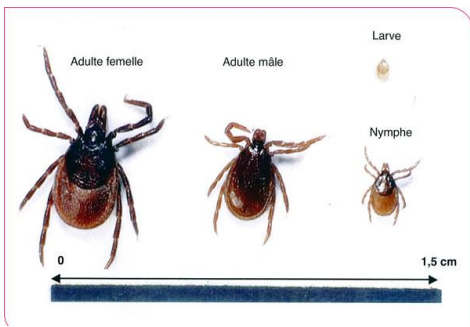


La Borreliose de Lyme : entre théorie, conviction et pratique

Depuis quelques mois, la maladie de Lyme bénéficie d'une **large exposition médiatique en France** et **divise les experts**. Presque toutes les thématiques (épidémiologie, formes cliniques, fiabilité des tests...) sont, ou ont été, sujettes à controverses. Récemment, l'académie de médecine vient de rappeler l'absence **de progression significative de la maladie en France**. De son coté, le ministère de la Santé, pressé par les associations de malades, vient d'annoncer son "**Plan Lyme**". Nous vous proposons dans ce 3ème numéro de faire **le point sur l'état actuel des connaissances, centré autour du diagnostic biologique**.

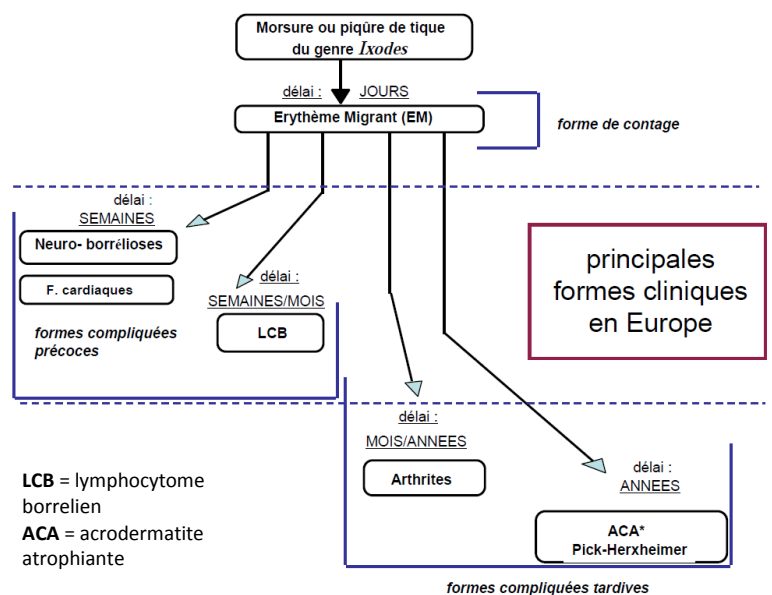
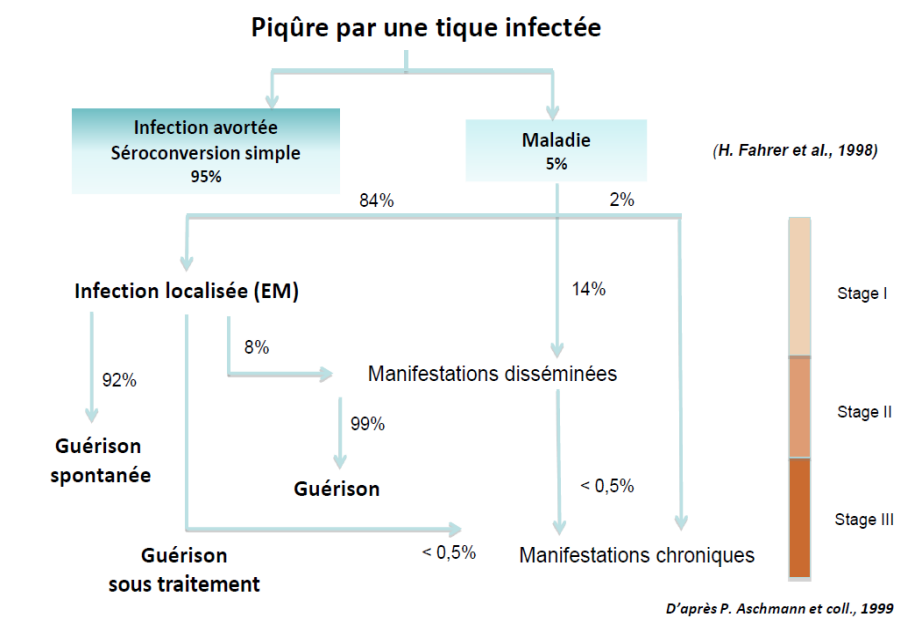
95% des piqûres de tique infectées aboutissent à une séroconversion sans infection

Rappels



CARTE D'IDENTITE

- Spirochètes du genre Borrelia**
- en Europe : **Borrelia burgdorferi sensu lato**(Bbsl)
: Borrelia afzelii, B. garinii, B. burgdorferi, B. spielmanii
 - USA : seulement Borrelia burgdorferi stricto sensu (ss)
- Vecteur** : Ixodes ricinus, nymphe+++
(sa piqûre peut passer inaperçue), printemps, automne
- Délai de fixation à risque** : >24/48H, repas sanguin dure 3 à 10j
- Taux d'infestation des tiques** : 5 à 30 % selon les régions
- Incidence moy**: 45 nouveaux cas /100 000 hab/an en F
- Taux de séropositivité**
- population générale : 6 % à 8,5 %
 - parmi les professionnels exposés en Alsace, Limousin : **10 à 35 %**



Diagnostic biologique

Pas d'indication à la sérologie (conf. consensus thérapeutique anti infectieuse 2006)

- Sujets asymptomatiques ou dépistage systématique des sujets exposés
- Piqûre de tique sans manifestation clinique
- Erythème migrant typique
- Contrôle sérologique systématique des patients traités : régression lente des IgM avant négativation et persistance prolongée des IgG : suivi uniquement clinique

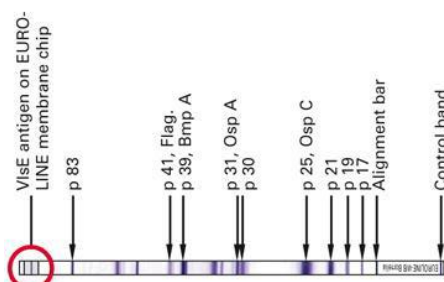
Meilleure stratégie selon recommandation actuelle =

1. Dépistage ELISA (sensibilité variable suivant stade maladie)
2. Western Blot (spécificité = 98%) si ELISA +

Recommandations HCSP 2014 respectées par les réactifs employés par Bioexcel

"La valeur souhaitée de la spécificité est de 90 % pour les tests de première intention (ELISA) et de 95 % pour les tests de confirmation (WB) de façon à tendre à une valeur prédictive négative (VPN) de 100 % (reco. CNR-EUCALB)"

	Apparition	Pic	Diminution
IgM	2 à 6 sem.	4 à 6 sem.	4 à 6 mois Parfois détectable jusqu'à un an après traitement, parfois plus longtemps (IgM résiduelles) +/- Persistance en cas de manifestations tardives.
IgG	6 à 10 sem.	9 à 12 sem.	Plusieurs années

	Technique	Faux positifs	Faux négatifs															
<u>Test de dépistage ELISA /CLIA</u> (Liaison, Diasorin)	Détermination quantitative des IgG + IgM / immunoluminométrie Ag recombinant spécifiques invariables hautement conservés de B. burgdorferi (souche PKo de B.afzelii, Pbi de B.garinii). <u>Dosage des IgM</u> : p de surface externe OspC + protéine VlsE. <u>Dosage des IgG</u> : protéine VlsE uniquement.	IgM>> IgG <u>Réactions croisées</u> : syphilis, leptospirose <u>Stimulation polyclonale</u> : EBV, CMV, HSV <u>Pathologies dysimmunitaires</u> : ACAN, lupus, PR, etc... 80% des IgM + en Elisa ne sont pas confirmés en WB versus 50% des IgG	IgM>>> IgG Eessentiellement en IgM et suivant le stade clinique de la maladie. <table><tr><td></td><td>IgM</td><td>IgG</td></tr><tr><td></td><td>% positifs</td><td>% positifs</td></tr><tr><td>Erythème chronique migrant</td><td>55.6</td><td>80</td></tr><tr><td>Neuroborréliose</td><td>57.9</td><td>93</td></tr><tr><td>Arthrite</td><td>30.8</td><td>97.4</td></tr></table>		IgM	IgG		% positifs	% positifs	Erythème chronique migrant	55.6	80	Neuroborréliose	57.9	93	Arthrite	30.8	97.4
	IgM	IgG																
	% positifs	% positifs																
Erythème chronique migrant	55.6	80																
Neuroborréliose	57.9	93																
Arthrite	30.8	97.4																
<u>Western Blot</u> Euroline–WB Anti-Borrelia + VlsE® (EUROIMM UN, Allemagne)	Identification d'anticorps IgG et IM Souche européenne B.afzelii (extrait natif) + antigène recombinant hautement purifié (VlsE).	Excellente spécificité (98%) Bandelette d'immunoempreinte (www.euroimmunos.com) 																

**Recommandations pour le diagnostic biologique en fonction des formes cliniques
(conférence de consensus, SPILF 2006)**

Formes cliniques	Présentation	Examens	Remarque
Erythème chronique migrant 	J3 - J30 après piqure infectante (non spe si <24H après piqure) Régression spontanée sur environ 3-6 semaines	AUCUN si typique = traitement précoce = efficacité thérapeutique Si doute : +/- PCR sur biopsie cutanée (Se = 60-90%)	Sensibilité IgM = 50% (non apparition ou non détectabilité, cinétique retardée...) Suivi uniquement clinique : disparition ECM en quelques jours sous traitement
Neuro-borreliose précoce (qq semaines à mois après infection primaire mais peut coexister avec un EM prolongé)	Méningo-radiculite sensitive, douloureuse à recrudescence nocturne, atteinte motrice périphérique plus rarement. Atteinte des paires crâniennes, nerf facial, méningites (enfant++).	- LCR : pleiocytose lymphocytaire et/ou hyperprotéinorachie - Sérologie sang (neg. = 20% des cas ! retardée, jusqu'à 6 sem.) : Ig M (+), Ig G (±), séroconversion à rechercher à 3-6 sem si neg. - Sérologie LCR+++ (Se : 80-100%) - Critère de certitude : synthèse intrathécale IgG spécifiques (rapport IgG spe sériques et LCR/IgG totales rapporté à l'index d'Ig totales ou d'albumine) +/- PCR LCR (Se <25%)	
Lymphocytome borrélien (LCB)	Nodules de 1 à 2 cm de diamètre, rouges ou violacés, lobule de l'oreille, régions péri-aérolaires seins, scrotum... Enfants++	- Histologie +/- PCR sur pvt - Sérologie sang	
Arthrite	Monoarthrite ou oligoarthrite (genou++) hyperalgique évoluant par poussée avec des phases de rémission +/- complètes	- Sérologie sang (Se = 100%) - Liquide de ponction articulaire : inflammatoire, PCR si doute (professionnel exposé, région de séroprévalence élevée)	Titre habituellement élevé des IgG (IgG isolés > 90% des arthrites de Lyme), Grand nombre de bandes sur WB en IgG IgM + dans seulement 10-30% des cas
Acrodermatite chronique atrophiante (ACA) = sd de Pick Herxheimer	Infiltration inflammatoire, d'étendue variable, siégeant aux MI + atrophie + réseau veineux réticulé.	- Histologie +/- PCR sur pvt - Sérologie sang (Se = 100%)	
Neuro-borreliose chronique	Encéphalomyélite chronique, polyneuropathie sensitive axonale, démence, ...	- Sérologie sang - Critère de certitude : synthèse intra-thécale IgG spécifiques - PCR LCR (peu rentable sur forme évoluée)	Titre habituellement élevé des IgG, Grand nombre de bandes sur WB

Difficultés d'interprétation sérologique

Une "certitude":

- Séronégativité en IgG = **exclusion STADE TARDIF** maladie de Lyme.

Les difficultés :

---Techniques

- Hétérogénéité espèces en Europe et manque de standardisation
- 1er contrôle national de qualité Laboratoire sérologie Lyme fin 2014 : OK pour Bioexcel

---Interprétation clinico-biologique

- **Sérologie positive ≠ sérodiagnostic** : la présence d'anticorps, IgM ou IgG **n'est pas toujours synonyme d'infection évolutive mais peut être le témoin d'affections inapparentes antérieures** (simple contact avec agent infectieux ou cicatrice d'une authentique infection ancienne guérie non forcément traitée). La coexistence IgM+IgG n'est pas un signe d'infection récente ni de gravité.
- **Faux négatifs**, notamment dans la **forme neurologique débutante**
- **L'instauration d'un traitement antibiotique** efficace et précoce peut perturber l'apparition et la cinétique des anticorps : ex : **séroconversion à IgM isolées sans apparition d'IgG spécifiques**

Une sérologie positive isolée ne constitue jamais une indication pour un traitement

Les "bonnes pratiques"

- **Indication stricte éligibilité à la sérologie** = présentation clinique objective + contexte épidémiologique évocateur + élimination diagnostics différentiels.
- **Pas d'indication à la sérologie en cas d'ECM typique**
- Le test **Western Blot** est remboursé uniquement si, au préalable, le test Elisa s'est révélé positif (arrêté du 20/09/05) : néanmoins, un western blot peut être réalisé même si le test de dépistage ELISA est négatif : dans ce cas, **prescrire « Western Blot (HN si ELISA négatif) »**, il ne sera pas pris en charge par la Sécurité Sociale et facturé au patient avec son accord (environ 80 euros).
- **Doute diagnostique = 2ème sérologie à 3-4 semaines d'intervalle** (même laboratoire)
- L'antibioprophylaxie systématique après piqure de tique n'est pas indiquée (sauf cas très particuliers)
- **Si tableau atypique** (fièvre > 38.5°C) => **penser aux autres pathogènes** transmis par les tiques (babésiose).

Les anticorps sécrétés ne sont pas protecteurs (réinfection possible)

Prévention des populations exposées

- **Habillement protecteur** des sujets exposés, +/- répulsifs cutanés.
- Examen minutieux du revêtement cutané au retour. **Retrait de la tique + désinfection.**

Futurs domaines de recherche

- **Rôle des co-infections** par autres agents pathogènes transmis par morsure de tique : Bartonella, Babesia, Erlichia, Coxiella, Rickettsiae, mycoplasmes, Francisella, Anaplasma...
- **Physiopathologie et étude sur formes chroniques** invalidantes séropositives fortuites ou traitées ou séronégatives, « post-Lyme » (asthénie, algies diffuses, plaintes cognitive, ...)
- **Persistance de Borrelia dans tissus** (ACA, arthrite, SNC) et conséquences à long terme
- **Évaluation et recherche sur nouveaux outils diagnostiques et protocoles thérapeutiques** (antibiotiques, immunomodulateurs, etc...)

Bibliographie

- 16ème conf. consensus en thérapeutique anti infectieuse SPILF, 2006
- Rapport HCSP 2014
- Compte rendu du CNR des Borrelia 2013
- Article quotimed juillet 07/07/2016

A paraître...

- Etude documentaire réactifs ANSM fin 2016
- Recommandations HAS (stades tardifs maladie de Lyme)
- Communication grand public (plaquette d'information)