



# Borréliose de Lyme

## Approche diagnostique

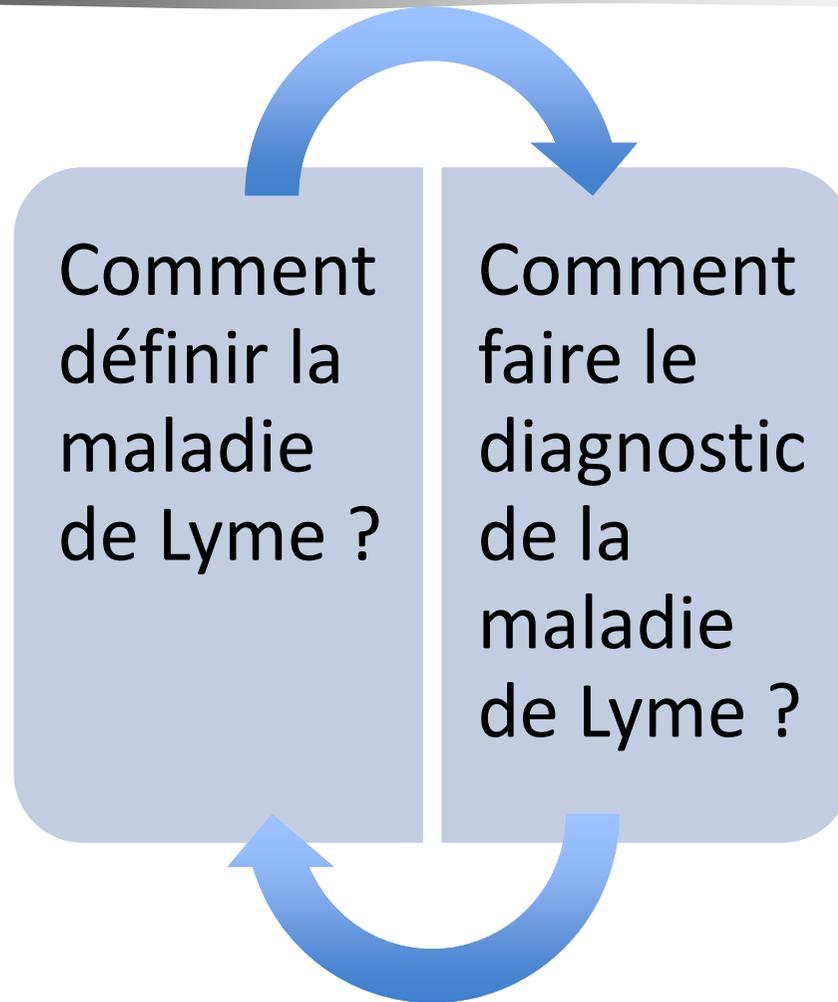
Yves Hansmann

Service des Maladies Infectieuses et  
Tropicales

Hôpitaux universitaires de Strasbourg

# Lyme et polémique

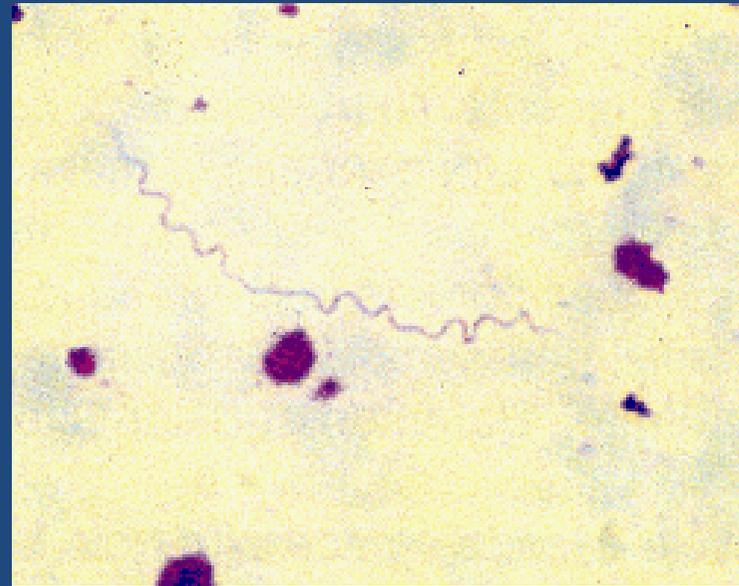
---



# La maladie de Lyme ou borréliose de Lyme

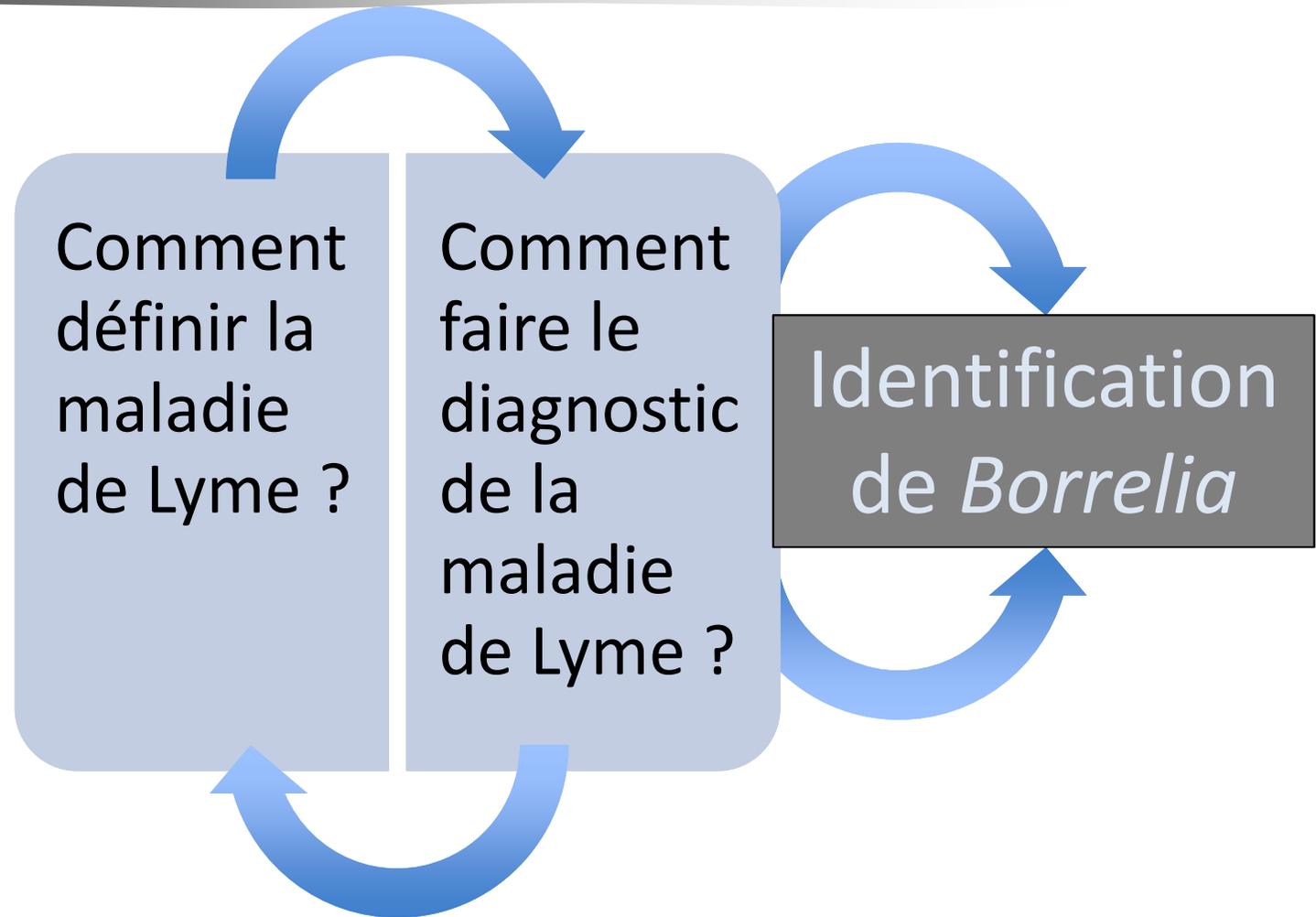
---

Maladie infectieuse  
liée à une  
spirochète  
*Borrelia  
burgdorferi*



# Lyme et polémique

---



# Moyens du diagnostic biologique

---

- Méthodes directes
  - Culture
    - Réservée à qq laboratoires experts
    - Milieu de culture spécifique (BSK2)
    - Croissance très lente
    - Peu sensible
  - Amplification génique
- Méthodes indirectes
  - Sérologie
    - ELISA
    - Western Blot

# PCR : la polémique

Diagnostic Microbiology and Infectious Disease xxx (2017) xxx-xxx



Studies that  
borrelia – a

Gary P. Worms

<sup>a</sup> Division of Infectious Dis

<sup>b</sup> Departments of Pediatric

<sup>c</sup> Department of Infectious

Philipps, 1998 : patients traités au préalable par antibiothérapie, sérologie négative

Sapi (2013) : 94 % des patients testés sont positifs

Essai non reproductible :  
contamination de laboratoire probable

Rudenko, 2016 : probable contamination de laboratoire



# PCR : la polémique

## Chez l'homme

- PCR intéressante : bonne sensibilité sur prélèvements tissulaires



## Chez l'animal

- Laboratoire vétérinaires
  - Aucune réglementation sur l'utilisation des tests biologiques
  - non soumis aux contrôles de qualité
  - Pas d'évaluation des tests.

# Problématique

- Mise en œuvre de méthodes de diagnostic microbiologique direct
  - Sérologie et culture bactérienne
  - Autres méthodes de diagnostic
- ...saisante  
...sence de la



# Actualités diagnostiques

INFECTIOUS DISEASES, 2016  
<http://dx.doi.org/10.3109/23744235.2016.1144931>

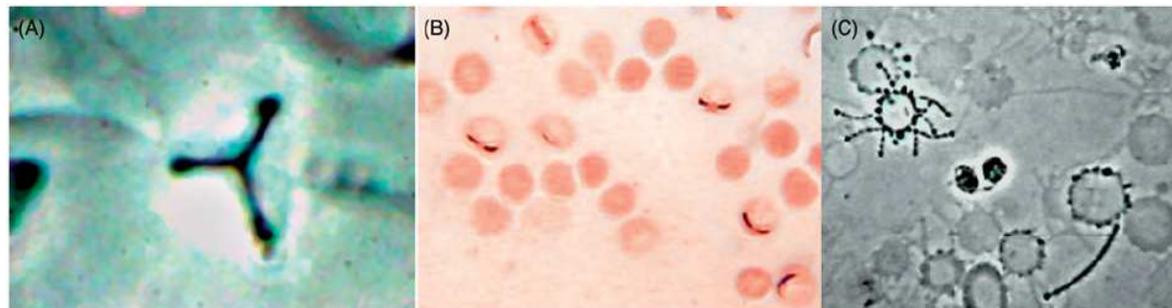


ORIGINAL ARTICLE

## Validate or falsify: Lessons learned from a microscopy method claimed to be useful for detecting *Borrelia* and *Babesia* organisms in human blood

Audun Aase<sup>a</sup>, Ondrej Hajdusek<sup>b</sup>, Øivind Øines<sup>c</sup>, Hanne Quarsten<sup>d</sup>, Peter Wilhelmsson<sup>e</sup>, Tove K. Herstad<sup>a</sup>, Vivian Kjelland<sup>f,g</sup>, Radek Sima<sup>b</sup>, Marie Jalovecka<sup>b</sup>, Per-Eric Lindgren<sup>e,h</sup> and Ingeborg S. Aaberge<sup>a</sup>

Groupe témoin : 88 % de positifs  
Groupe infectés : 66 % de positifs



# Recommandation société de microbiologie allemande



## Tests non recommandés

- Test de transformation lymphocytaire
  - Étude de faible ampleur insuffisantes pour évaluer la sensibilité et la spécificité
- Test « spiro find »
  - principe : réponse immunitaire (IL-1 $\beta$ ) secondaire à la stimulation spécifique de *Borrelia*.
  - Pas d'évaluation du test
- Diminution du ratio CD 57/CD3
  - une référence décrit une diminution du ratio CD 57/CD3 chez des patients atteints de Lyme mais critères d'inclusion peu précis et pas de groupe contrôle
  - une autre étude ne retrouve pas d'association entre la baisse des CD 57 et les symptômes de Lyme.
- Test de sensibilité de contraste visuel (VCS)
  - *Borrelia* produit une neurotoxine lipophile ayant une affinité pour le nerf optique, dont l'atteinte est mesurée par le VCS qui évalue le déficit de la perception des nuances de gris

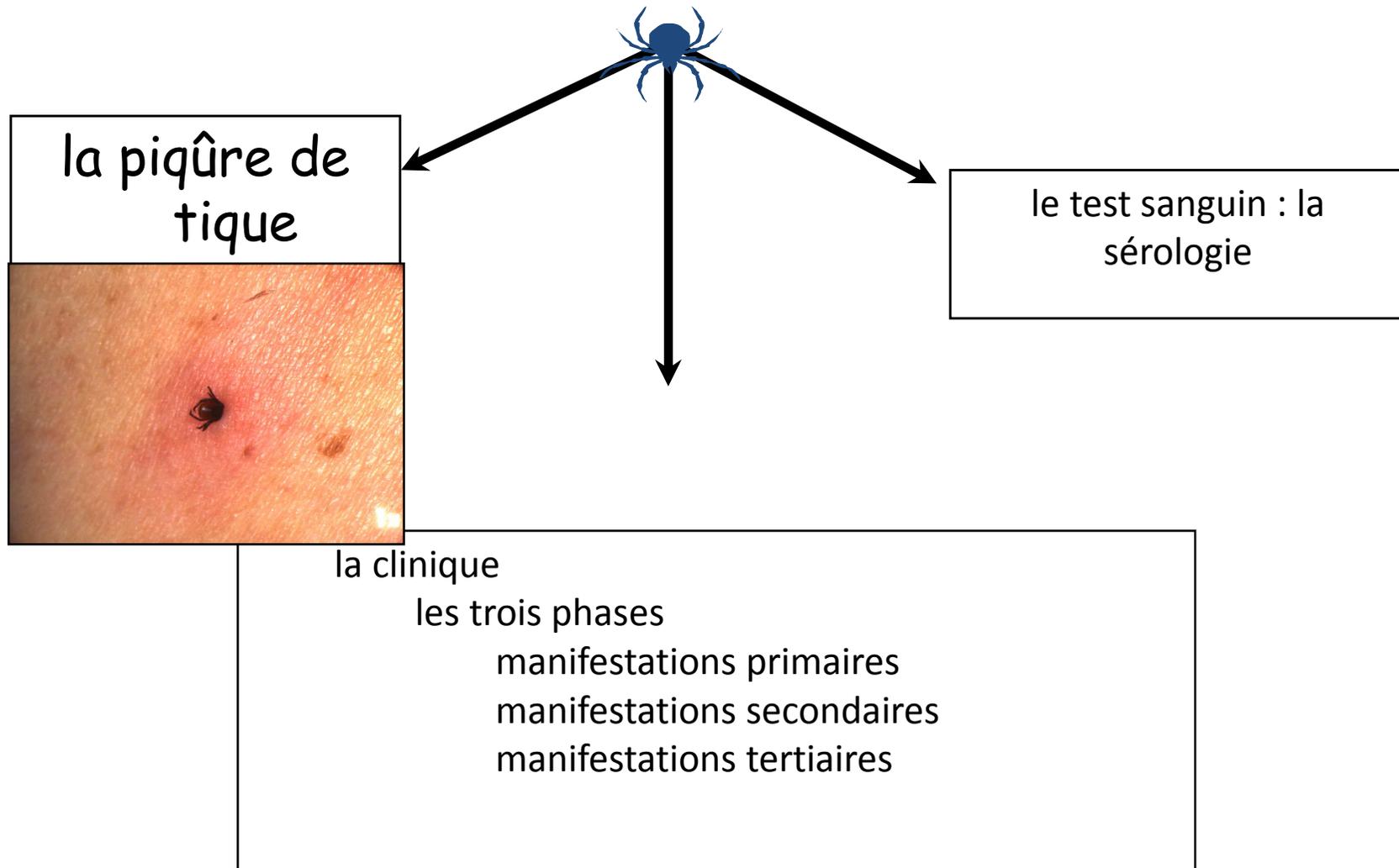


Alors comment  
faire ???



# La maladie de Lyme :

## les trois composantes du diagnostic



# Les signes cliniques

---

- Manifestations cutanées
- Manifestations articulaires
  - oligo-arthrites
- Manifestations neurologiques
  - méningo-radiculite...
- Autres manifestations plus rares
  - cardiaques
  - ophtalmologiques
  - hépatiques
  - etc.

# Érythème migrant

Typique ou atypique



# Critères cliniques formes neurologiques (d'après l'EUCALB)

- Méningo-radiculite douloureuse avec ou sans paralysie faciale ou parésie d'une autre paire crânienne.
- Neuroborréliose chronique
  - Encéphalite persistante, encéphalomyélite, méningo-encéphalite, radiculomyélite
  - Lymphocytose dans le LCR
    - ET Mise en évidence d'une synthèse intra-thécale d'Ac spécifiques
    - ET Présence d'IgG spécifiques dans le sérum
      - Présence de bandes oligoclonales spécifiques dans le LCR.

# Les autres arguments diagnostiques en faveur d' une borréliose de Lyme

- Notion de piqûre de tique dans les mois précédents
- Notion d' érythème migrant dans les mois précédents
  - surtout en l' absence de traitement ou en cas de traitement insuffisant
- Caractère nocturne des douleurs
- Les signes d' accompagnement
  - asthénie, myalgies, céphalées...



# Analyses du LCS

---

- **Synthèse intra thécale** (Blanc, Neurology, 2007)
  - Sensibilité 75 %
  - Spécificité : 97 %
- **Troubles cognitifs** (Blanc, J Alz Dis, 2014)
  - panel de 594 patients vus pour troubles cognitifs,
  - 1, 25 % avec une synthèse intrathécale positive
  - 0,44 % amélioration ou une stabilité des troubles cognitifs sous traitement antibiotique
    - implication possible mais rare de *Borrelia* dans les troubles cognitifs

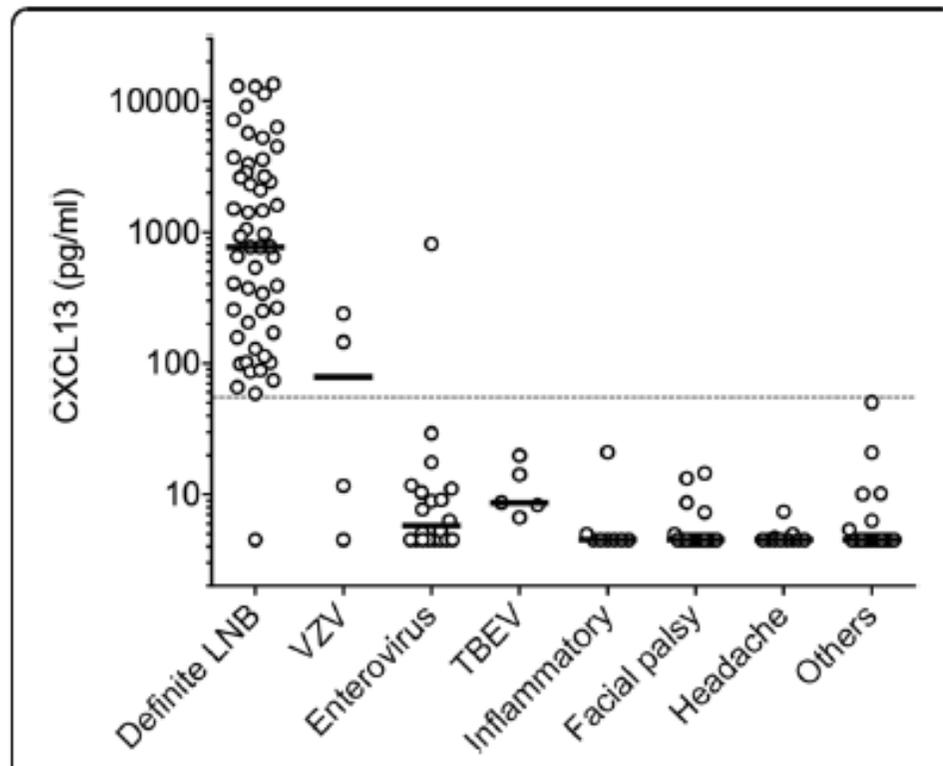
## RESEARCH

## Open Access



# Cerebrospinal fluid CXCL13 as a diagnostic marker of neuroborreliosis in children: a retrospective case-control study

M. M. Remy<sup>1†</sup>, N. Schöbi<sup>2†</sup>, L. Kottanattu<sup>2</sup>, S. Pfister<sup>1</sup>, A. Duppenhaler<sup>2</sup> and F. Suter-Riniker<sup>1</sup>



## Groupe Lyme

- majorité de paralysie faciale
- Présence d'une réaction cellulaire
- Durée des symptômes : maximum 109 jours spécifiques

# Critères cliniques : formes articulaires

---

- Arthrite de Lyme : critères EUCLALB
  - Poussées brèves et récurrentes d'arthrite d'une ou deux grosses articulations.

# Le bon usage de la sérologie

---

Quand doit-on  
demander la  
sérologie ?

Que faire devant  
une sérologie  
positive ?



critères de la maladie de Lyme :  
données cliniques et épidémiologiques

⇒ pas de sérologie chez les sujets asymptomatiques

Place de la sérologie

# Quelle valeur diagnostique de la sérologie ?

Leeflang et al. *BMC Infectious Diseases* (2016) 16:140  
DOI 10.1186/s12879-016-1468-4

BMC Infectious Diseases

RESEARCH ARTICLE

Open Access

## The diagnostic accuracy of serological tests for Lyme borreliosis in Europe: a systematic review and meta-analysis



M. M. G. Leeflang<sup>12\*</sup>, C. W. Ang<sup>1</sup>, J. Berkhout<sup>2</sup>, H. A. Bijlmer<sup>3</sup>, W. Van Bortel<sup>4</sup>, A. H. Brandenburg<sup>5</sup>, N. D. Van Burgel<sup>6</sup>, A. P. Van Dam<sup>7</sup>, R. B. Dessau<sup>8</sup>, V. Fingerle<sup>9</sup>, J. W. R. Hovius<sup>10</sup>, B. Jaulhac<sup>11</sup>, B. Meijer<sup>13</sup>, W. Van Pelt<sup>3</sup>, J. F. P. Schellekens<sup>13</sup>, R. Spijker<sup>14</sup>, F. F. Stelma<sup>15</sup>, G. Stanek<sup>16</sup>, F. Verduyn-Lunel<sup>17</sup>, H. Zeller<sup>4</sup> and H. Sprong<sup>3</sup>

# Place de la sérologie

		Estimate (95 % CI)	
		IgM (IgT)	IgT
		Estimate (95 % CI)	Estimate (95 % CI)
		0.606 (0.503 to 0.700)	
		0.919 (0.885 to 0.944)	
Erythema migrans	S	(0.293 to 0.431)	0.606 (0.503 to 0.700)
	S	(0.939 to 0.975)	0.919 (0.885 to 0.944)
Neuroborreliosis	S	(0.515 to 0.659)	0.865 (0.812 to 0.906)
	S	(0.935 to 0.971)	0.913 (0.869 to 0.942)
Lyme arthritis	S	(0.857 to 0.977)	0.945 (0.842 to 0.982)
	S	(0.942 to 0.983)	0.921 (0.837 to 0.964)
Acrodermatitis Chronica Atrophicans	S	(0.821 to 0.999)	0.978 (0.874 to 0.996)
	S	(0.952 to 0.976)	0.932 (0.883 to 0.962)
Unspecified Lyme borreliosis*	S	(0.448 to 0.661)	0.792 (0.960 to 0.867)
	S	(0.877 to 0.998)	0.947 (0.725 to 0.992)
IgT refers to assays measuring IgM and IgG simultaneously; estimates for studies including cross-reacting controls are not possible for healthy controls; these are the		0.978 (0.874 to 0.996)	

0.932 (0.883 to 0.962)

0.792 (0.960 to 0.867)

0.947 (0.725 to 0.992)

# ESGBOR

Clinical suspicion of	Detection of antibodies to <i>B. burgdorferi</i>	<sup>c</sup> Expected sensitivity	<sup>d</sup> Incidence per 100,000 population
Tick bite	Not relevant	Not relevant	High
Erythema migrans	Not recommended	50%(40-61)	10-100
Lyme neuroborreliosis Clinical duration < 6 weeks	Specific CSF/serum antibody index	77%(67-85)	
Lyme neuroborreliosis Clinical duration >6 weeks	Specific CSF/serum antibody index	>99%	<10
Long-lasting Lyme neuroborreliosis > 6 months	Specific CSF/serum antibody index	>99%	<1
Lyme carditis	Serum IgG and/or IgM	>80%	<1
Borrelial lymphocytoma	Serum IgG and/or IgM	>80%	<1
Lyme arthritis	Serum IgG	96%(93-100)	<1
Acrodermatitis chronica atrophicans <sup>a</sup>	Serum IgG	98%(84-100)	1
Ocular manifestations <sup>b</sup>	Serum IgG	?	Rare

<sup>a</sup>Including ACA-associated peripheral neuropathy, <sup>b</sup>Specialist care only, also consider other diagnoses.

<sup>c</sup>Sensitivities from the systematic review of European studies are indicated with 95% confidence intervals for erythema migrans and Lyme neuroborreliosis and with median and range for Lyme arthritis and acrodermatitis chronica atrophicans [65]. <sup>d</sup>Incidences are approximate magnitude and vary in different parts of Europe.

# Valeur des IgM ELISA



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Diagnostic Microbiology and Infectious Disease

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/diagmicrobio](http://www.elsevier.com/locate/diagmicrobio)



Evaluation of commercial screening tests and blot assays for the diagnosis of Lyme borreliosis<sup>☆</sup>

Laurent Busson <sup>a,\*</sup>, Marijke Reynders <sup>b</sup>, Sigi Van den Wijngaert <sup>a</sup>, Hafid Dahma <sup>a</sup>, Marc Decolvenaer <sup>a</sup>, Liesbet Vasseur <sup>a</sup>, Olivier Vandenberg <sup>a,c</sup>

**Table 3**

Percentage of false-positive and equivocal results.

	Screening tests			
	DiaSorin liaison		Euroimmun anti-Borrelia	
	IgG	IgM	IgG	IgM
Equivocal	3/180	15/181	11/196	11/196
Equivocal (%)	1.66	8.28	5.61	5.61
False positive	13/180	50/181	4/196	14/196
False positive (%)	7.22	27.62	2.04	7.14

**Table 2**

Overall sensitivity, specificity, positive, and negative predictive value, and sp

	Screening tests			
	Diasorin liaison		Euroimmun anti-Borrelia	
	IgG	IgM	IgG	IgM
Overall sensitivity (%)	100	92.31	100	100
Overall specificity (%)	91.39	67.11	97.44	91.62
Specificity in control group (%)	95.83	85.11	100	97.96
Positive Predictive Value (%)	60.61	19.35	84	53.33
Negative Predictive Value (%)	100	98.03	100	100

# Western blot

- Société de microbiologie allemande
  - Positionner en test de confirmation si ELISA positif
  - Recommandation selon le nombre et le type de bandes antigéniques présentes



# Les différents aspects de la consultation

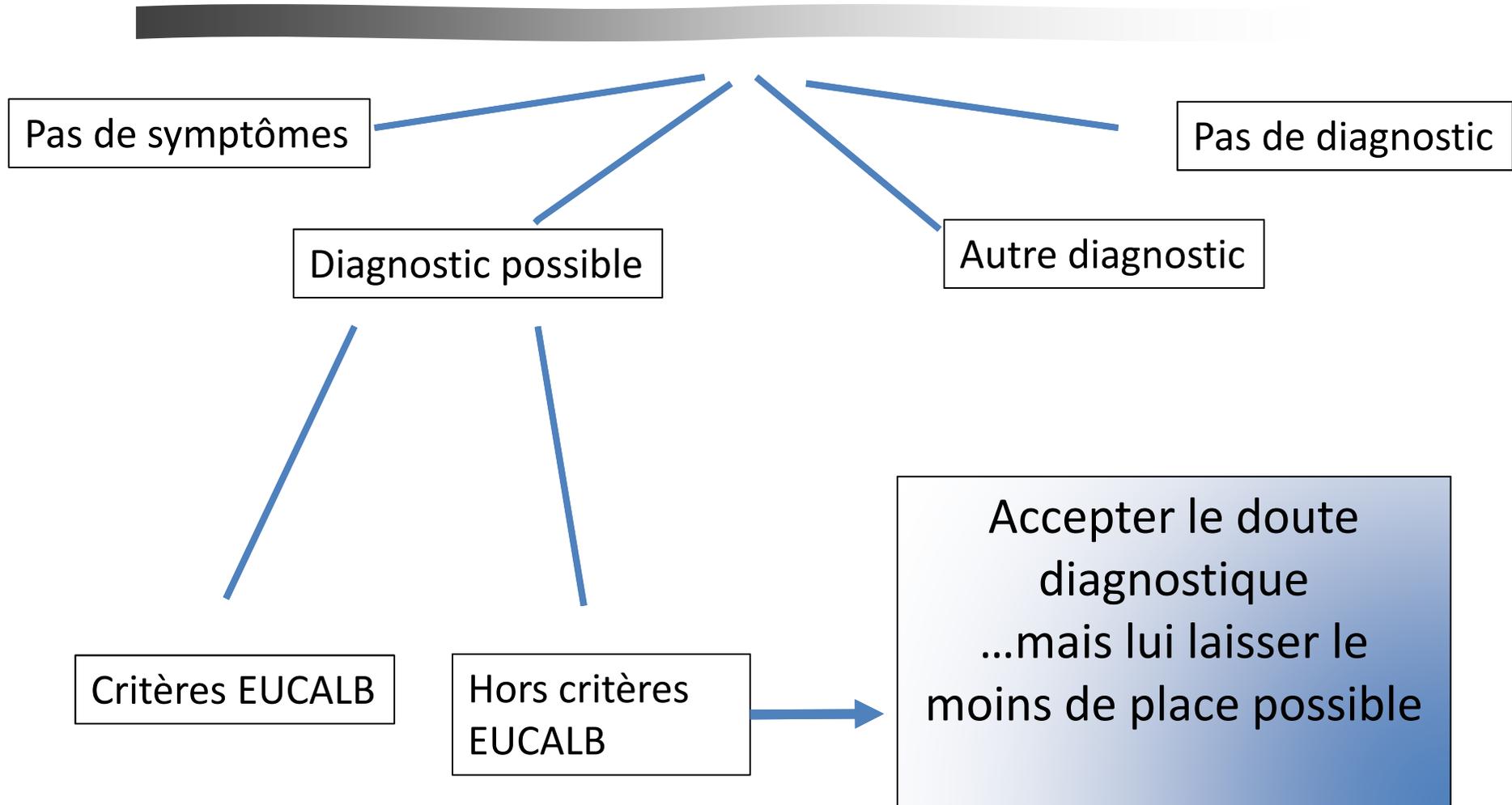
- Prendre compte des symptômes  
– Permet l'écoulement  
– Guider le patient. permet immédiatement d'identifier les symptômes marquants
  - Présence d'un érythème migrant à décrire avec détail
  - Caractère inflammatoire des douleurs articulaires
  - Localisation précise des douleurs articulaires (critères EUCALB)
  - Présence de signes neurologiques : chercher leur caractère objectif (non indispensable au diagnostic)
  - Identifier les symptômes non spécifiques

Qu'est ce qui permet de penser à la borréliose de Lyme

# Polémique ou débat scientifique ?



# Consultation



# Si l'hypothèse clinique n'est pas en faveur d'une borréliose de Lyme

---

- Rejet du diagnostic
  - Pas de sérologie
- Docteur j'ai fait faire une sérologie...!
  - Si sérologie négative
    - peu d'argument
    - Traitement inutile
  - Si sérologie positive : retourner à la clinique !
    - Voir les arguments pour/contre le diagnostic
    - Recherche d'argument à l'anamnèse
    - Impact social

# Si l'hypothèse clinique est compatible avec une borréliose tardive

---

- Sérologie positive
  - Risque de faux positif toujours présent
  - Mais en l'absence d'autres hypothèse : traitement antibiotique à envisager
- Sérologie négative
  - Attention aux sérologies faussement négatives : événement rare sauf pour les neuroborrélioses précoces

# synthèse

---

- Approche diagnostique en l'absence de gold standard :
  1. Clinique
  2. Biologique
  - Quelle place pour le doute ?
  - La multiplicité des symptômes n'est pas en faveur du diagnostic de borréliose
  - Privilégier l'unicité du diagnostic

- 
- Mobilisons nous
    - pour les patients
    - contre les fausses idées