion entre le nombre de tests et les cas diagnostiqués, des coûts relatifs et potentiels des faux négatifs par rapport aux faux positifs, et de la complexité relative du transfert Western et des tests ELISA. Il importe de soupeser les compromis à faire et de savoir qu'ils peuvent être différents selon les conditions épidémiologiques locales.

Les tests moléculaires pour la maladie de Lyme par la réaction en chaîne de la polymérase (méthode PCR) se sont améliorés, mais ils ne sont ni uniformisés, ni largement disponibles; ces tests permettent d'identifier directement *B. burgdorferi*. Ils peuvent être utilisés durant la phase aiguë de dissémination précoce (avant la séroconversion). Les personnes intéressées devraient consulter Eshoo et coll.²⁷

4. Tests commerciaux non standard

Les personnes qui pensent avoir la maladie de Lyme peuvent s'adresser à des laboratoires privés (donc des services payants), qui sont pour la plupart aux États-Unis. Les cliniciens peuvent recevoir des patients qui se sont eux-mêmes diagnostiqué la maladie de Lyme, ou en ont reçu le diagnostic d'un médecin d'après leurs symptômes, en fouillant sur Internet et grâce à des tests commerciaux. L'ASPC (28) et les CDC (29, 30) n'acceptent pas les méthodes suivantes comme preuve de la maladie de Lyme :

- dosage par immunocapture des antigènes dans le liquide céphalorachidien ou l'urine;
- culture, coloration immunofluorescente ou tri cellulaire des formes kystiques et à paroi cellulaire déficiente de *B. burgdorferi*

- tests de transformation des lymphocytes
- épreuves quantitatives des lymphocytes CD57
- tests d'amplification des acides nucléiques
- tests PCR pour *B. burgdorferi* sur des spécimens inappropriés (sang, urine, etc.)
- tests de transfert Western en IgM et IgG interprétés selon des critères invalides (trop peu de bandes de réaction, etc.)
- transferts Western en IgM et IgG indépendants de tests WC ELISA positifs ou indéterminés)
- transfert Western inverse
- mesures des anticorps dans le liquide articulaire

Le choix de l'une ou l'autre des techniques d'analyse dépend de trois critères : la sensibilité et la spécificité du test, et l'épidémiologie de la population à tester. Au Canada, l'incidence de la maladie de Lyme est faible; on peut donc s'attendre à un taux substantiel de faux positifs même si l'on utilise les meilleurs tests sérologiques. L'usage de tests diagnostiques de qualité inférieure aux normes peut entraîner des diagnostics erronés et l'administration de traitements non nécessaires.

La norme des CDC pour le diagnostic sérologique peut différer grandement de celle utilisée en laboratoire commercial.

Normes des CDC pour l'interprétation³¹ des transferts Western (WB) d'IgM et d'IgG

- WB IgM : 2 bandes sur 3^g = Lyme positif (avec test préalable WCS ELISA positif/indéterminé)
- WB IgG : 5 bandes sur 10^h = Lyme positif (avec test préalable WCS ELISA positif ou indéterminé)

Laboratoire commercial³²

- IgM WB : 2 bandes sur 5 = Lyme positif (sans test WCS ELISA préalable)
- IgG WB : 2 bandes sur 6 = Lyme positif (test préalable WCS ELISA positif/indéterminé)

Le laboratoire commercial inclut 2 bandes dans les deux tests, 31 kDa (Osp A) et 34 kDa (Osp B), qui ne sont pas utilisées par les CDC; et le Western pour IgG n'inclut pas les bandes 18 kDa, 28 kDa, 30 kDa et 66 kDa. Il n'est pas clair si un test ELISA positif ou indéterminé est nécessaire pour avoir accès aux tests de transfert Western.

Un test d'hybridation sur tache (buvardage) effectué sur l'urine est disponible dans le commerce pour les patients dont la sérologie est négative mais qui ont encore des symptômes (pas de référence fournie, et aucune donnée sur la sensibilité ou la spécificité du test)³³. Les tests sur l'urine ne sont pas approuvés par les CDC.

Il existe un test par la méthode PCR pour la maladie de Lyme, qui se fait sur les éléments suivants : sérum, sang entier, urine, LCR/liquide céphalorachidien, biopsie de tissu et liquide articulaire, et sur des tiques³⁴. Les tests PCR sur le sang et l'urine ne sont pas approuvés par les CDC. Il est peu probable que les patients acceptent de fournir un spécimen de LCR, de biopsie tissulaire et de liquide articulaire pour les tests. Les PCR ne font pas la distinction entre les bactéries vivantes et mortes³⁵, et la valeur de ce test pour les patients n'est pas claire étant donné que la sérologie standard est moins coûteuse, plus simple et frôle les 100 % de sensibilité et de spécificité aux stades avancés de la maladie. La plupart des patients qui posent eux-mêmes le diagnostic de maladie de Lyme ne le font pas dans les deux premières semaines, quand les tests PCR pourraient donner de meilleurs résultatsⁱ.

5. Maladie de Lyme chronique

La maladie de Lyme chronique est le nom donné à la théorie selon laquelle l'infection à *B. burgdorferi* pourrait être présente sous le seuil de détection et serait responsable d'un large éventail de symptômes. Les partisans de ce diagnostic soutiennent que la bactérie est cryptique, c.-à-d. qu'elle serait capable de se rendre invisible du système immunitaire, et referait surface à l'occasion, causant des symptômes sévères tout en donnant des résultats sérologiques négatifs (d'après les normes approuvées par les CDC)¹⁷. Le traitement recommandé comprend une antibiothérapie intraveineuse prolongée et une

^g 24 kDa (OspC), 39 kDa (BmpA) et 41 kDa (Fla)

^h 18 kDa, 21 kDa (OspC), 28 kDa, 30 kDa, 39 kDa (BmpA), 41 kDa (Fla), 45 kDa, 58 kDa (not GroEL), 66 kDa et 93 kDa

ⁱ PCR potentiellement supérieur seulement tel que décrit par Eshoo et coll.²⁷, et non pas au sens général.

beaucoup de posologies différentes. L'Infectious Disease Society of America (IDSA) a été poursuivie en justice à cause de ses directives de 2006 sur le diagnostic et le traitement de la maladie (qui ne reconnaissent pas la maladie de Lyme chronique)¹³; un examen ordonné par le tribunal a permis à l'IDSA d'être exonérée de tout blâme, acceptant ses données probantes et procédures³⁶. Ce litige concernant les normes relatives aux données probantes a mené à la formation de l'International Lyme and Associated Diseases Society (ILADS), une organisation concurrente ayant pris parti pour la maladie de Lyme chronique.

Le diagnostic de maladie de Lyme chronique a reçu un appui important de politiciens, des médias et de certains scientifiques et professionnels de la santé. Il est devenu le diagnostic de choix pour les personnes présentant une gamme de symptômes mal définis que nos connaissances actuelles ne permettent pas d'expliquer avec certitude.

Lorsqu'il est en présence d'un patient qui craint d'avoir la maladie de Lyme chronique, le clinicien doit suivre plusieurs étapes.

Vérifier le diagnostic de Lyme

Cette vérification est nécessaire pour distinguer entre le syndrome post-traitement de la maladie de Lyme et la « maladie de Lyme chronique ». Une forte proportion de gens présentant les symptômes d'une « maladie de Lyme chronique » n'ont aucun antécédent de morsure de tique, de diagnostic sérologique, de traitement ou même d'exposition possible. Aux États-Unis, les centres de référence de la maladie de Lyme signalent que 75 % de leurs patients correspondent à ce profil³⁷. Ce fait n'invalide pas leurs symptômes mais devrait éclairer l'approche clinique.

La sérologie positive suivant le traitement n'est pas une indication d'infection. Encore une fois, il n'y a aucune donnée probante définitive d'infection à la suite d'un traitement complet⁸, et aucune preuve que la maladie de Lyme chronique est causée par des variantes de *Borrelia*, des kystes, des corps arrondis ou des bactéries à un certain nombre de stades hypothétiques qui pourraient demeurer invisibles et faire surface de temps à autres¹⁷. Comme les symptômes de la maladie de Lyme sont causés par la réponse immunitaire et non par l'agent pathogène, il

est fort improbable qu'une infection cryptique minimale puisse causer une maladie sévère, surtout en l'absence d'un test positif.

Les patients qui ont été diagnostiqués par des laboratoires commerciaux, des médecins complaisants ou par leurs pairs peuvent très bien ignorer que ce diagnostic ne fait pas l'unanimité.

Choisir le traitement approprié

Des gens considèrent le diagnostic de « maladie de Lyme chronique » comme une explication possible des symptômes qu'ils éprouvent, souvent à des niveaux importants; les symptômes de la « maladie de Lyme chronique », comme ils sont généralement reconnus, sont très similaires à ceux de maladies non infectieuses comme la fibromyalgie, le syndrome de la douleur chronique et la dépression¹³. Si ces symptômes étaient contrôlés, il est peu probable que les patients entreprendraient les traitements coûteux et souvent invalidants qui sont offerts dans le commerce aux gens atteints de « maladie de Lyme chronique ». Le but principal du traitement est d'éliminer ces symptômes.

Un deuxième but du traitement des patients qui se pensent atteints de la maladie de Lyme persistante est d'éviter une antibiothérapie prolongée, spécialement par intraveineuse. Plusieurs études ont tenté de recueillir des données probantes en vue d'appuyer ce traitement mais n'en ont trouvé aucune. L'antibiothérapie est la cause d'un décès reconnu et d'un nombre indéterminé d'effets secondaires graves. Les effets secondaires documentés de l'antibiothérapie prolongée comprennent le décès par septicémie à *Candida*^{38,39}, un choc anaphylactique non fatal, et des complications biliaires nécessitant une cholécystectomie⁴⁰. Une fois encore, il existe des preuves substantielles de risques à l'usage d'antimicrobiens, entre 1,6 % et 26,1 % de patients souffrant d'atteintes sévères et parfois fatales^{41,42}.

Évaluer le patient

Feder et coll. identifient quatre catégories de patients pouvant présenter une maladie de Lyme chronique⁴³.

1. Les patients n'ayant aucune manifestation clinique objective et avec une sérologie négative, et un diagnostic basé sur des symptômes non spécifiques : arthralgie, manque de concentration, bouffées de chaleur nocturne, ganglions enflés, nausées, insomnie, etc.

2. Les patients souffrant de maladies identifiables autres que la maladie de Lyme et pouvant avoir été diagnostiqués à tort, ou qui cherchent un autre diagnostic.
3. Les patients n'ayant aucun antécédent de symptômes objectifs de la maladie de Lyme mais dont la sérologie est positive.
4. Les patients présentant des symptômes associés à ceux d'un diagnostic de syndrome post-traitement de la maladie de Lyme.

Des études menées auprès de patients atteints de la maladie de Lyme chronique donnent à penser que la vaste majorité de ces personnes entre dans l'une des deux premières catégories⁴³. Les patients présentant une « maladie de Lyme chronique » ont des taux beaucoup plus élevés³⁷ de comorbidité psychiatrique et de facteurs psychologiques concordants (tendance à la dramatisation, faible prédisposition pour le bonheur, et une forte propension à craindre le pire). Les symptômes non spécifiques couramment utilisés en appui d'un diagnostic clinique de « maladie de Lyme chronique » sont communs dans la population en général; une étude a démontré que la plupart des patients présentant des symptômes de « maladie de Lyme chronique » souffraient d'une autre maladie⁴⁰.

Il ne faudrait pas présumer que les patients de la première catégorie savent que la « maladie de Lyme chronique » est un diagnostic qui n'a aucune validité scientifique (certains patients ayant reçu un traitement antibiotique intraveineux ne l'ont pas eu avant de consulter à l'hôpital avec des complications potentiellement mortelles).

La valeur prédictive positive (VPP) d'un test positif dans la population en général pour la catégorie 3 est faible, et les antibiotiques peuvent avoir un effet de soulagement temporaire. Quand le traitement cesse, le patient peut conclure logiquement, mais à tort, que l'infection originale n'a pas été éliminée. Pour la catégorie 4, le diagnostic de syndrome post-traitement de la maladie de Lyme (PTLDS) devrait être accompagné d'une discussion sur la cause réelle des symptômes (inflammation résiduelle) et sur ce qu'elle n'est pas (une infection persistante).

Éduquer le patient

La maladie de Lyme chronique peut se manifester par des symptômes similaires à ceux d'une parasitose, une fausse impression d'infection persistante et

incurable; des forums en ligne dédiés à cette question montrent le fardeau de la maladie, la crainte de ces patients et le risque qu'ils courent. Beaucoup de patients sont très renseignés sur les aspects techniques de la maladie de Lyme et les différentes approches sérologiques; ils rejettent un seul fait réel, leur diagnostic négatif et la non-persistence de l'infection suivant le traitement. D'autres patients plus anxieux avec des symptômes divers sont mal équipés pour résoudre le manque de concordance entre différentes autorités : les professionnels de la plupart des établissements médicaux et scientifiques, les tenants d'une médecine alternative de la maladie de Lyme et laboratoires commerciaux et la communauté en ligne d'activistes de la « maladie de Lyme chronique ».

Envisager d'autres diagnostics possibles

Une forte proportion de tiques *I. scapularis* sont infectées par des agents responsables d'autres maladies infectieuses moins communes que la maladie de Lyme : babésiose, fièvre récurrente, anaplasmose granulocytaire humaine, infection à *Borrelia miyamotoi*, etc. Les patients qui ont des antécédents documentés d'exposition, des symptômes subjectifs et une sérologie négative pour la maladie de Lyme peuvent être soumis à des analyses de ces agents pathogènes si les signes cliniques caractéristiques sont présents. Il existe d'autres maladies transmises par les tiques, mais il est impossible de toutes les décrire ici. La Note mauve associée au présent document mentionne certaines d'entre elles qui sont les plus fréquentes au Canada, ainsi que des références pour une grande partie de l'Amérique du Nord.

Références

- 1) Edlow, J.A. Diagnosing Lyme disease: Getting the details right: comment on "infecting the electrocardiogram". *Archives of Internal Medicine* 2012 November 26;172(21):1625-1626.
- 2) Centers for Disease Control and Prevention. *Signs and Symptoms of Lyme Disease*. 2013; Accessible sur : http://www.cdc.gov/lyme/signs_symptoms/index.html. Accédé le 19 mars 2014.
- 3) Halperin, J.J., Baker, P., Wormser, G.P. Common misconceptions about Lyme disease. *Am J Med* 2013 Mar;126(3):264.e1-264.e7.

- 4) Tibbles, C.D., Edlow, J.A. Does this patient have erythema migrans? *JAMA* 2007 Jun 20;297(23):2617-2627.
- 5) Agence de la santé publique du Canada. Foire aux questions sur la maladie de Lyme. 2013. Accessible à <http://www.phac-aspc.gc.ca/id-mi/lyme-fs-fra.php>. Accédé le 19 mars 2014.
- 6) Smith, R.P., Schoen, R.T., Rahn, D.W., Sikand, V.K., Nowakowski, J., Parenti, D.L., et coll. Clinical characteristics and treatment outcome of early Lyme disease in patients with microbiologically confirmed erythema migrans. *Ann Intern Med*, 2002 Mar 19;136(6):421-428.
- 7) Branda, J.A., Linskey, K., Kim, Y.A., Steere, A.C., Ferraro, M.J. Two-tiered antibody testing for Lyme disease with use of 2 enzyme immunoassays, a whole-cell sonicate enzyme immunoassay followed by a VlsE C6 peptide enzyme immunoassay. *Clin Infect Dis* 2011 Sep;53(6):541-547.
- 8) Wormser, G.P., Baker, P.J., O'Connell, S., Pachner, A.R., Schwartz, I., Shapiro, E.D. Critical analysis of treatment trials of rhesus macaques infected with *Borrelia burgdorferi* reveals important flaws in experimental design. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2012 Jul;12(7):535-538.
- 9) Bacon, R.M., Biggerstaff, B.J., Schriefer, M.E., Gilmore, R.D.Jr, Philipp, M.T., Steere, A.C. et coll. Serodiagnosis of Lyme disease by kinetic enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant VlsE1 or peptide antigens of *Borrelia burgdorferi* compared with 2-tiered testing using whole-cell lysates. *J Infect Dis* 2003 Apr 15;187(8):1187-1199.
- 10) Halperin, J.J. Neurologic manifestations of Lyme disease. *Curr Infect Dis Rep* 2011 Aug;13(4):360-366.
- 11) Stanek, G., Wormser, G.P., Gray, J., Strle, F. Lyme borreliosis. *Lancet* 2012 Feb 4;379(9814):461-473.
- 12) Centers for Disease Control and Prevention. Three Sudden Cardiac Deaths Associated with Lyme Carditis — United States, November 2012–July 2013. *MMWR* 2013;62(49):993-996.
- 13) Wormser, G.P., Dattwyler, R.J., Shapiro, E.D., Halperin, J.J., Steere, A.C., Klemmner, M.S. et coll. 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 Nov 1;43(9):1089-1134.
- 14) Schutzer, S.E., Berger, B.W., Krueger, J.G., Eshoo, M.W., Ecker, D.J. et Aucott, J.N. Atypical erythema migrans in patients with PCR-positive Lyme disease. *Emerg Infect Dis* 2013 May;19(5):815-817.
- 15) Aucott, J.N., Rebman, A.W., Crowder, L.A., Kortte, K.B. Post-treatment Lyme disease syndrome symptomatology and the impact on life functioning: is there something here? *Qual Life Res* 2013 Feb;22(1):75-84.
- 16) Klemmner, M.S., Baker, P.J., Shapiro, E.D., Marques, A., Dattwyler, R.J. et Halperin J.J., et coll. Treatment trials for post-Lyme disease symptoms revisited. *Am J Med* 2013 Aug;126(8):665-669.
- 17) Lantos PM, Auwaerter PG, Wormser GP. A Systematic Review of *Borrelia burgdorferi* Morphologic Variants Does Not Support a Role in Chronic Lyme Disease. *Clin Infect Dis* 2014 Mar;58(5):663-671.
- 18) Centers for Disease Control and Prevention. Two-step Laboratory Testing Process. 2011; Disponible au : <http://www.cdc.gov/lyme/diagnostesting/LabTest/TwoStep/index.html>. Accédé le 19 mars 2014.
- 19) Seriburi, V., Ndukwe, N., Chang, Z., Cox, M.E., Wormser, G.P. High frequency of false positive IgM immunoblots for *Borrelia burgdorferi* in clinical practice. *Clin Microbiol Infect* 2012 Dec;18(12):1236-1240.
- 20) Steere, A.C., McHugh, G., Damle, N., Sikand, V.K. Prospective study of serologic tests for Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2008 Jul 15;47(2):188-195.
- 21) Porwancher, R.B., Hagerty, C.G., Fan, J., Landsberg, L., Johnson, B.J., Kopnitsky, M. et coll. Multiplex immunoassay for Lyme disease using VlsE1-IgG and pepC10-IgM antibodies: improving test performance through bioinformatics. *Clin Vaccine Immunol* 2011 May;18(5):851-859.
- 22) Schoen, R.T. Editorial commentary: better laboratory testing for Lyme disease: no more Western blot. *Clin Infect Dis* 2013 Aug;57(3):341-343.
- 23) Wormser, G.P., Levin, A., Soman, S., Adenikinju, O., Longo, M.V., Branda, J.A. Comparative cost-effectiveness of two-tiered testing strategies for serodiagnosis of Lyme disease with noncutaneous manifestations. *J Clin Microbiol* 2013 Dec;51(12):4045-4049.
- 24) Branda, J.A., Strle, F., Strle, K., Sikand, N., Ferraro, M.J., Steere, A.C. Performance of United States serologic assays in the diagnosis of Lyme borreliosis acquired in Europe. *Clin Infect Dis* 2013 Aug;57(3):333-340.
- 25) Kuehn, B.M. CDC estimates 300,000 US cases of Lyme disease annually. *JAMA* 2013 Sep 18;310(11):1110.

- 26) Wormser, G.P., Schriefer, M., Aguero-Rosenfeld, M.E., Levin, A., Steere, A.C., Nadelman, R.B., et coll. Single-tier testing with the C6 peptide ELISA kit compared with two-tier testing for Lyme disease. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013 Jan;75(1):9-15.
- 27) Eshoo, M.W., Schutzer, S.E., Crowder, C.D., Carolan, H.E., Ecker, D.J. Achieving molecular diagnostics for Lyme disease. *Expert Rev Mol Diagn* 2013 Nov;13(8):875-883.
- 28) 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 Mar;18(2):145-148.
- 29) Centers for Disease Control and Prevention. Other Types of Laboratory Testing. 2011; Disponible au : <http://www.cdc.gov/lyme/diagnostictesting/LabTest/OtherLab/index.html>. Accessed 03/19, 2014.
- 30) Centers for Disease Control and Prevention. Notice to Readers: Caution Regarding Testing for Lyme Disease. *MMWR* 2005;54(5):125.
- 31) Centers for Disease Control and Prevention. Notice to Readers Recommendations for Test Performance and Interpretation from the Second National Conference on Serologic Diagnosis of Lyme Disease. *MMWR* 1995;44(31):590-591.
- 32) IGeneX Inc. Western Blot. 2013; Disponible au : <http://www.igenex.com/Website/#>. Accédé le 19 mars 2014.
- 33) IGeneX Inc. Antigen Detection. 2013; Disponible au : <http://www.igenex.com/Website/#>. Accédé le 19 mars 2014.
- 34) IGeneX Inc. Polymerase Chain Reaction (PCR). 2013; Disponible au : <http://www.igenex.com/Website/#>. Accédé le 19 mars 2014.
- 35) Centers for Disease Control and Prevention. Lyme Disease Frequently Asked Questions. 2013; Disponible au : <http://www.cdc.gov/lyme/faq/>. Accédé le 19 mars 2014.
- 36) Lantos, P.M., Charini, W.A., Medoff, G., Moro, M.H., Mushatt, D.M., Parsonnet, J., et coll. Final report of the Lyme disease review panel of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010 Jul 1;51(1):1-5.
- 37) Hassett, A.L., Radvanski, D.C., Buyske, S., Savage, S.V., Sigal, L.H. Psychiatric comorbidity and other psychological factors in patients with "chronic Lyme disease". *Am J Med* 2009 Sep;122(9):843-850.
- 38) Patel, R., Grogg, K.L., Edwards, W.D., Wright, A.J., Schwenk, N.M. Death from inappropriate therapy for Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2000 Oct;31(4):1107-1109.
- 39) Holzbauer, S.M., Kemperman, M.M., Lynfield, R. Death due to community-associated Clostridium difficile in a woman receiving prolonged antibiotic therapy for suspected Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2010 Aug 1;51(3):369-370.
- 40) Reid, M.C., Schoen, R.T., Evans, J., Rosenberg, J.C., Horwitz, R.I. The consequences of overdiagnosis and overtreatment of Lyme disease: an observational study. *Ann Intern Med* 1998 Mar 1;128(5):354-362.
- 41) Klemmner, M.S., Hu, L.T., Evans, J., Schmid, C.H., Johnson, G.M., Trevino, R.P., et coll. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med* 2001 Jul 12;345(2):85-92.
- 42) Krupp, L.B., Hyman, L.G., Grimson, R., Coyle, P.K., Melville, P., Ahnn, S., et coll. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. *Neurology* 2003 Jun 24;60(12):1923-1930.
- 43) Feder, H.M.Jr, Johnson, B.J., O'Connell, S., Shapiro, E.D., Steere, A.C., Wormser, G.P., et coll. A critical appraisal of "chronic Lyme disease". *N Engl J Med* 2007 Oct 4;357(14):1422-1430.

La production de ce document a été rendue possible grâce à une contribution financière provenant de l'Agence de la santé publique du Canada. Les vues exprimées ici ne reflètent pas nécessairement la position officielle de l'Agence de la santé publique du Canada.

Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web du Centre de collaboration nationale maladies infectieuses au www.ccnmi.ca. Ses informations peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

An English version of this document is also available at www.nccid.ca.

N° de PROJET du CCNMI : 175

Prévention et traitement contre les tiques

La prévention de la maladie de Lyme consiste essentiellement à éviter les piqûres de tiques ou à extraire les tiques dans les 24 heures. Des interventions plus poussées sont possibles, mais elles n'ont pas fait l'objet d'évaluations. Les mesures qui suivent sont considérées comme étant efficaces :

- Porter des vêtements protecteurs (manches longues, pantalons, bottes) et rentrer la chemise dans le pantalon et le pantalon dans les chaussettes
- Examiner les vêtements et la peau exposée à la recherche de tiques aux 2 à 3 heures, et pendant une semaine par la suite
- Porter des vêtements imprégnés de perméthrine, et utiliser un insectifuge contenant du PMD ou du DEET (possiblement la pratique la plus réaliste pour les travailleurs à l'extérieur)
- En cas de piqûre, retirer correctement les tiques
- En cas de piqûre, être l'affût de rougeurs, d'une paralysie faciale, de maux de tête ou de symptômes semblables à ceux de la grippe, et de douleurs articulaires
- En cas de piqûre dans une région endémique de la maladie de Lyme, conserver la tique et consulter un médecin généraliste ou un bureau local de santé publique pour savoir si des antibiotiques prophylactiques sont indiqués

Il existe de bonnes raisons de croire que la plupart des gens *hésitent à adopter* ces mesures. Elles sont techniquement efficaces (p. ex. insectifuge, vêtements traités, pulvérisation massive), mais leur utilisation en promotion de la santé ne repose pas sur des faits éprouvés.

Les mesures de santé publique doivent tenir compte du fait que les risques ne sont pas distribués de manière uniforme et que souvent, les gens ne suivent pas les recommandations pour éviter les tiques; par contre, il semble être accepté d'enseigner aux gens comment vérifier s'ils ont des tiques. L'adaptation du message aux personnes les plus susceptibles d'être exposées aux tiques s'est révélée utile. Par exemple, les personnes qui passent beaucoup de temps à l'extérieur sont à risque, mais n'ont pas besoin de renseignements généraux sur la façon de retirer les tiques; elles devraient plutôt être informées des symptômes de la maladie de Lyme et des mesures à prendre pour éviter les habitats de tiques.

Références

BEAUJEUAN, D., L. VAN VELSEN, J.E. VAN GEMERT-PIJNEN, A. MAAT, J.E. VAN STEENBERGEN et R. CRUTZEN. « Using Risk Group Profiles as a Lightweight Qualitative Approach for Intervention Development: An Example of Prevention of Tick Bites and Lyme Disease », *JMIR research protocols*, vol. 2, n° 2 (2013).

DALTROY, L.H., C. PHILLIPS, R. LEW, E. WRIGHT, N.A. SHADICK et M.H. LIANG. « A controlled trial of a novel primary prevention program for Lyme disease and other tick-borne illnesses », *Health education & behavior*, vol. 34, n° 3 (2007), p. 531-542.

DUE C., W. FOX, J.M. MEDLOCK, M. PIETZSCH et J.G. LOGAN. « Tick bite prevention and tick removal », *BMJ: British Medical Journal* (2013), p. 347.

EISEN R.J., J. PIESMAN, E. ZIELINSKI-GUTIERREZ et L. EISEN. « What Do We Need to Know About Disease Ecology to Prevent Lyme Disease in the Northeastern United States? », *Journal of medical entomology*, vol. 49, n° 1 (2012), p. 11-22.

¹ GOULD L.H., R.S. NELSONS, K.S. GRIFFITH, E.B. HAYES, J. PIESMAN, P.S. MEAD, et coll. « Knowledge, attitudes, and behaviors regarding Lyme disease prevention among Connecticut residents, 1999-2004 », *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, vol. 8, n° 6 (2008), p. 769-776.

HELLER J.E., E. BENITO-GARCIA, N.E. MAHER, L.B. CHIBNIK, C.P. MAHER et N.A. SHADICK. « Behavioral and attitudes survey about Lyme disease among a Brazilian population in the endemic area of Martha's Vineyard, Massachusetts ». *Journal of Immigrant and Minority Health*, vol. 12, n° 3 (2010), p. 377-383.

MALOUIN R., P. WINCH, E. LEONTSINI, G. GLASS, D. SIMON, HAYES E.B., et coll. « Longitudinal evaluation of an educational intervention for preventing tick bites in an area with endemic Lyme disease in Baltimore County, Maryland », *American journal of epidemiology*, vol. 157, n° 11 (2003), p. 1039-1051.

VAUGHN M.F. et S.R. MESHNICK. « Pilot study assessing the effectiveness of long-lasting permethrin-impregnated clothing for the prevention of tick bites », *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, vol. 11, n° 7 (2011), p. 869-875.