

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 :

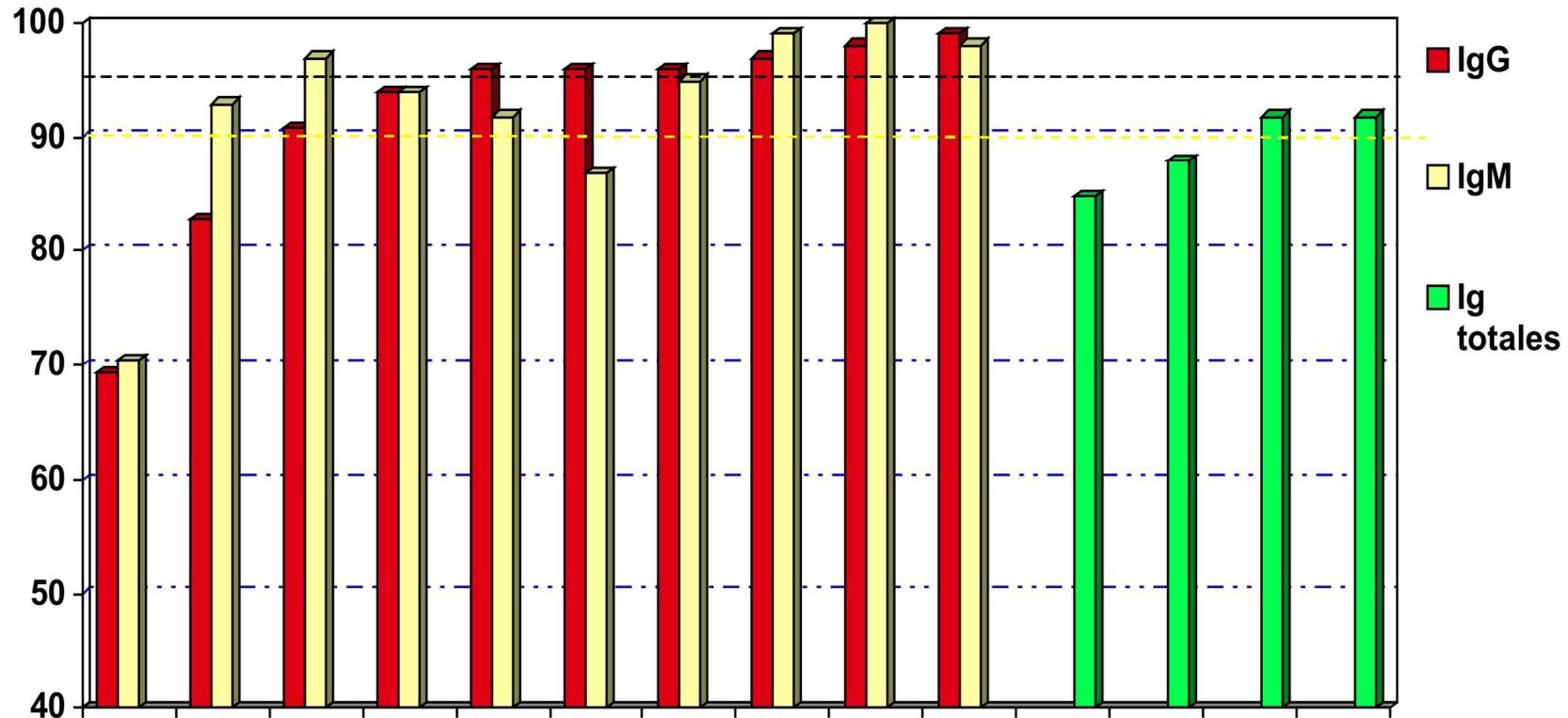
normes minimales recommandées



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

- Spécificité minimale dépistage : 90%
- "Cut-off " établi sur ≥ 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"> - Sérologie positive - Histologie évocatrice 	<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"> - Sérologie positive ou séroconversion à 6-8 semaines - Histologie évocatrice sur cas douteux 	<ul style="list-style-type: none"> - EM concomitant ou récent - Histologie cutanée - Culture et/ou PCR sur biopsie

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"> - Réaction cellulaire lymphocytaire dans le LCR et/ou hyperprotéinorachie - Sérologie positive dans le LCR, parfois retardée dans le sang ++ - Synthèse intrathécale d'IgG spécifiques 	<ul style="list-style-type: none"> - Culture et/ou PCR du LCR - Séroconversion ou ascension des IgG sériques
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"> - Réaction cellulaire lymphocytaire dans le LCR - ET synthèse intrathécale d'IgG spécifiques (peut manquer durant les 6-8 premières semaines) 	<ul style="list-style-type: none"> - EM concomitant ou récent - Culture et/ou PCR LCR - Positivité des IgG sériques - Synthèse intrathécale d'IgG, IgM, IgA totales

Critères biologiques des différentes formes cliniques

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

Critères biologiques des différentes formes cliniques

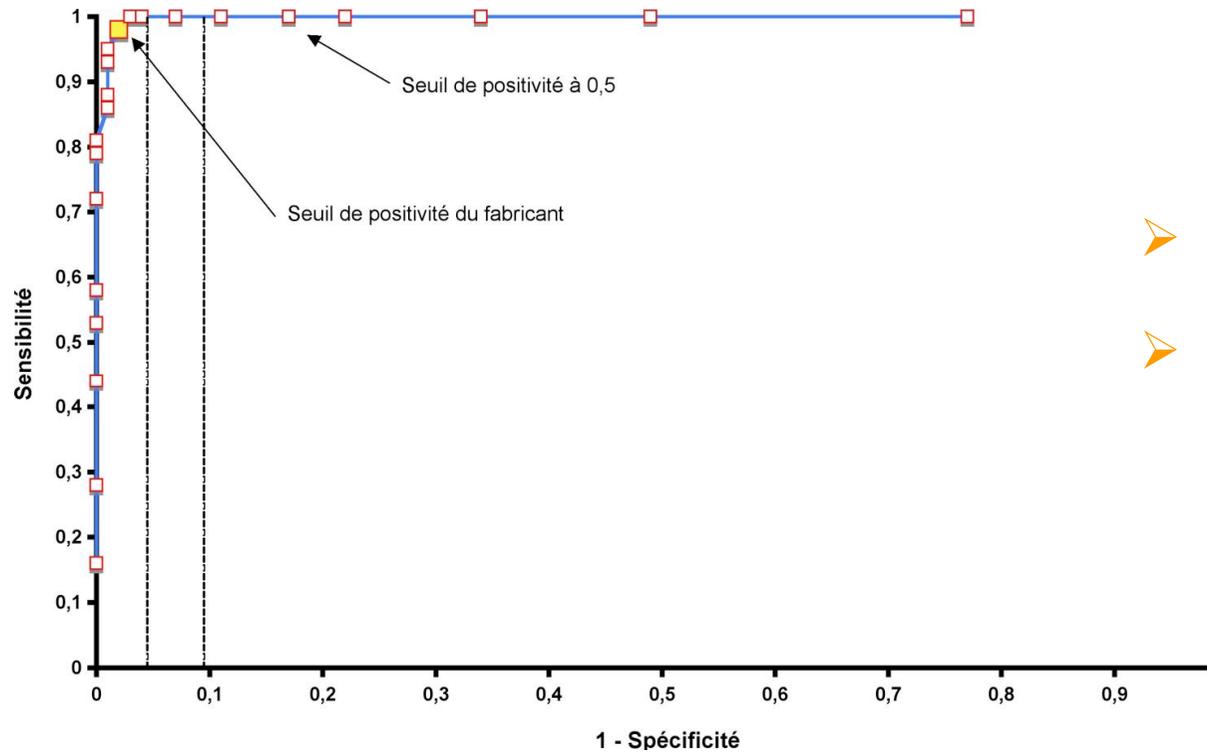
Forme clinique	Éléments essentiels au diagnostic	Éléments optionnels
Acrodermatite chronique atrophiante <i>CC SPILF 2006</i>	<ul style="list-style-type: none">- Aspect histologique évocateur- Sérologie positive en IgG à titre élevé	Culture et/ou PCR sur biopsie
Acrodermatite chronique atrophiante <i>EUCALB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

Critères biologiques des différentes formes cliniques

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

*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