

# *Aspects microbiologiques de la borréliose de Lyme*

**B. Jaulhac**

*Laboratoire associé au Centre National de Référence des Borrelia  
Laboratoire de Bactériologie  
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg*

# *Diagnostic biologique direct*

- Spécificité attendue : 100%
- Culture : laboratoire spécialisé
  - ✓ Milieu de culture spécifique, culture lente (2 à 8 semaines...)
  - ✓ Sensibilité : 50% à partir d'EM, 10 % à partir de LCR, ACA
- Recherche d'ADN de *Borrelia* par amplification génique *in vitro* :
  - ✓ EM, arthrite de Lyme et ACA : sensibilité : 65-90%
  - ✓ LCR : 10 à 40 %

## *En pratique : sérologie le plus souvent*

- Sérologie en 2 temps :
  - ✓ technique de dépistage (ELI SA ++)
  - ✓ puis technique de confirmation (immuno-empreinte)
- Réactions croisées ++ → western-blot de **confirmation** :
  - ✓ autres agents infectieux, pathologies dysimmunitaires
- **Sérologie positive ≠ maladie ++**
- **IgM ≠ infection récente ou active ; IgG ≠ cicatrice**

## ***ELISA :***

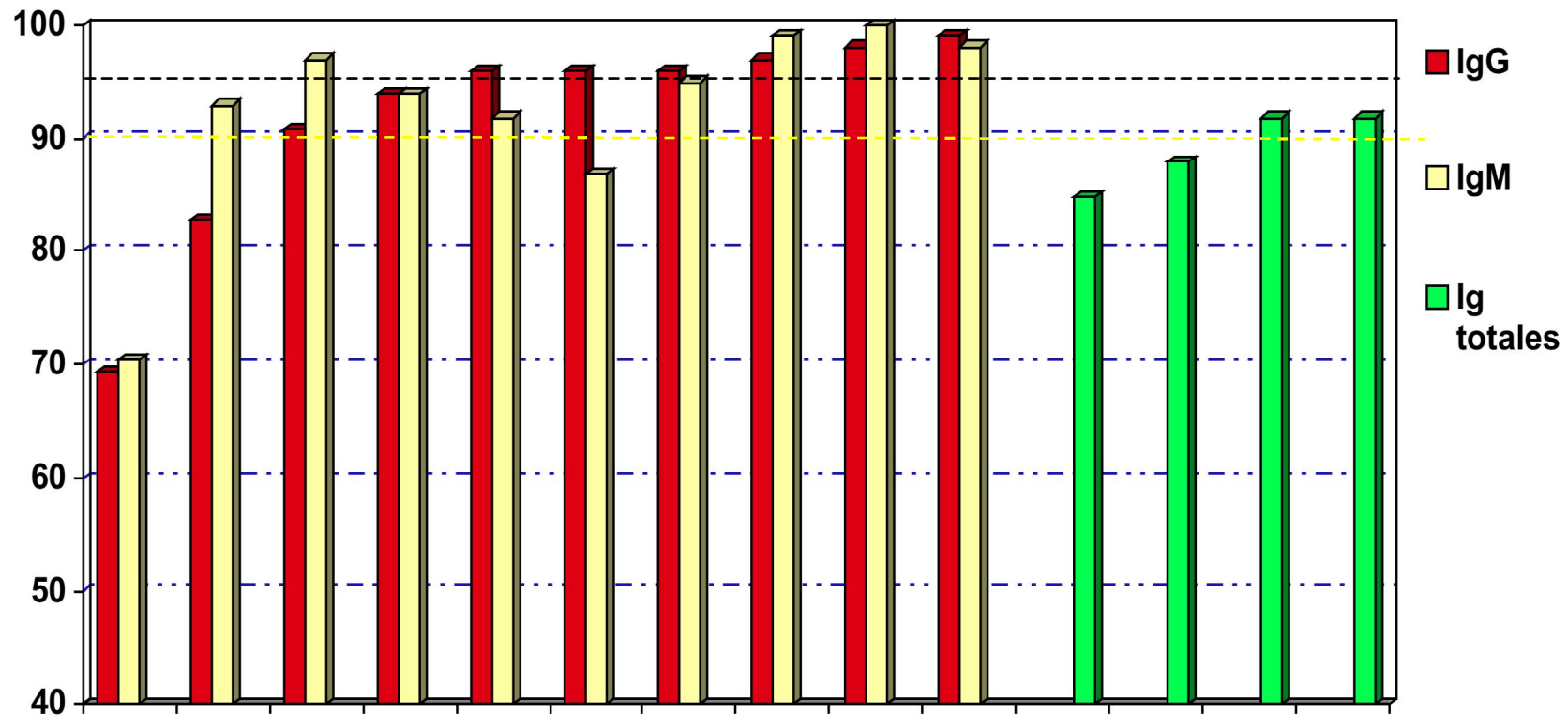
### ***normes minimales recommandées***



(<http://meduni09.edis.at/eucalb/cms/index.php?lang=en>)

- Spécificité minimale dépistage : 90%
- "Cut-off " établi sur  $\geq 100$  échantillons (donneurs sains)
- Spécificité : évaluation / population locale
- Sensibilité : évaluation / cas confirmés de borréliose

# Spécificité des coffrets EIA Borrelia



**Trousses commerciales** : marquage CE insuffisant pour garantir la qualité

## *Immuno-empreinte (western-blot)*

- Test qualitatif :  
But = objectiver la spécificité des anticorps
- **Pas de marqueur valable d'infection active à ce jour ++ :**
  - ✓ tests maison ou commercialisés (Ag natifs, Ag recombinants)
  - ✓ pas de différenciation possible infection asymptomatique et maladie
  - ✓ pas de marqueur biologique de maladie persistante
- Indication = méthode de confirmation quand technique de première intention (+) ou douteuse. **Pas indiqué si ELISA (-)**

# ***Immuno-empreinte :*** **normes minimales recommandées**

## **Critères de positivité des WB :**

- Norme minimale : spécificité de 95%
- Interprétation selon le type et le nombre d'Ag immunoréactifs inclus dans le coffret
- Manque de standardisation : à valider par chaque laboratoire ++

# ***Modifications proposées des critères diagnostiques en Europe***

(G. Stanek et al, CMI 2011)

***Comparaison avec la conférence de consensus de 2006***



## *Critères biologiques des différentes formes cliniques*

Forme clinique	Éléments essentiels au diagnostic	Éléments optionnels
Érythème migrant <i>CC SPILF 2006</i>	AUCUN examen	AUCUN
Érythème migrant <i>EUCALB 2011</i>	Idem	PCR et/ou culture sur biopsie pour les lésions atypiques

## *Critères biologiques des différentes formes cliniques*

Forme clinique	Éléments essentiels au diagnostic	Éléments optionnels
<p style="text-align: center;">Lymphocytome borrélien</p> <p style="text-align: center;"><i>CC SPILF 2006</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sérologie positive</li> <li>- Histologie évocatrice</li> </ul>	<p style="text-align: center;">Culture et/ou PCR sur biopsie</p>
<p style="text-align: center;">Lymphocytome borrélien</p> <p style="text-align: center;"><i>EUCALB 2011</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sérologie positive <b>ou séroconversion à 6-8 semaines</b></li> <li>- Histologie évocatrice <b>sur cas douteux</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- EM concomitant <b>ou récent</b></li> <li>- Histologie cutanée</li> <li>- Culture et/ou PCR sur biopsie</li> </ul>

## *Critères biologiques des différentes formes cliniques*

Forme clinique	Éléments essentiels au diagnostic	Éléments optionnels
Neuroborréliose précoce  <i>CC SPILF 2006</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réaction cellulaire lymphocytaire dans le LCR et/ou hyperprotéinorachie</li> <li>- Sérologie positive dans le LCR, parfois retardée dans le sang ++</li> <li>- Synthèse intrathécale d'IgG spécifiques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Culture et/ou PCR du LCR</li> <li>- Séroconversion ou ascension des IgG sériques</li> </ul>
Neuroborréliose chronique  <i>CC SPILF 2006</i>	Synthèse intrathécale d'IgG spécifiques	Culture et/ou PCR du LCR
Neuroborréliose  <i>EUCALB 2011</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réaction cellulaire lymphocytaire dans le LCR</li> <li>- <b>ET</b> synthèse intrathécale d'IgG spécifiques <b>(peut manquer durant les 6-8 premières semaines)</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- EM concomitant ou récent</li> <li>- Culture et/ou PCR LCR</li> <li>- Positivité des IgG sériques</li> <li>- Synthèse intrathécale d'IgG, IgM, IgA totales</li> </ul>

## *Critères biologiques des différentes formes cliniques*

Forme clinique	Éléments essentiels au diagnostic	Éléments optionnels
<p style="text-align: center;"><b>Arthrite</b> <i>CC SPILF 2006</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sérologie sanguine positive en IgG à titre habituellement élevé</li> <li>- Liquide articulaire inflammatoire</li> </ul>	<p style="text-align: center;">Culture et/ou PCR sur liquide et/ou tissu synovial</p>
<p style="text-align: center;"><b>Arthrite</b> <i>EUCALB 2011</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sérologie sanguine positive en <b>IgG spécifiques (WB)</b> à titre habituellement élevé</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Culture et/ou PCR sur liquide et/ou tissu synovial</li> <li>- <b>Liquide articulaire inflammatoire</b></li> </ul>

## *Critères biologiques des différentes formes cliniques*

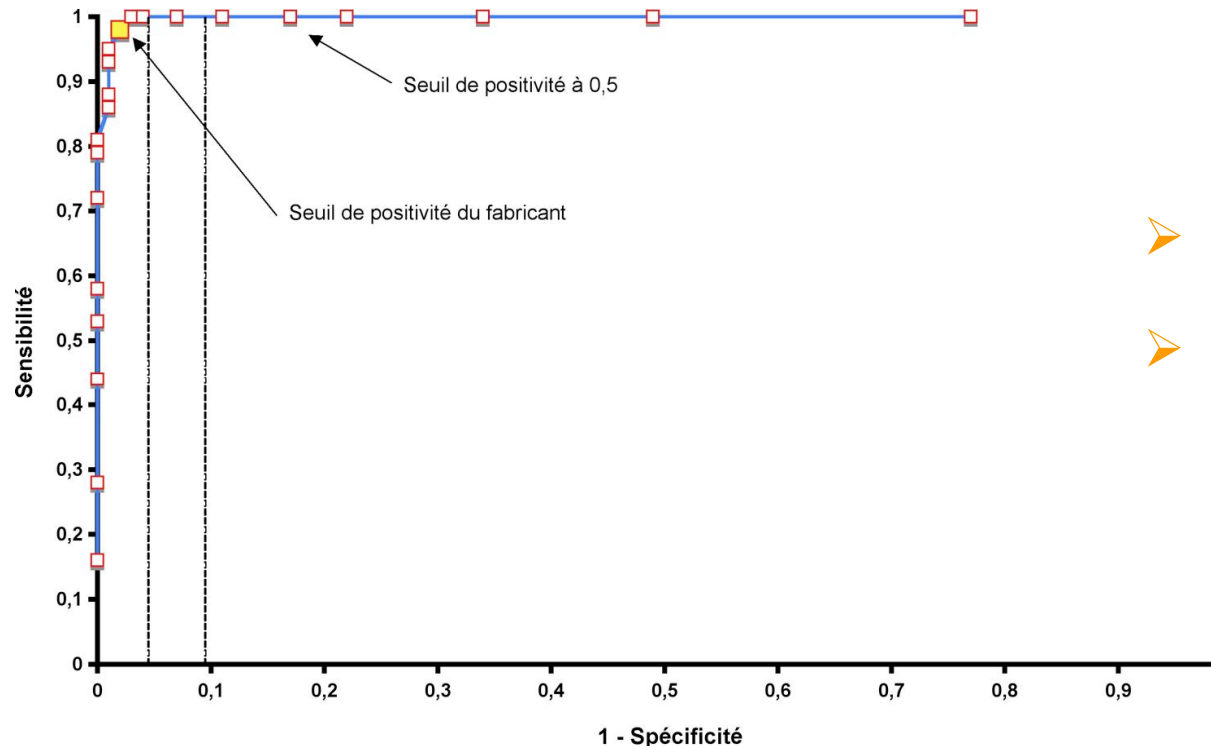
Forme clinique	Éléments essentiels au diagnostic	Éléments optionnels
Acrodermatite chronique atrophiante <i>CC SPILF 2006</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Aspect histologique évocateur</li><li>- Sérologie positive en IgG à titre élevé</li></ul>	Culture et/ou PCR sur biopsie
Acrodermatite chronique atrophiante <i>EUCALB 2011</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Sérologie positive en IgG spécifiques (WB) à titre élevé</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Aspect histologique évocateur</li><li>- Culture et/ou PCR sur biopsie</li></ul>

## ***Critères biologiques des différentes formes cliniques***

<b>Forme clinique</b>	<b>Éléments essentiels au diagnostic</b>	<b>Éléments optionnels</b>
<b>Formes oculaires</b> <i>CC SPILF 2006</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Sérologie positive</li><li>- Confirmation par avis spécialisé</li></ul>	<b>Sur avis spécialisé</b>
<b>Formes oculaires</b> <i>EUCALB 2011</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Sérologie positive spécifique</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- EM concomitant ou récent</li><li>- Neuroborréliose concomitante ou récente</li><li>- Culture et/ou PCR sur PCA ou vitré</li></ul>

*Du bon ou du mauvais usage des  
tests de laboratoire*

# Impact de la modification du seuil en ELISA



- 100 sujets indemnes
- 37 sérums de NB

- Seuil fabricant à 0,75 : Sensibilité = 0,98, Spécificité = 0,92
- Si seuil à 0,5 : Se = 1, Spe = 0,8
- Si seuil à 0,2 : Se = 1, Spe = 0,5



***Cas 1 : Prescription à des patients d'une population où la prévalence est forte (1%)***

- Si  $Sp = 0,95$  ;  $Se = 0,98$  ;  $n = 1000$  ; incidence = 1 ‰ ; séroprévalence = 10% ; prévalence = 1%

	Malades	Non malades	Total
Test +	9,8	49,5	59,3
Test -	0,2	940,5	940,7
Total	10	990	1000

**-> Valeur Prédictive Négative = 99,97 %  
et Valeur Prédictive Positive = 16,5%**

## ***Cas 2 : Prescription aux patients d'une population moyenne française (prévalence de 0,1 %)***

SI  $Sp = 0,95$  ;  $Se = 0,98$  ;  $n = 1000$  ;  $p = 0,1\%$

	Malades	Non malades	Total
Test +	098	49,95	59,3
Test -	0,02	949,05	949,07
Total	1	999	1000

**-> VPN = 99,99 % mais VPP = 1,92% seulement**

...

***Prescription aux patients d'une population  
où la prévalence est très forte (10%)***

- Si  $Sp = 0,95$  ;  $Se = 0,98$  ;  $n = 1000$  ;  $p = 10\%$

	Malades	Non malades	Total
Test +	98	45	143
Test -	2	855	857
Total	100	900	1000

**-> VPN = 99,7 % et une VPP = 68,5%**  
(satisfaisante)

## *Que faire ?*

- Abandonner la sérologie ...
- Améliorer analytiquement les tests :  $Se \geq 0,90$  et  $Spe : 0,99$
- Améliorer l'utilisation pratique des tests :
  - Utiliser la sérologie uniquement sur des tableaux cliniques compatibles -> améliore la valeur pré-test
  - Faire un WB uniquement Si ELISA (+) ou douteux -> améliore la valeur pré-test du WB
- Faire reposer le diagnostic sur une démarche combinée épidémiologique + clinique + biologique