

I. Nahimana^a, L. Gern^b, O. Péter^c, G. Praz^c,
Y. Moosmann^b, P. Francioli^a
et les responsables de laboratoires²

Epidémiologie de la borréliose de Lyme en Suisse romande¹

^a Division de médecine préventive
hospitalière,
CHUV, Lausanne

^b Institut de zoologie, Université de Neuchâtel

^c Division des maladies infectieuses et
immunologie,
ICHV, Sion

Summary

Epidemiology of Lyme borreliosis in French-speaking Switzerland

The purpose of this study was to assess the number of cases and the clinical aspects of Lyme borreliosis in French-speaking Switzerland. From July 1996 to December 1997, all laboratories performing serological tests for Lyme borreliosis sent a questionnaire to the treating physicians whenever the tests were positive. In addition, the physicians who diagnosed a case on clinical grounds only were also asked to report these cases.

During this period, 1460 positive serological tests were recorded among approximately 10360 performed (14%). A total of 775 questionnaires were returned (53%). In $\frac{3}{4}$ of the cases, the test was ordered because of an acute clinical manifestation or a tick bite. The rest related to chronic symptoms or follow-up. In 504 cases (65%), diagnosis was considered certain

or probable. These were erythema migrans in 46%, clinical manifestations of stage II in 33% (26 facial palsy, 20 acute arthritis, 5 benign cutaneous lymphocytoma) and chronic symptoms in 21% (23 acrodermatitis, 26 neuropathies, and 8 arthritis). The adjusted incidence, estimated on the basis of the treating physician's place of residence, ranged from 9/100 000 in Valais to 95/100 000 in Neuchâtel.

This study indicates that Lyme borreliosis is a diagnosis frequently looked for and established in French-speaking Switzerland. Although erythema migrans is the main clinical manifestation, symptoms of stage II and III indicate that Lyme borreliosis is also responsible for relatively major systemic morbidity.

Keywords: borreliosis; B. burgdorferi; epidemiology; diagnosis; serology; erythema migrans

Résumé

Le but de cette étude a été d'estimer le nombre de cas et l'aspect clinique de la borréliose de Lyme en Suisse romande. De juillet 1996 à décembre 1997, tous les laboratoires pratiquant la sérologie pour la borréliose de Lyme ont envoyé un questionnaire aux médecins traitants pour tous les cas où le résultat était positif. De plus, les médecins posant un diagnostic exclusivement clinique ont également été priés de signaler leurs cas et de remplir un questionnaire. Pendant cette période, 1460 sérologies posi-

tives ont été enregistrées parmi environ 10360 tests pratiqués, soit environ 14%. Un total de 775 questionnaires (53%) ont été retournés. Dans $\frac{3}{4}$ des cas, la sérologie était motivée par une manifestation clinique aiguë et/ou une piqûre de tique, le $\frac{1}{4}$ restant étant motivé par des manifestations chroniques ou un contrôle sérologique. Dans 504 cas (65%), le diagnostic a été considéré comme certain ou probable. Il s'agissait d'érythème migrant (EM) dans 46% des cas, de manifestations de stade II dans 33%

1 Cette étude a été soutenue en partie par le Fonds National Suisse de la Recherche (Grant N° 3200-45'572.94) et la Ligue Suisse contre les rhumatismes.

2 J.-D. Berthoud, G. Binz, S. Blater, E. Boillat, J.-E. Bornand, O. Bruttin, J. Göhring, A. Lehmann-Siegrist, Y. Moosmann, O. Péter, J.-L. Salamin, U. Schmidt, P.-A. Simonin, R. Sitavanc, J. Zufferey.

Correspondance:

Pr Patrick Francioli

Division autonome de médecine préventive
hospitalière

CHUV

CH-1011 Lausanne

e-mail: Patrick.Francioli@chuv.hospvd.ch

des cas (dont 26 paralysies faciales, 20 arthrites aiguës, 5 lymphocytomes cutanés bénins), et de manifestations chroniques dans 21% des cas (dont 23 acrodermatites chroniques atrophiantes, 26 neuropathies chroniques, 8 arthrites chroniques). L'incidence telle qu'estimée sur la base de la population des cantons d'établissement des médecins traitants a varié de 9/100 000 en Valais à 95/100 000 à Neuchâtel.

Cette étude montre que le diagnostic de borréliose de Lyme est non seulement fréquemment évoqué mais également fréquemment posé en Suisse romande. Même si les érythèmes migrants constituent la manifestation clinique principale, les cas de manifestations de stade II et III montrent que la borréliose de Lyme est responsable aussi d'une morbidité systémique relativement importante.

Keywords: borréliose; B. burgdorferi; épidémiologie; diagnostic; sérologie; érythème migrant

Introduction

La borréliose de Lyme est causée par *Borrelia burgdorferi* après une piqûre de tique. En Suisse, le vecteur principal est *Ixodes ricinus*. La borréliose de Lyme est souvent divisée en trois stades. Le *premier* stade est celui de l'infection localisée qui est caractérisé par une lésion dermatologique: l'érythème migrant. Le *deuxième* stade est celui de la dissémination précoce de l'infection apparaissant dans les premières semaines ou premiers mois de l'infection, avec paralysie faciale, arthrite, lymphocytome cutané bénin, atteinte cardiaque, atteinte oculaire et très rarement atteinte materno-fœtale. Le *troisième* stade est celui des manifestations chroniques de la maladie pouvant apparaître jusqu'à quelques années après l'infection. Aux Etats-Unis, ces manifestations tardives sont surtout articulaires, alors qu'en Europe les manifestations neurologiques et, à un moindre degré, les manifestations cutanées tardives prédominent. Cette différence s'explique probablement par le fait que seule l'espèce *Borrelia burgdorferi* sensu stricto est présente aux Etats-Unis, alors qu'au moins 3 espèces pathogènes différentes ont été reconnues en Europe: *Borrelia burgdorferi* sensu stricto (manifestations surtout articulaires et cardiaques), *Borrelia afzelii* (manifestations surtout dermatologiques) et *Borrelia garinii* (manifestations surtout neurologiques) [1]. L'incidence de la borréliose de Lyme peut varier grandement d'un pays ou d'une région à l'autre. Ainsi, aux Etats-Unis, le taux d'incidence varie de 0,02 à 1009,9 cas pour 100 000 habitants par année, selon les régions [2]. En Suède, une étude de population réalisée dans le sud du pays a documenté un taux d'incidence

moyen de 69/100 000 habitants avec des variations allant de 26 à 160/100 000 habitants, selon la région [3].

En Suisse, l'épidémiologie de la borréliose de Lyme a fait l'objet de plusieurs études. La séroprévalence de la borréliose de Lyme a été estimée à 9% chez les donneurs de sang et à environ 26% dans certaines populations à risque tels que des coureurs d'orientation [4-6]. Toutefois, les tests utilisés dans la plupart de ces études étaient moins spécifiques que ceux disponibles actuellement, ce qui peut avoir entraîné une surestimation de la prévalence.

Jusqu'en 1998, les cas de sérologie positive pour une borréliose de Lyme étaient soumis à déclaration obligatoire collective par les laboratoires. Ainsi, le nombre des déclarations à l'Office Fédérale de la Santé Publique (OFSP) étaient de 1500 en 1995, pour atteindre 2198 en 1998. Environ 1/6 provenaient de Suisse romande. Aucune information clinique n'accompagnait ces déclarations, et un patient pouvait être déclaré plusieurs fois. De ce fait, il est difficile d'apprécier ce que ces sérologies impliquaient en terme de nombre de cas et de morbidité.

Depuis 1999, l'érythème migrant est à déclaration obligatoire par les médecins, et 189 cas ont été déclarés à l'OFSP [7].

La présente étude a eu pour but d'estimer le nombre de cas et le spectre clinique de la borréliose de Lyme en Suisse romande, en se basant à la fois sur un questionnaire adressé aux médecins par les laboratoires en cas de test sérologique positif et également sur la déclaration des médecins au cas où ils ne pratiquaient pas de sérologie.

Matériel et méthodes

Tous les laboratoires pratiquant la sérologie de la borréliose de Lyme pour les médecins et hôpitaux de Suisse romande ont été recensés et ont accepté de participer à cette étude. Les méthodes de diagnostic utilisées ont été répertoriées. Les seuils de positivité des divers tests ont été définis en fonction des recommandations des fabricants et/ou l'expertise du laboratoire pour les tests Westernblot «homemade». Pour chaque sérologie positive, un questionnaire était adressé au médecin demandeur, en même temps que le résultat de la sérologie lui était communiqué.

Le questionnaire portait sur le motif de la demande de sérologie, les antécédents de piqûre de tiques, les manifestations cliniques et une

évaluation du médecin quant au degré de probabilité du diagnostic de borréliose de Lyme (certain, probable, possible ou exclu). Dans les cas où des sérologies ont été demandées à plusieurs reprises, seule la première sérologie positive a été retenue.

De plus un courrier a été adressé à tous les médecins de la Suisse romande les informant de cette étude et incluant une brève revue sur la borréliose de Lyme et son diagnostic. Il leur était également demandé de déclarer chaque patient avec borréliose de Lyme diagnostiquée cliniquement, au cas où ils ne demanderaient pas d'examen sérologique.

Résultats

Parmi tous les laboratoires de diagnostic de Suisse agréés par l'Office Fédéral de la Santé Publique, 15 pratiquent des examens sérologiques pour les cas de borréliose de Lyme de Suisse romande. Quatre d'entre eux assurent également la confirmation par Westernblot alors que les 11 autres sous-traitent la confirmation à l'un des 4 laboratoires précités. Les tests utilisés pour le screening figurent dans le tableau 1. Pour les tests de confirmation, chacun des 4 laboratoires utilisent une méthode différente.

Le nombre total de sérologies effectuées pour la recherche de borréliose de Lyme par ces différents laboratoires a été d'environ 10 360 sur

la période d'étude (juillet 1996 à décembre 1997) et le nombre de sérologies positives a été d'environ 1460 (tab. 1).

De juillet 1996 à décembre 1997, un total de 775 questionnaires ont été récoltés représentant la participation de 406 médecins (taux de retour: 53%). Le nombre de questionnaires reçus par rapport au nombre de sérologies positives a été d'environ 50% en moyenne mais a varié de 7 à 80% selon les laboratoires. De même, le taux de positivité des sérologies a varié de 3,9 à 30%, selon les laboratoires (tab. 1). Seuls 20 questionnaires nous ont été envoyés directement par des médecins qui n'avaient pas pratiqué de sérologie.

Tableau 1

Sérologie pour la borréliose de Lyme en Suisse romande (juillet 1996-décembre 1997): méthodes diagnostiques et nombre de tests pratiqués.

laboratoires	tests utilisés		nombre de sérologies		questionnaires reçus
	screening	confirmation	total (n)	positif (n)	
I	IF ^a IgM et IgG bioMérieux + ELISA ^b Behring	sous-traitance	192	19	15
II	ELISA bioMérieux	Westernblot «homemade»	660	100	54
III	ELISA Behring	Westernblot Moran [®]	1000	39	25
IV	ELISA bioMérieux Vidas	Westernblot Labodia [®]	1031	286	20
V	ELFA ^c IgG-IgM IgM EIA ^d capture Dako [®]	sous-traitance	1381	125	76
VI	ELISA bioMérieux IgG Vidas, IgM GENBIO Ruwag [®]	sous-traitance	1570	117	37
VII	IgG ELISA IgG IF ^e IgM capture ELISA	Westernblot «homemade»	3500	574	460
VIII-XV	ELISA bioMérieux Pasteur	sous-traitance	1026	200 ^e	88
total			10360	1460	775

^a immunofluorescence

^b enzyme-linked immunosorbent assay

^c enzyme-linked fluorescent assay

^d enzyme immunoassay

^e ±10% car absence de chiffres informatiques

Figure 1

Distribution des patients en fonction de l'âge et comparaison avec la population suisse.

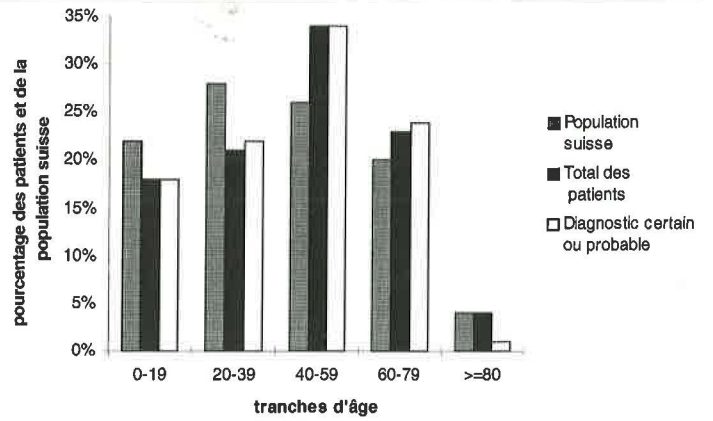


Figure 2

Motif de la demande des sérologies.

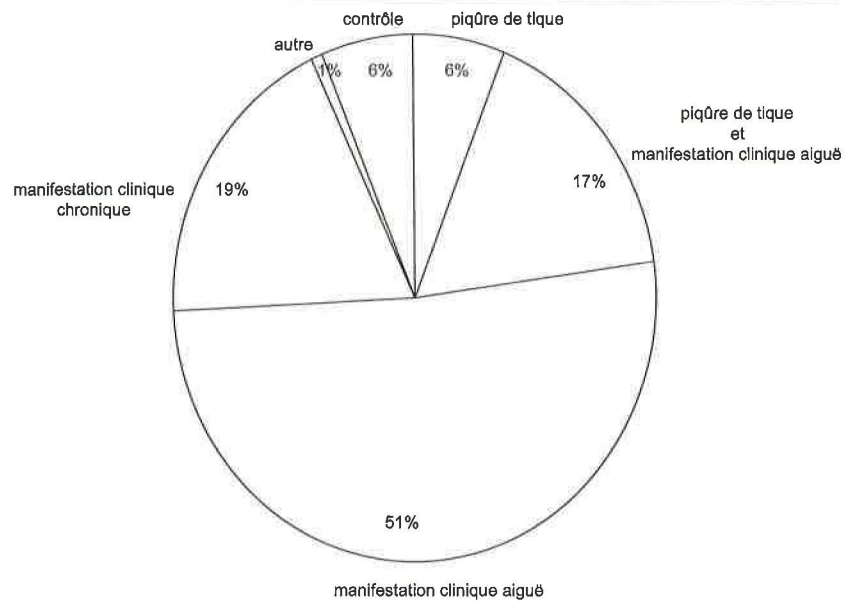
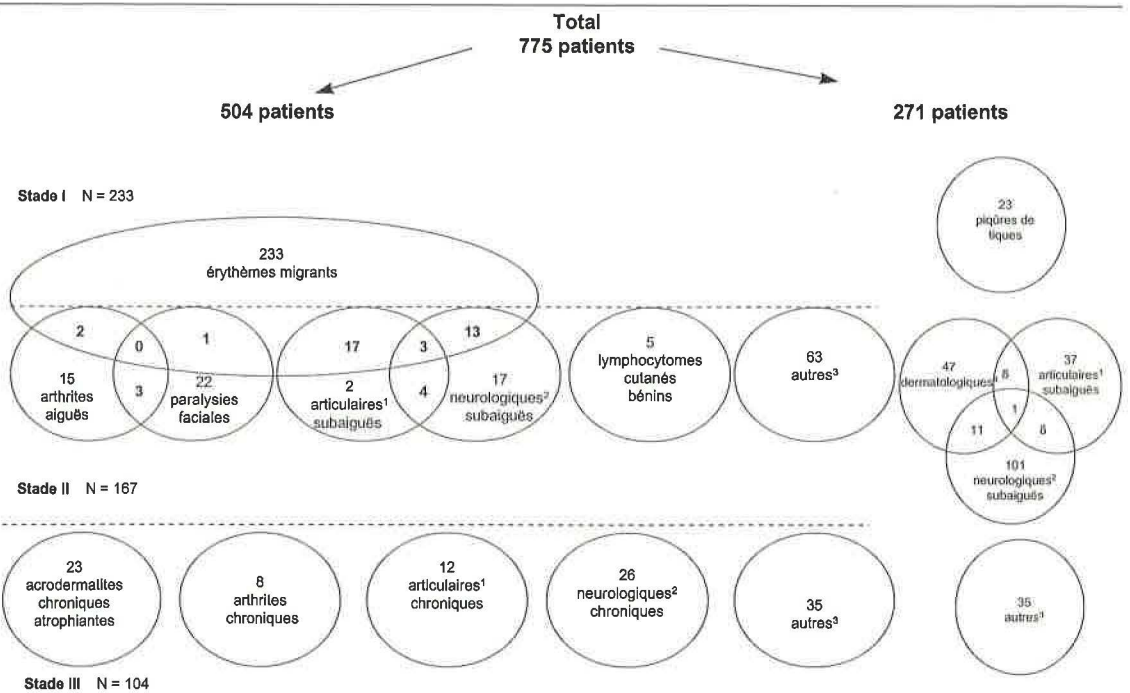


Figure 3

- 1 = manifestations articulaires à l'exclusion des arthrites (arthralgies, myalgies, etc.)
- 2 = manifestations neurologiques à l'exclusion des paralysies faciales (radiculonévrite, céphalées, paresthésie, syndrome méningé, etc.)
- 3 = manifestations cliniques non typiques (courbatures, fièvre, asthénie, péricardite, démence, prurit, atteintes hépatiques, troubles de mémoires, etc.)
- 4 = manifestations dermatologiques diverses à l'exclusion des érythèmes migrants, acrodermatites chroniques atrophiantes et lymphocytomes cutanés bénins



L'âge moyen des patients était de 44 ans, avec des extrêmes allant de 6 mois à 96 ans. La figure 1 montre la distribution des patients en fonction de l'âge pour le total des cas rapportés, ainsi que pour les seuls cas de borréliose considérés comme certains ou probables. A titre comparatif, la distribution de la population en fonction de l'âge est indiquée également. Relevons que 16% des cas étaient pédiatriques. Le sexe ratio homme – femme était de 1,15.

L'incidence des cas selon les cantons, telle que reflétée par le lieu d'établissement des médecins traitants était la suivante pour 1997 (chiffres ajustés pour le taux de retour des questionnaires): VS: 9/100 000 habitants, GE: 12/100 000 habitants, JU: 15/100 000 habitants, VD: 22/100 000 habitants, FR: 32/100 000 habitants et NE: 95/100 000 habitants.

Les demandes de sérologie ont été motivées par une piqûre de tique dans 6% des cas, par des manifestations cliniques aiguës dans 68% des cas, des manifestations cliniques chroniques dans 20% des cas et par un contrôle d'une sérologie anciennement positive dans 6% des cas (fig. 2). Une notion d'antécédents de piqûre de tiques était retrouvée chez 373 patients. Sur les 775 questionnaires, 683 patients présentaient une ou plusieurs des 3 grandes manifestations cliniques suggestives de borréliose de Lyme, à savoir des manifestations dermatologiques, neurologiques et articulaires (fig. 3). Le total des manifestations cliniques est supérieur au total des patients, 25% d'entre eux ayant présenté plus d'une manifestation. L'évaluation du degré de probabilité de diagnostic de la borréliose de Lyme par les médecins après réception du résultat sérologique a été la suivante: le diagnostic a été considéré comme certain ou probable dans 504 cas (65%), et comme peu probable

ou exclu dans 271 cas (35%). Parmi les cas considérés comme certains ou probables, les érythèmes migrants dominant largement avec un total de 269 cas dont 233 isolés et 36 associés à d'autres manifestations de stade II. Un total de 284 manifestations de stade II a été retrouvé chez 167 patients et 140 manifestations de stades III chez 104 patients.

Dans la plupart des cas considérés comme certains ou probables, les manifestations cliniques étaient typiques d'une borréliose de Lyme. Dans une minorité de cas considérés comme certains ou probables, les manifestations cliniques rapportées étaient non spécifiques et ne paraissaient pas différentes des manifestations cliniques rapportées chez les 271 patients où le diagnostic a été considéré comme possible ou exclu. Le questionnaire et les résultats de la sérologie n'ont pas permis de déterminer les raisons pour lesquelles un cas avec manifestations non typiques a été considéré comme «certain ou probable» dans certains cas et comme «possible ou exclu» dans d'autres cas.

Un résultat Westernblot était disponible pour 210 patients. Parmi eux, il y avait 156 patients chez qui le diagnostic était considéré comme certain ou probable, avec un Westernblot positif dans 145 cas (94%). Sur les 156 patients, 113 présentaient des manifestations considérées comme typiques de borréliose de Lyme: érythème migrant (83 cas), lymphocytome cutané bénin (3 cas), acrodermatite chronique atrophique (5 cas), paralysie faciale (12 cas) et arthrites (10 cas). Parmi les 54 patients avec diagnostic considéré comme peu probable ou exclu, 49 avait un Westernblot positif (91%) mais aucun ne présentait une manifestation clinique considérée comme «diagnostique» de borréliose de Lyme.

Discussion

Cette étude illustre plusieurs aspects intéressants de la borréliose de Lyme.

Tout d'abord, elle montre que l'incidence de cette maladie en Suisse romande est nettement plus élevée que ce que l'on pouvait estimer sur la base de la déclaration habituelle des laboratoires. L'incidence globale a été d'environ 26 pour 100 000 en 1997 avec un maximum dans le canton de Neuchâtel avec 95 pour 100 000. Il faut encore remarquer que ces chiffres ne constituent qu'une estimation et que le risque pour les populations humaines d'être en contact avec les tiques varie d'un canton à l'autre et est fonction de la distribution des tiques dans ces différents cantons. Il est intéressant de relever que seuls 189 cas d'érythème

migrant (manifestations à déclaration obligatoire par le médecin depuis 1999) ont été déclarés à l'Office Fédéral de la Santé Publique en 1999 pour l'ensemble de la Suisse alors que 269 cas (89 cas pour l'année 1996 et 180 cas pour l'année 1997) ont été rapportés en Suisse romande à l'aide des questionnaires de l'étude pour laquelle le taux de réponse n'a été que de 53%. De plus, beaucoup de médecins ne demandent pas de test sérologique en présence d'un cas d'érythème migrant cliniquement évident (même si seuls 20 questionnaires nous ont été envoyés directement). De ce fait, il est vraisemblable que le nombre de cas d'érythème migrant en Suisse romande dépasse largement 500 par an.

Cette étude montre également que le diagnostic de borréliose de Lyme fait fréquemment partie du diagnostic différentiel des médecins puisque plus de 10 000 sérologies ont été demandées pendant la période de l'étude. A cet égard, il est intéressant de noter que près de la moitié des sérologies positives avaient été demandées pour confirmer un diagnostic clinique d'érythème migrant. Dans cette situation, le test n'est cependant utile que s'il y a un doute quant à la nature de la lésion. Du fait du caractère relativement typique de l'érythème migrant, beaucoup de cas ne nécessitent pas de confirmation sérologique. A l'inverse, les lésions débutantes peuvent ne pas être accompagnées d'une sérologie positive. Ainsi, 30% des cas d'érythème migrant ont une sérologie négative au moment où le patient se présente chez le médecin. Si celui-ci initie immédiatement une antibiothérapie, la sérologie peut ne pas se positiver. Dans cette étude, les médecins ont considéré que le diagnostic de borréliose Lyme était certain ou probable dans $\frac{2}{3}$ des cas et peu probable ou exclu dans $\frac{1}{3}$ des cas. Lorsque l'on examine de près les diagnostics retenus, on s'aperçoit que les médecins ont écarté le diagnostic de borréliose de Lyme dans de nombreux cas où les manifestations cliniques étaient peu typiques, ceci même en présence d'une sérologie positive et confirmée par Westernblot. Bien que l'on ne connaisse pas le diagnostic finalement retenu, il est vraisemblable qu'un autre diagnostic ait finalement été posé dans un certain nombre de ces cas. Ceci illustre bien le fait que le résultat sérologique, même confirmé par Westernblot, est confronté à l'ensemble de la situation clinique avant qu'un diagnostic final de borréliose de Lyme ne soit retenu comme étant à l'origine des symptômes présentés par le patient. Du fait que le questionnaire n'a pas été envoyé pour les patients avec sérologie négative, il n'est malheureusement pas possible de connaître les motifs de la demande d'examen dans ces cas.

La sérologie pour la borréliose de Lyme est un «cas d'école» illustrant l'apport d'un test de laboratoire selon la probabilité pré- et post-test que le patient présente effectivement la maladie [8]. Lorsque les manifestations cliniques sont très suggestives d'une borréliose de Lyme, (probabilité pré-test élevée, par exemple 80% en présence d'un érythème migrant typique), une sérologie positive n'augmente que peu la probabilité qu'il s'agisse vraiment d'une borréliose de Lyme (probabilité post-test de 98%). A l'inverse, lorsque les manifestations sont peu compatibles (probabilité pré-test basse, par exemple 1% en présence de myalgies), une sérologie positive n'augmente que très peu la probabilité que les manifestations cliniques soient réellement dues à la borréliose de Lyme (probabilité post-test de 5%).

Cette étude montre également qu'en Suisse romande, les manifestations cliniques des stades II et III de la borréliose de Lyme se distribuent de manière relativement égale entre manifestations neurologiques, articulaires et cutanées. Ceci corrobore les données obtenues chez les tiques où les 3 principales espèces de borrelies sont représentées en Suisse romande. Ceci a évidemment des répercussions importantes dans l'optique du développement d'un vaccin. Aux Etats-Unis, un vaccin a été commercialisé en 1999 mais ne permet de prévenir que les infections dues à *Borrelia burgdorferi* sensu stricto qui est la seule espèce prévalente aux Etats-Unis. Ce vaccin n'aurait donc qu'une efficacité très limitée s'il était introduit en Europe et plus particulièrement en Suisse. La présente étude montre toutefois que l'incidence de cette maladie en Suisse, même si elle n'est pas aussi élevée que dans certaines régions particulières des Etats-Unis, justifierait probablement une vaccination, tout au moins pour certaines personnes à risque élevé.

Références

- Nahimana I, Praz G, Francioli P. Borréliose de Lyme: actualités. Rev Méd Suisse Romande. 2000;120:31-7.
- Orloski KA, Hayes EB, Campbell GL, Dennis DT. Surveillance for Lyme disease - United States, 1992-1998. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2000;49:1-11.
- Berglund J, Eitrem R, Ornstein K, Lindberg A, Ringner A, Elmud H, et al. An epidemiological study of Lyme disease in southern Sweden. N Engl J Med 1995;333:1319-24.
- Aeschlimann A, Chamot E, Gigon F, Jeanneret JR, Kessler D, Walther C.B. *burgdorferi* in Switzerland. Zbl Bakt Hyg 1986;263:450-8.
- Gern I, Frossard E, Walter A, Aeschlimann A. Prevalence of antibodies against *Borrelia burgdorferi* in a population of the Swiss plateau. Zbl Bakt Hyg Suppl 1989;18:321-8.
- Fahrer H, van der Linden SM, Sauvain MJ, Gern I, Zhioua E, Aeschlimann A. The prevalence and incidence of clinical and asymptomatic Lyme borreliosis in a population at risk. J Infect Dis 1991;163:305-10.
- Déclaration des maladies infectieuses. Bulletin de l'Office Fédéral de la Santé Publique 2000;2:34-5.
- Tugwell P, Dennis DT, Weinstein A, Well G, Shea B, Nichol G, et al. Laboratory evaluation in the diagnosis of Lyme disease. Ann Intern Med 1997;127:1109-22.