Réunion du Centre de Référence des Maladies Vectorielles à Tiques de l'Est

Borréliose de Lyme : conduite à tenir devant une sérologie

Yves Hansmann

Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Objectif

- Quel rôle pour chaque professionnel ?
  - Pharmacien
  - Médecin
  - Place du patient
- La stratégie diagnostique
  - Place de la clinique
  - Place des examens complémentaires
- Comment utiliser la sérologie dans la stratégie diagnostique ?

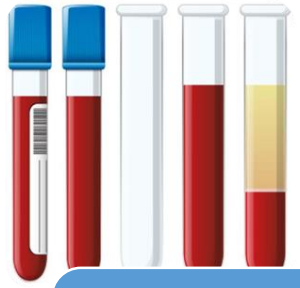
La démarche diagnostique en Médecine : situation des MVT

Hypothèses diagnostiques

- Piqûre
- Erythème
- Arthrite
- Radiculite
- Autre

Hypothèse étiologique

- Lyme
- MVT
- Autre



Confirmation étiologique

- Diagnostic clinique
- Diagnostic microbiologique

Décision thérapeutique

+Model
MEDMAL-4157; No. of Pages 17 ARTICLE IN PRESS

Disponible en ligne sur ScienceDirect www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France EM|consulte www.em-consulte.com

Médecine et maladies infectieuses

Médecine et maladies infectieuses xxx (2019) xxx–xxx

Review

Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French Scientific Societies (I): prevention, epidemiology, diagnosis

Borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques. Recommandations des sociétés savantes françaises (Argumentaire I) : prévention, épidémiologie, circonstances du diagnostic

J. Figoni [a,b], C. Chirouze [c], Y. Hansmann [d], C. Lemogne [e], V. Hentgen [f], A. Saunier [g], K. Bouiller [c], J.F. Gehanno [h], C. Rabaud [i], S. Perrot [j], E. Caumes [k], C. Eldin [l], T. de Broucker [m], B. Jaulhac [n], F. Roblot [o], J. Toubiana [p], F. Sellal [q], F. Vuillemet [q], C. Sordet [r], B. Fantin [s], G. Lina [t], X. Gocko [u], M. Dieudonné [v], B. Bodaghi [w], J.P. Gangneux [x], B. Degeilh [x], H. Partouche [y,z], C. Lenormand [aa], A. Sotto [ab], A. Raffetin [ac], J.J. Monsuez [ad], C. Michel [ae], N. Boulanger [n], P. Cathebras [af], P. Tattevin [ag,*], endorsed by scientific societies [l]

Société Française de Dermatologie (SFD)

- Société Française de Rhumatologie (SFR)

- Société Française de Neurologie (SFN)

- Fédération Française de Neurologie (FFN)

- Collège National des Généralistes Enseignants (CNGE)

- Collège de la Médecine Générale (CMG)

- Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI)

- Société Française de Microbiologie (SFM)

- Collège National pour la Qualité des Soins en Psychiatrie (CNQSP)

- Association Française de Psychiatrie Biologique et de Neuropsychopharmacologie (AFPBN)

- Société de Psychologie Médicale et de Psychiatrie de Liaison de Langue Française (SPMPLLF)

- Société Française de Médecine du Travail (SFMT)

- Société Française de Cardiologie (SFC)

- Société Française de Pédiatrie (SPD)

- Groupe de Pathologies Infectieuses Pédiatriques (GPIP)

- Société Française de Rhumatologie et Médecine Interne Pédiatrique (SOFREMIP)

- Société Française d'Ophtalmologie (SFO)

- Collège National des Professionnels en Psychiatrie (CNPP)

- Société Française de Mycologie Médicale (SFMM)

- Société Française de Parasitologie (SFP)

- Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT)

- Collège National des Obstétriciens et Gynécologues (CNOG)

- Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur (SFETD)

- Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF)

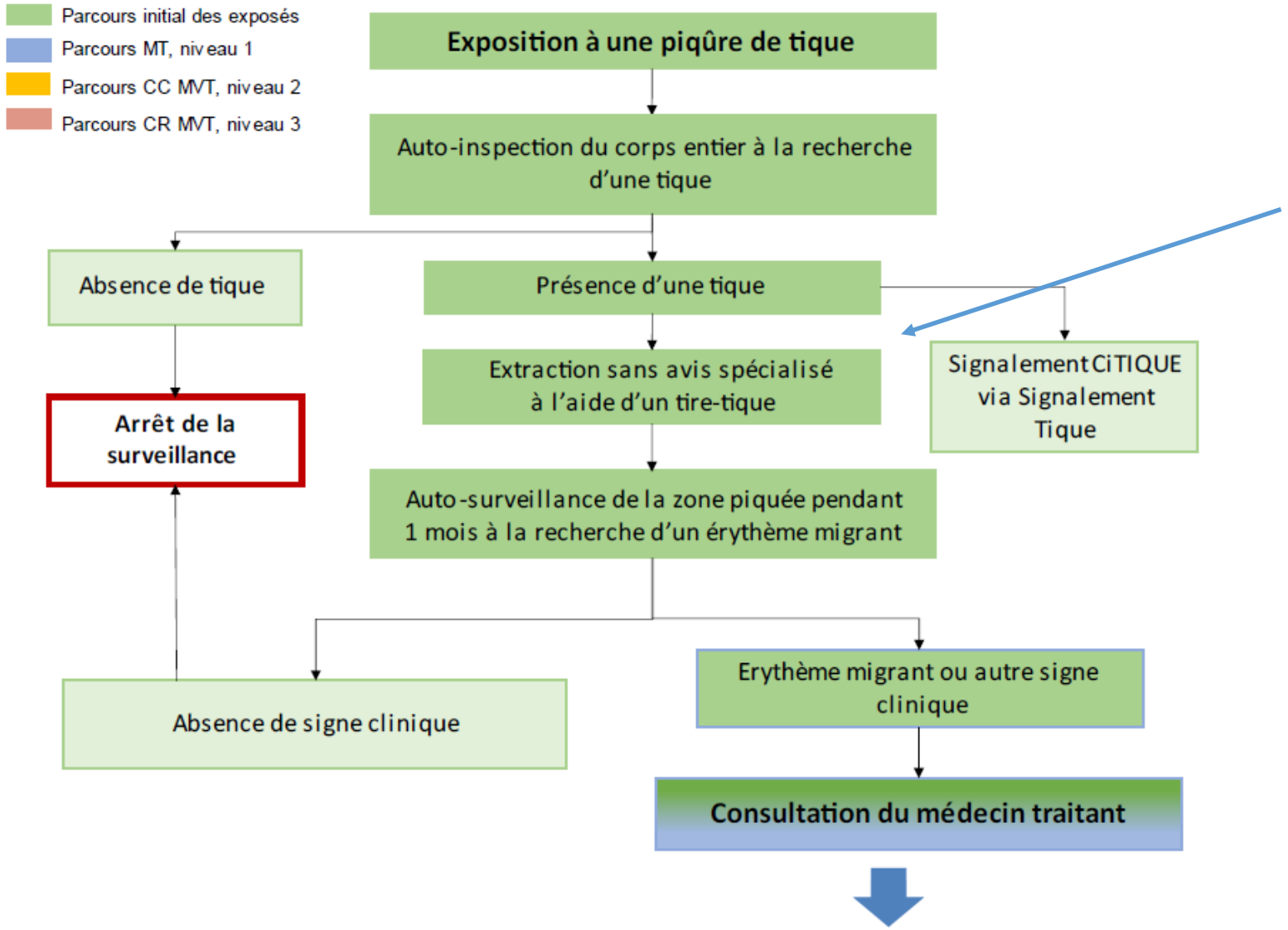
15 mars 2022

HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDER
LES BONNES PRATIQUES

GUIDE

Guide du parcours de soins – Patients présentant une suspicion de borréliose de Lyme



Rôle du pharmacien

- désinfection après le retrait de la tique
- Auto-surveillance
- Pas de traitement antibiotique : fiable risque de transmission
- Pas de sérologie

L’érythème migrant : diagnostic clinique

- érythème annulaire
- centré sur la morsure de tique
- extension progressivement centrifuge
- mesurant plus de 5 cm de diamètre
- tendance à la guérison au centre de la lésion

26 août 2023

13 septembre 2023

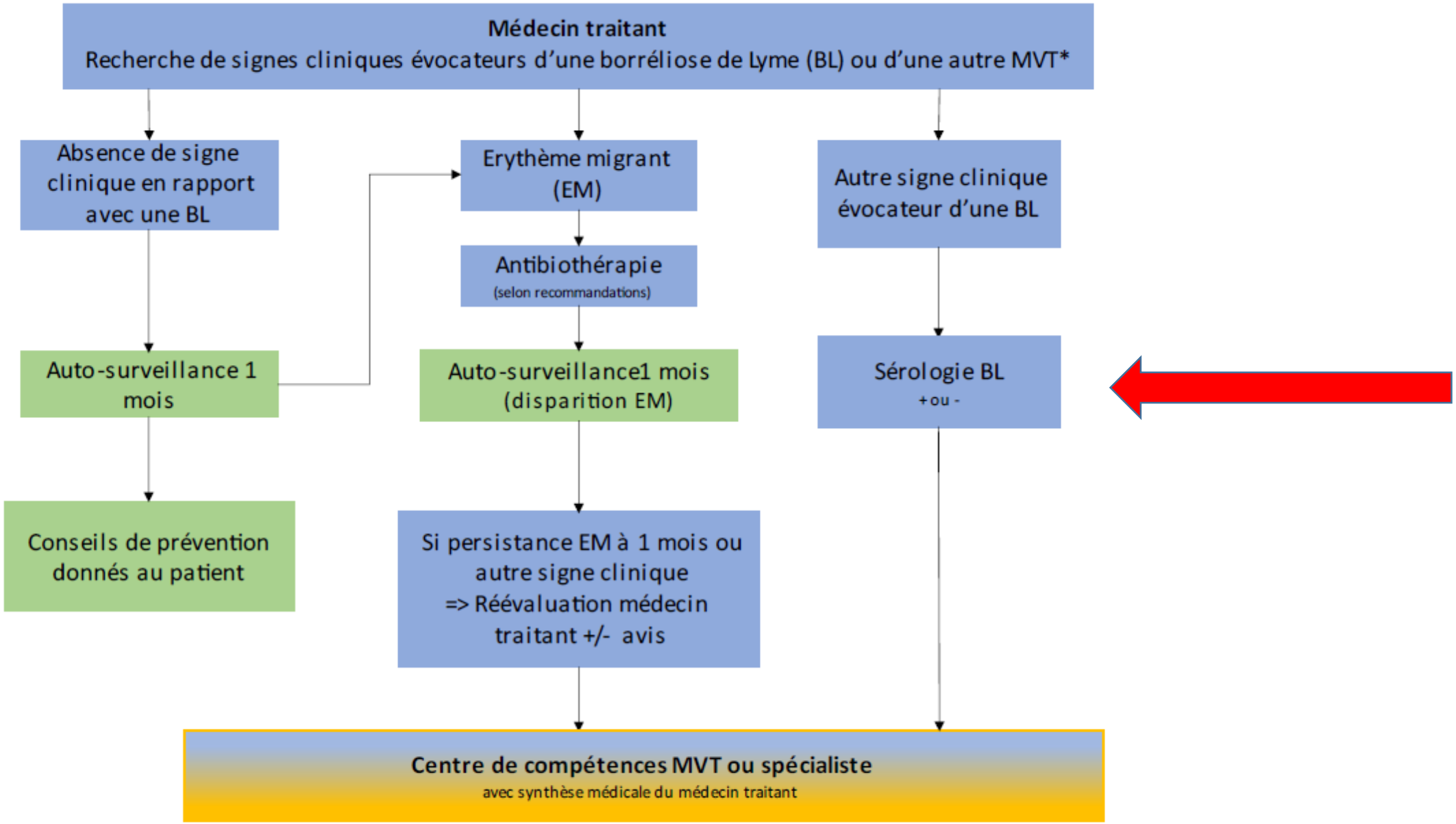
Est-ce un érythème migrant ?

EM tardif

La piqûre ou morsure de tique

Réaction normale au point d ’inoculation

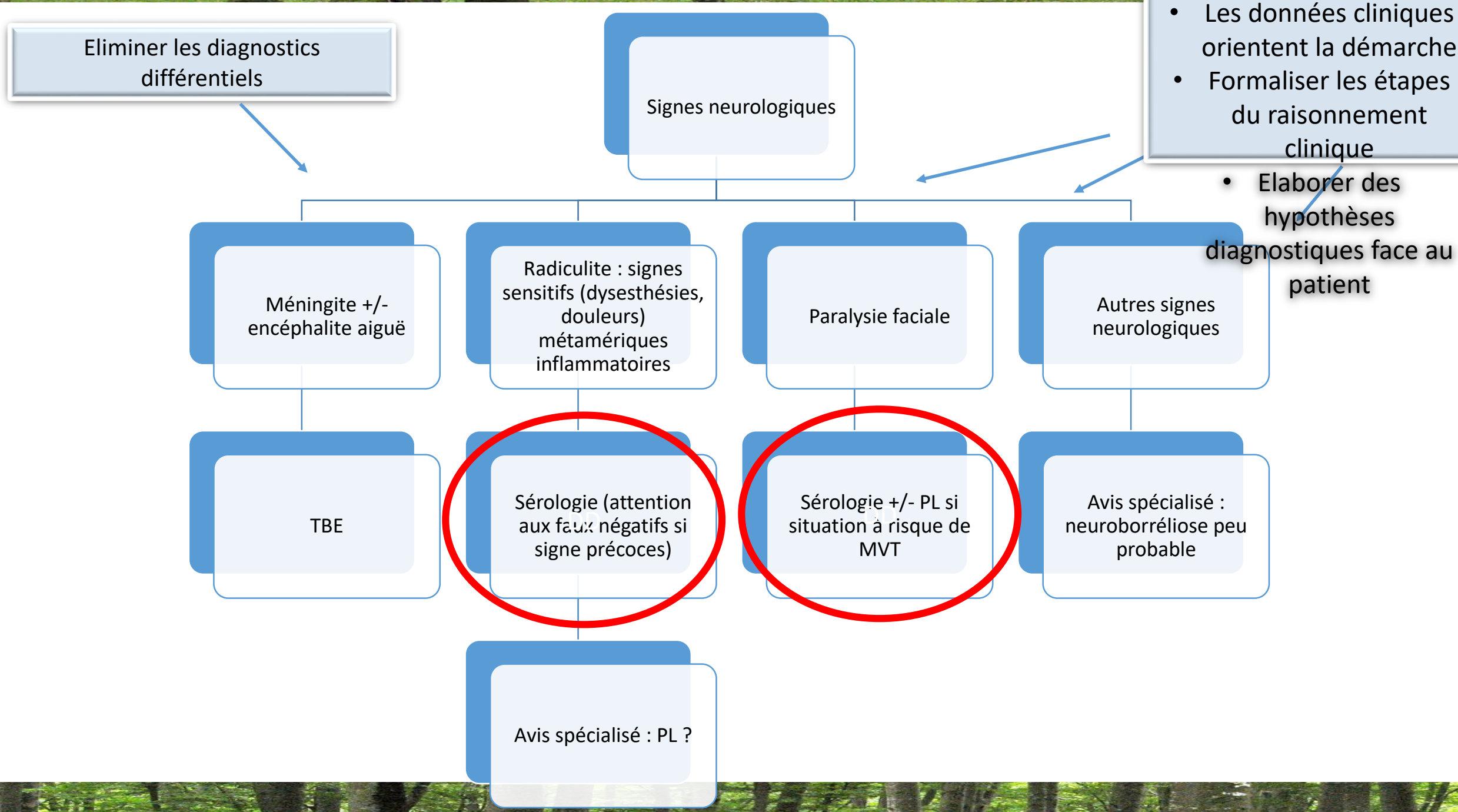
➢ pas de maladie de Lyme



* En cas de signe clinique évocateur d'une autre MVT, le patient sera directement adressé en CC -MVT +/- CR-MVT

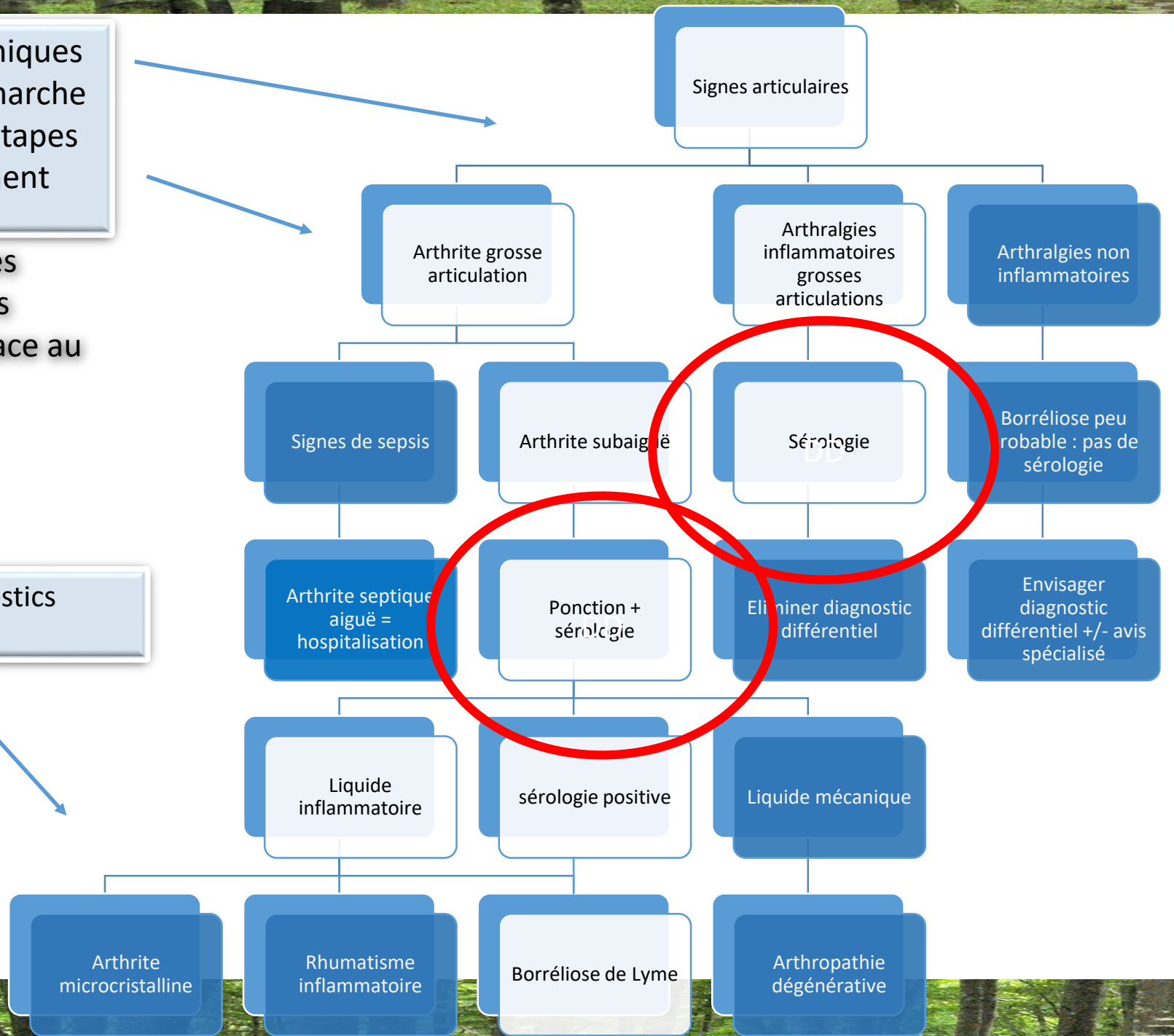
Quand faut il demander une sérologie Lyme ?

- Devant une suspicion clinique de forme disséminées de borréliose de Lyme
  - Sérologie uniquement chez des patients symptomatiques
  - Uniquement pour des symptômes disséminés précoces ou tardifs
    - La sensibilité de la sérologie dépend du stade de la maladie
  - Uniquement sur des arguments cliniques forts
    - Arthrites
    - Radiculite


Eliminer les diagnostics différentiels
Signes neurologiques
Les données cliniques orientent la démarche
Formaliser les étapes du raisonnement clinique
Elaborer des hypothèses diagnostiques face au patient
Méningite +/- encéphalite aiguë
Radiculite : signes sensitifs (dysesthésies, douleurs) métamériques inflammatoires
Paralysie faciale
Autres signes neurologiques
TBE
Sérologie (attention aux faux négatifs si signe précoces)
Sérologie +/- PL si situation à risque de MVT
Avis spécialisé : neuroborréliose peu probable
Avis spécialisé : PL ?

- Les données cliniques orientent la démarche
- Formaliser les étapes du raisonnement clinique
- Elaborer des hypothèses diagnostiques face au patient

Eliminer les diagnostics différentiels



Guide parcours de soins HAS 2022

HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDER
LES BONNES PRATIQUES

GUIDE

Guide du parcours de soins – Patients présentant une suspicion de borréliose de Lyme

Annexe 4. Résumé des situations rencontrées, de la conduite à tenir et de l'orientation du patient

Situations	Prise en charge par le patient	Orientation médecin traitant

Indications de la sérologie

- Arthrite vraie subaiguë
- Arthralgies inflammatoire (+ bilan RI)
- Radiculite isolée

Absence d'indication de la sérologie

- Autres signes neurologiques
- Plaintes fonctionnelles non spécifiques : fatigue, polyalgies, troubles de la concentration
- Arthralgies mécaniques

Quand ne PAS demander une sérologie ?

- En l’absence de signes cliniques
- Devant une exposition aux tiques
  - Le renseignement de la sérologie n’a aucun intérêt
- Devant des signes cliniques aspécifiques : aucun conclusion possible
- Dans le cadre du suivi de la maladie
  - Les antibiotiques agissent sur les bactéries et par sur les anticorps
  - La guérison se définit par la régression des symptômes cliniques et pas par la disparition des anticorps

Interprétation de la sérologie

- Une sérologie s'interprète en fonction des éléments cliniques : seul le clinicien peut au final porter une conclusion précise
  - Interprétation selon la temporalité par rapport au début des signes cliniques
  - Interprétation selon la nature des symptômes
    - Sérologie = méthode de diagnostic indirect : ne peut en aucun cas affirmer un diagnostic infectieux
    - La sérologie = outil de confirmation de notre hypothèse clinique

Cinétique des anticorps

- Apparition des IgM à 2-4 semaines
- Apparition des IgG à 1-4 semaines après les IgM
- Si traitement précoce, modification de la cinétique
  - Séronégativité
  - Pas d'IgM
  - « Petit pic » des IgG

- Persistance des IgM !
- Persistance des IgG : cicatrice sérologique

Les différents types de sérologie

Test de première intention
immunoenzymatique
(EIA)

Test de confirmation
Western Blot

Expression des résultats

Unité ou indice à confronter à la valeur seuil
examen standardisé
automatisé

Bandes protéiques
grande variabilité
peu de consensus

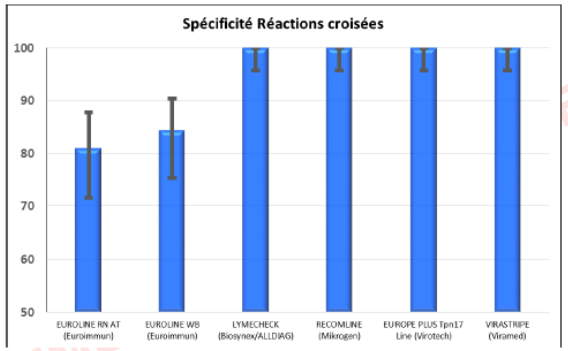
Immuno-empreinte (Western blot)

- Plus spécifique
  - Valeur diagnostique fonction des critères de positivité
    - Risque de faux positifs si critères « permissifs »
  - mais manque de reproductibilité
  - Pas de consensus sur les critères de positivité

Î WB en deuxième intention pour confirmer les tests ELISA

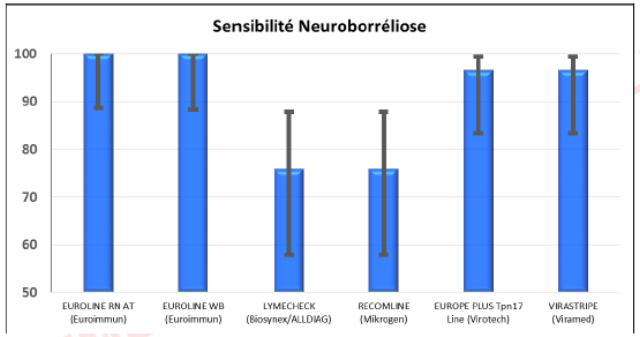
CNR : évaluation trousses Western-blot

Spécificité IgG sur le panel de réactions croisées



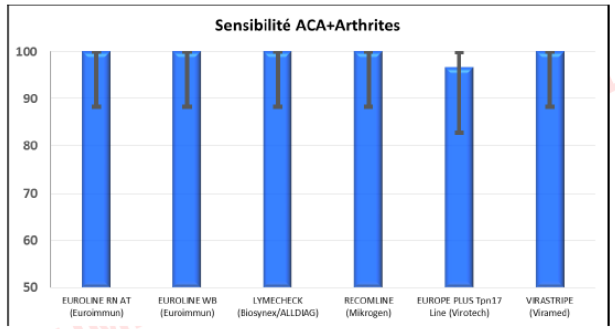
* Spécificité ''réactions croisées'' : de 80,9 % à 100 %
* Différence statistiquement significative entre les 2 coffrets Euroimmun et les autres coffrets

Sensibilité IgG sur le panel de sérums de neuroborréliose



* Sensibilité : de 75,9 % à 100 %
* Différence statistiquement significative entre les 2 coffrets Euroimmun et les coffrets Biosynex et Mikrogen

Sensibilité IgG sur les panels de sérums d'arthrites et d'ACA



* Sensibilité : de 96,6 % à 100 % pour les arthrites et ACA
* Variations entre trousses statistiquement NON significatives

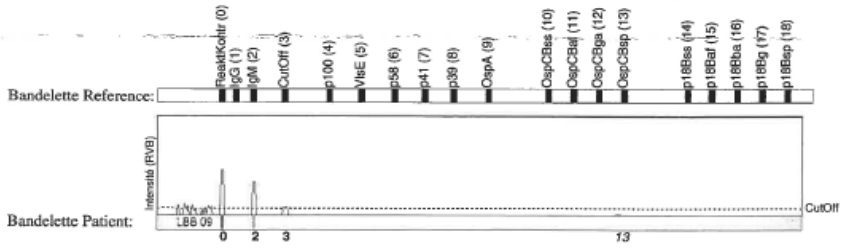
Interprétation de la sérologie

Interprétation

Bande *OspCBsp(0,3)

Résultat negative,0point(s)

Bandelette et Diagramme



Information du test

Test: recomLine Borrelia Firme: Mikrogen

Contrôle:

Correction arrière-plan: active Tolérance CutOff -15

Screening Résultat:

Elisa IgA: n.a.
Elisa IgG: n.a.
Elisa IgM: n.a.

* en dessous de Cut Off

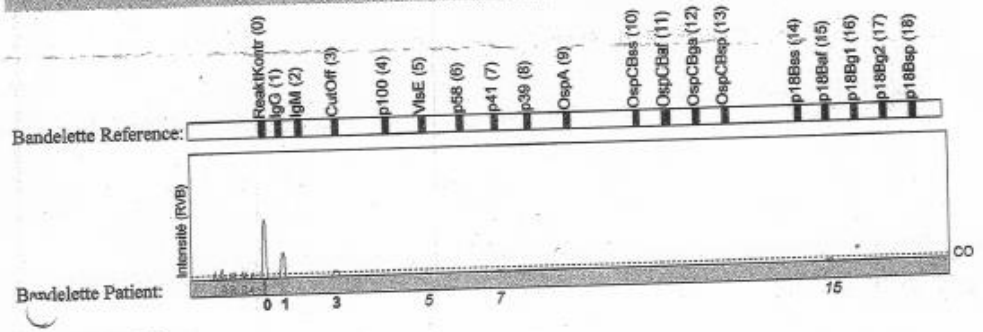
Prénome:
Nom de famille:
Anniversaire:

Interprétation

Bande *VlsE(0,3); *p41(0,2); *p18Baf(0,6)

Résultat negative,0point(s)

Bandelette et Diagramme



Information du test

Test: recomLine Borrelia Firme: Mikrogen

Contrôle:

Correction arrière-plan: active Tolérance CutOff -15

Screening Résultat:

Elisa IgA: n.a.
Elisa IgG: n.a.
Elisa IgM: n.a.

* en dessous de Cut Off

recomScan v 3.4.69.760

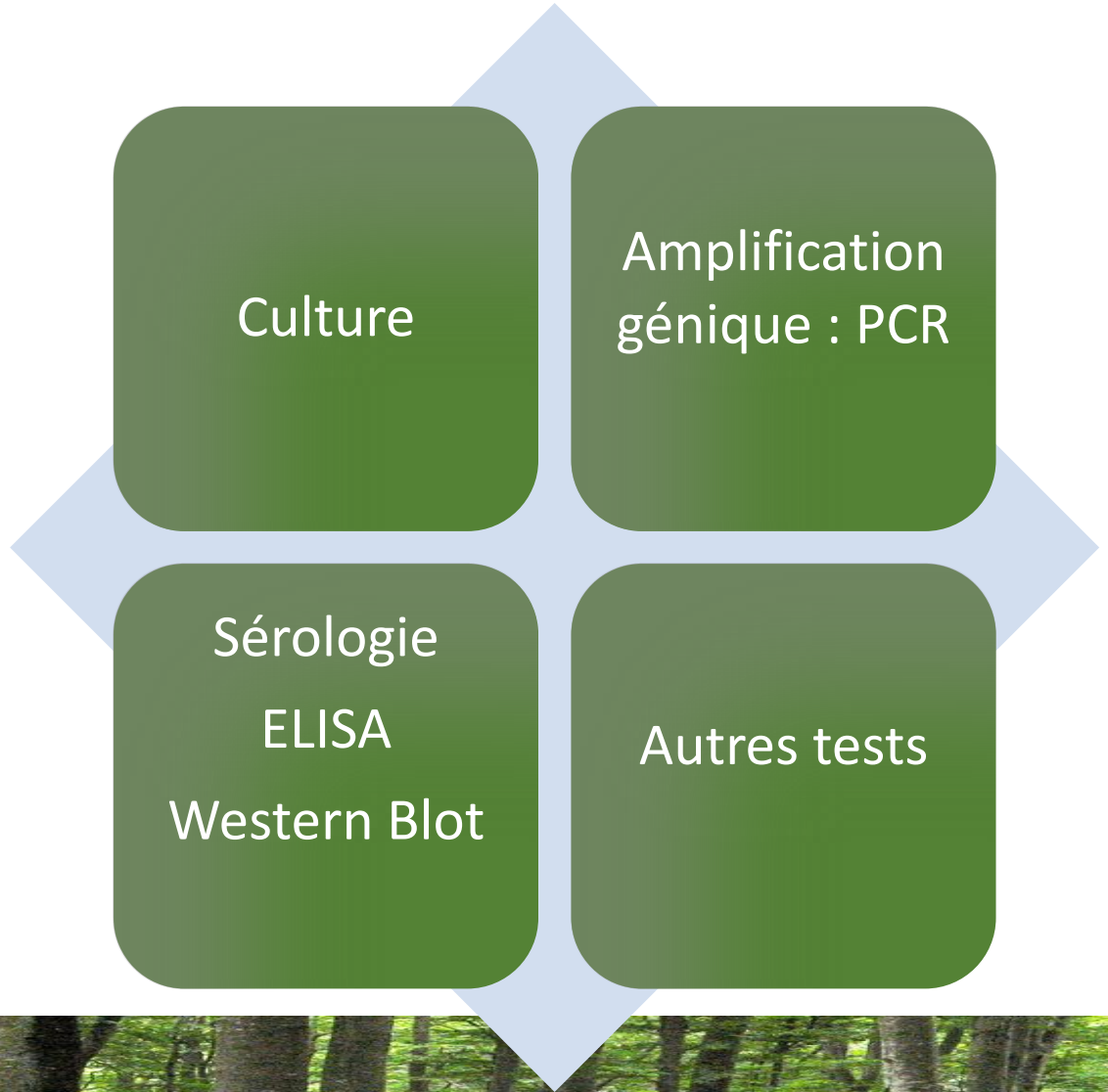
La confirmation microbiologique

- La sérologie pour les formes disséminées et tardives : place des IgG
  - Sensibilité : capacité à être positif chez les vrais malades
  - Spécificité : capacité à être négatif chez les vrais sains
- Intérêt des IgM très limité
  - Manque de spécificité +++
- Réalisation en deux temps
  - Test immuno enzymatique (ELISA)
    - Très sensibles
    - Très reproductible
  - Immuno (Western) blot
    - Améliorer la spécificité
    - Attention au manque de reproductibilité
    - Attention aux critères de positivité pas toujours bien définis

Performance des tests diagnostiques

Suspicion clinique	ELISA	Sensibilité ELISA	Spécificité ELISA	PCR	Autres examens utiles
Piqûre de tique	Pas d'intérêt	/	/	/	Non
Erythème migrant	Non recommandé	IgG: 36% (29-43) IgM: 42% (36-49)	IgG: 96% (94-97) IgM: 95% (92-97)	PCR biopsie cutanée : Se 69% (35-81)	PCR biopsie cutanée
Neuroborréliose précoce < 6 semaines	IgG + IgM	67-85%	92-97%	PCR LCS: Sensibilité variable	Synthèse intra-thécale (index Ac) Cytologie du LCS (lymphocytose)
Neuroborréliose semi-précoce, 6 semaines-6 mois	IgG + IgM	90-99%	92-97%	PCR LCS: Pas d'intérêt	Synthèse intra-thécale Cytologie du LCS (lymphocytose)
Lymphocytome borrélien	IgG + IgM	≥ 80%	92-97%	PCR biopsie cutanée	Histologie
Neuroborréliose tardive > 6 mois	IgG	99%	92-97%	PCR LCS: Pas d'intérêt	/
Arthrite de Lyme	IgG	IgG: 94% (86-98) IgM: 39% (28-52)	IgG: 97% (94-98) IgM: 95% (88-98)	PCR liquide articulaire: Sensibilité 36-85%	PCR liquide articulaire et/ou biopsie synoviale
Atteintes oculaires	IgG + IgM	Variable selon les manifestations	92-97%	PCR humeur acqueuse, LCS (sensibilité variable)	Synthèse intra-thécale Cytologie du LCS (lymphocytose)
Atteintes cardiaques	IgG + IgM	>80%	92-97%	?	Non
Acrodermatite chronique atrophiante	IgG	IgG: 99% (82-99) IgM: 18% (9-34)	IgG: 97% (95-98) IgM: 97% (93-98)	PCR biopsie cutanée : Sensibilité 16-92%	Histologie

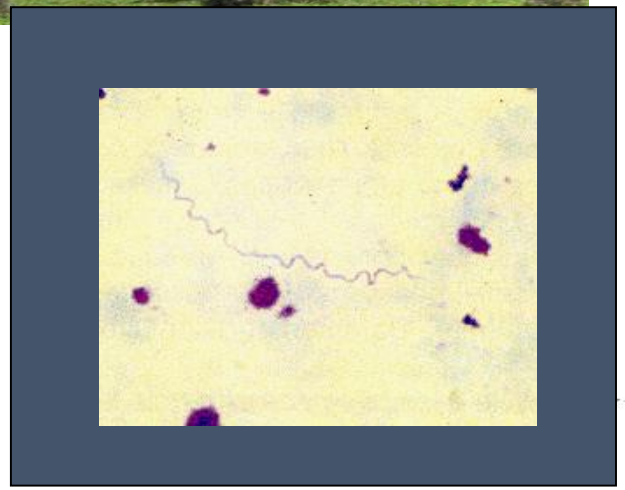
Moyens du diagnostic biologique

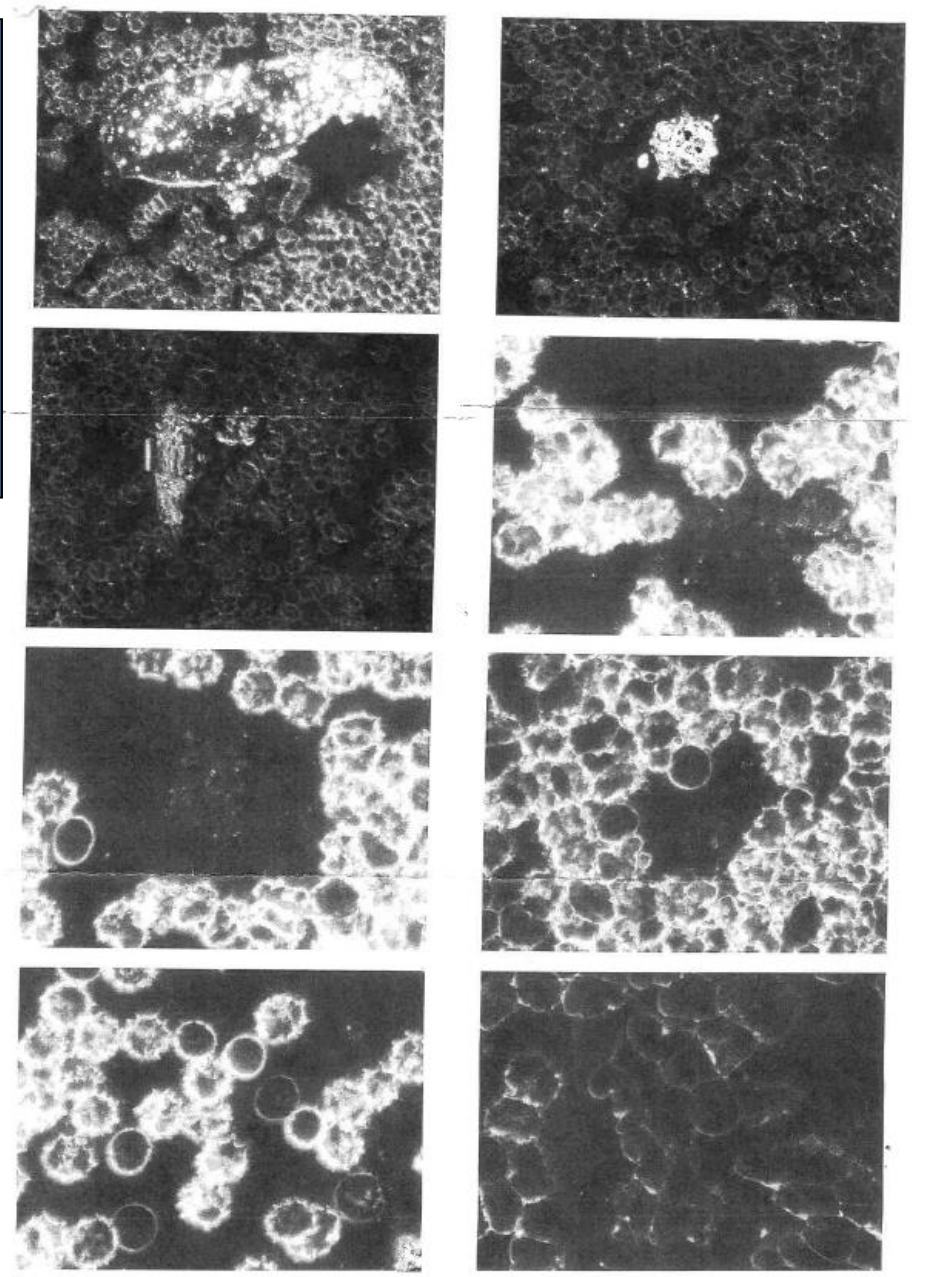


Les autres tests

- Aucune place à ce jour pour les autres tests
  - Les évaluations ne sont pas satisfaisantes (ELISPOT…)
  - Technique non validées (laboratoire en Allemagne ou en Belgique)
    - Aucune évaluation de la valeur diagnostique : ratio CD 57/CD3, recherche de phage spécifiques, test de transformation lymphocytaire, microscopie à fond noir
  - CE QUI N'EST PAS REMBOURSÉ N'EST PAS VALIDÉ !

Les autres tests





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

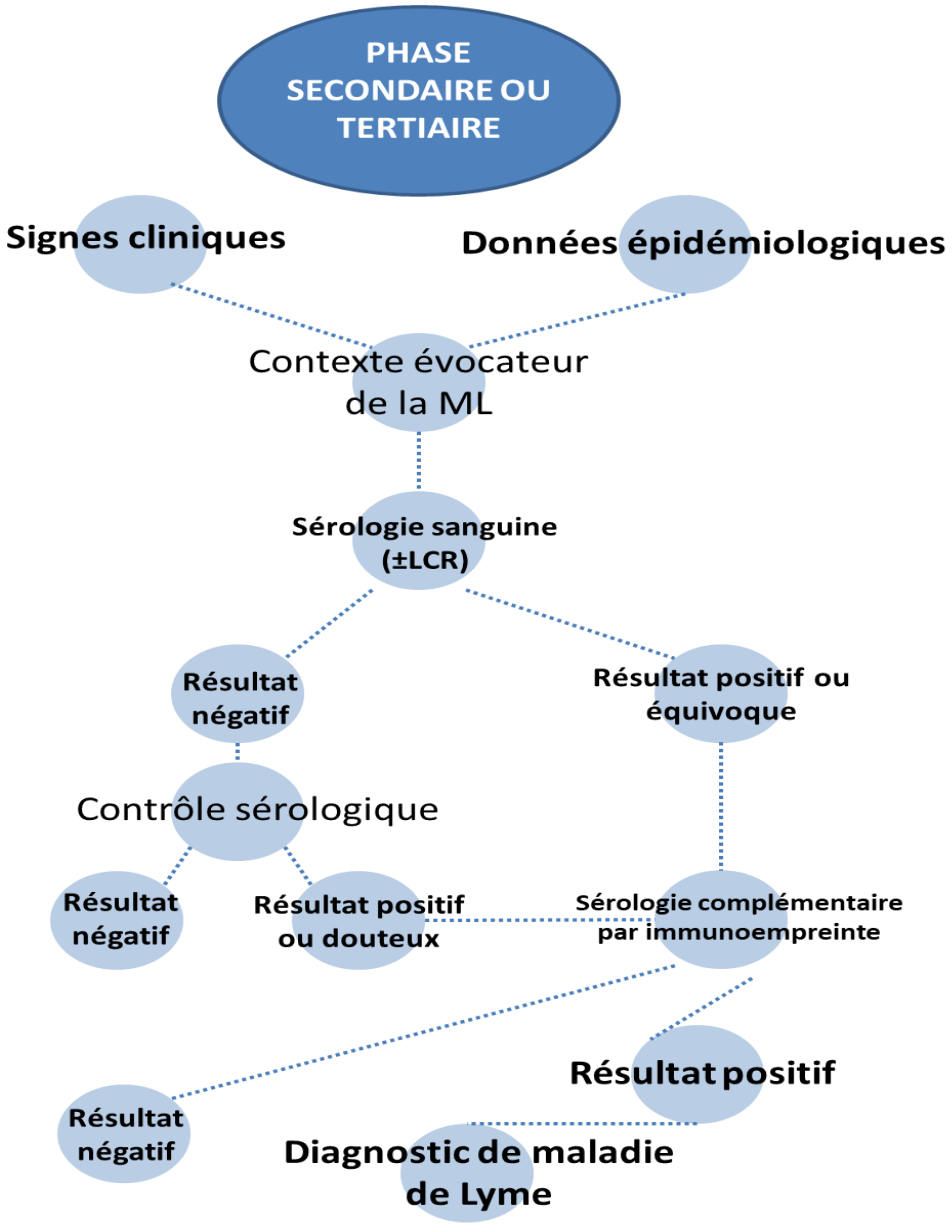
Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

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

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



Pierre Zachary, Biogroup

La confirmation du diagnostic : synthèse

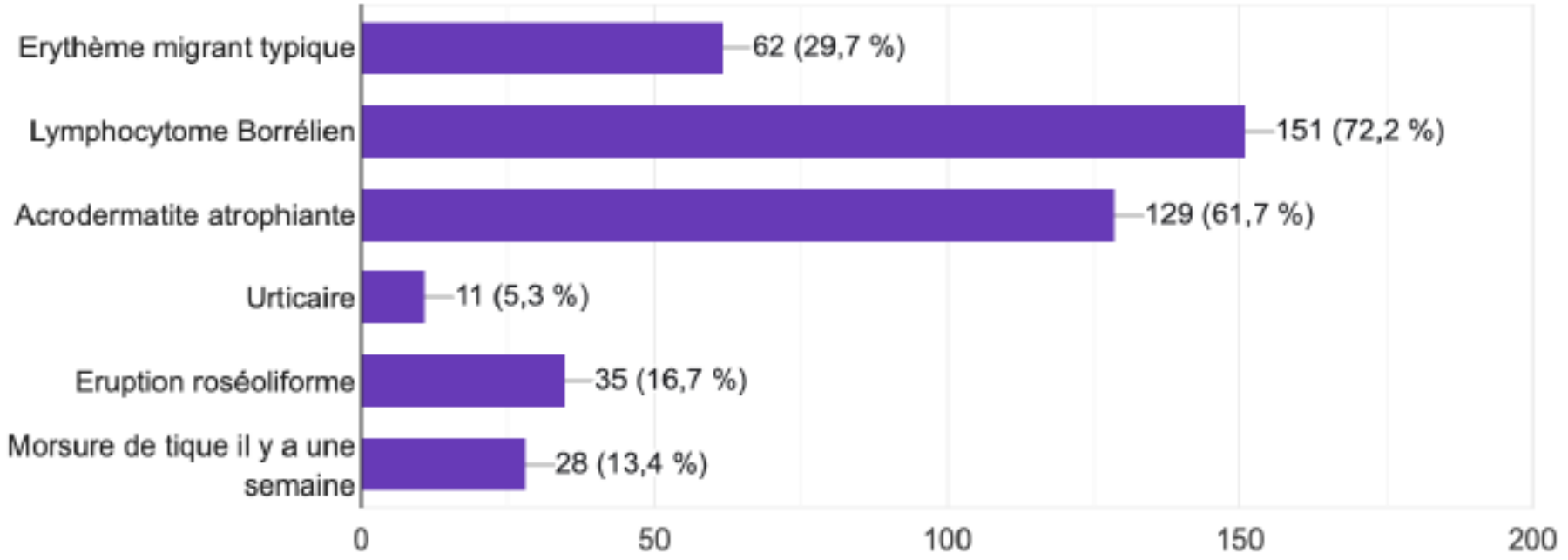
- Sérologie : méthode de diagnostic indirect : difficulté d'interprétation
- Erythème migrant
  - Diagnostic uniquement clinique : pas de sérologie ! (risque de faux négatif +++)
- Neuroborréliose
  - Place de la ponction lombaire +++
    - Recherche d'une réaction cellulaire méningée
    - Recherche d'une synthèse intra thécale d'anticorps spécifiques
- Borréliose articulaire
  - Si possible : ponction articulaire
    - Permet de chercher diagnostic différentiels
    - Confirmation microbiologique difficile : recherche de Borrelia réservées aux laboratoires hyper spécialisés

Quelle valeur de la sérologie devant des manifestations peu spécifiques ?

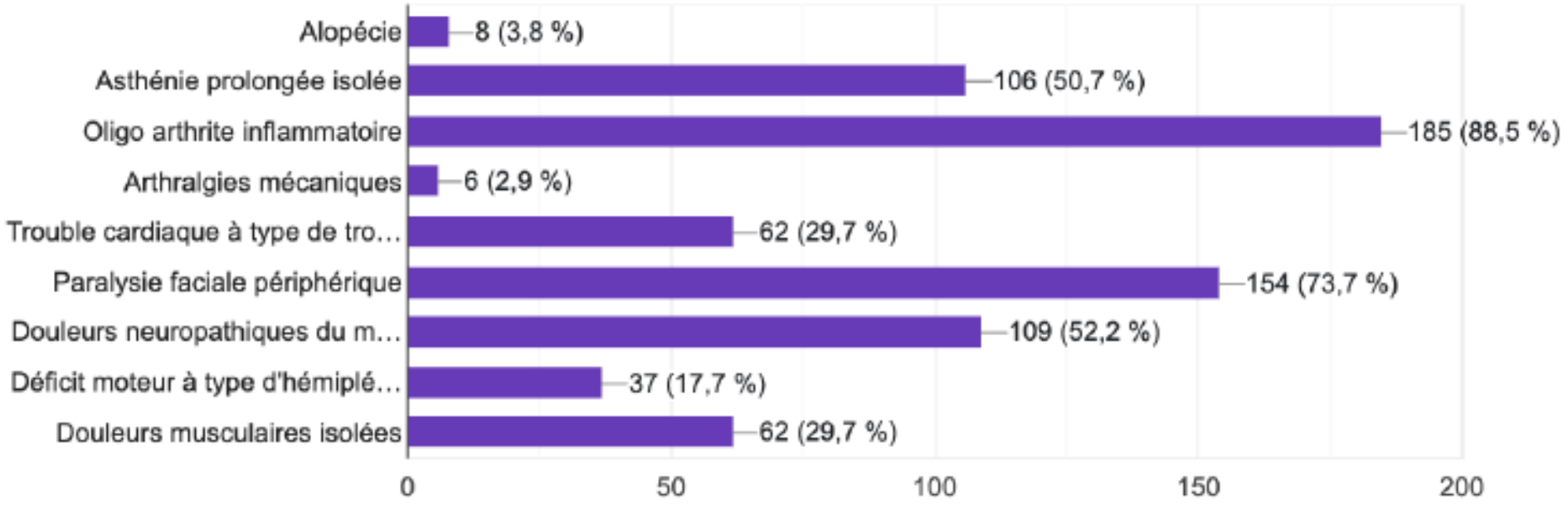
- Valeur prédictive négative forte
  - Sensibilité élevée dans les formes tardives
- Valeur prédictive positive très faible
  - Séroprévalence élevée
  - Méthode de diagnostic indirect

Pratiques par rapport à la prescription de sérologie Enquête auprès des médecins (Thèse Marine Deya)

« Ces lésions (illustrées) vous font-elles réaliser une sérologie de Lyme ? »



« Ces symptômes vous font-ils réaliser une sérologie de Lyme? »



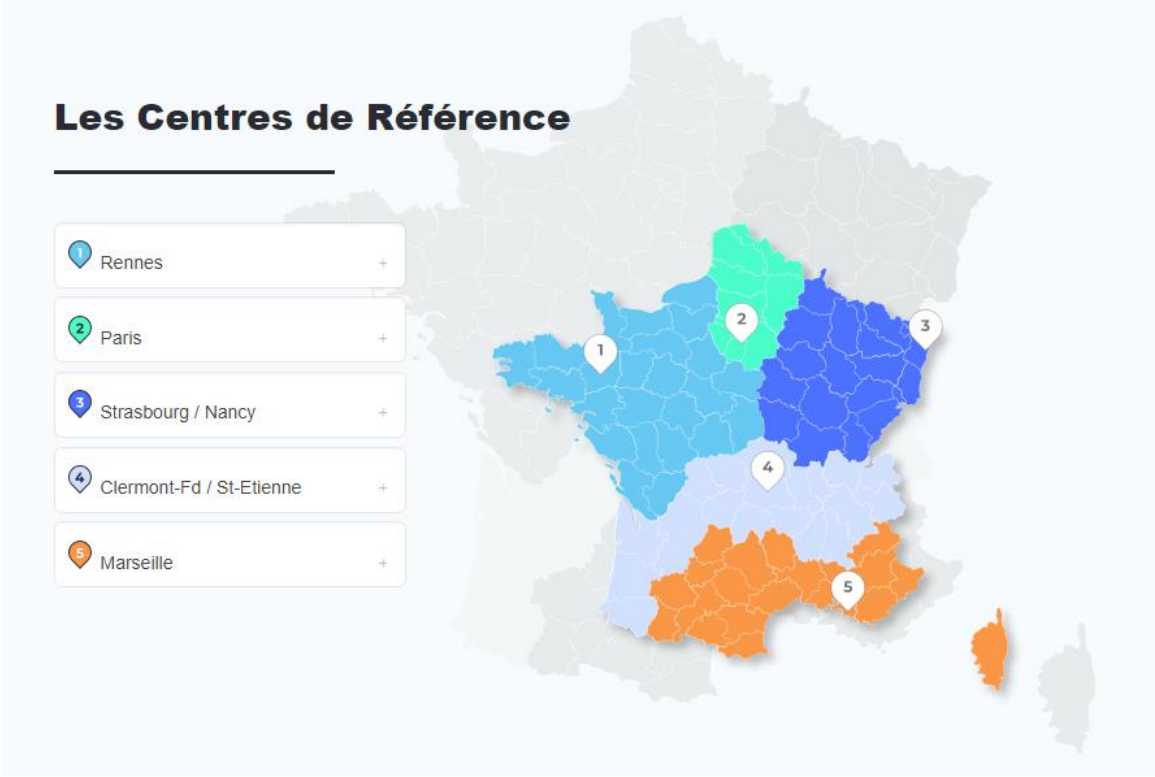
Maladie de Lyme : l'élaboration sous tension d'une représentation sociale : Thèse C. Puppo, 2022

- Représentation sociale du diagnostic de Lyme chronique
    - Dévalorisation de l'approche clinique orthodoxe
    - Importance de la confirmation biologique du diagnostic
        - Lien entre incertain et non scientifique
        - Valorisation des tests des Lyme doctor ressentis comme plus précis et scientifique
- Récit de certains patients
    - récit chaotique,
    - agentivité de la bactérie (donner vie à la bactérie),
    - anticorps à booster :

➢justifie la réalisation des analyses pour les patients

Place des Centres de Références MVT

- Depuis 2019 : 5 centres de référence MVT nationaux
  - Paris : Villeneuve St George (Dr Raffetin)
  - Rennes (Pr Tattevin, Dr Patrat Delon)
  - Clermont Ferrand et St Etienne (Pr Cazorla et Pr Lesens)
  - Marseille (Pr Parola, Dr Sevestre)
  - Strasbourg et Nancy (Pr Hansmann, Dr Baux)
- Organisation adossée sur des centres de compétences (CHU et CHG)



Place des Centres de Références MVT

- Missions
  - Prise en charge des patients « complexes » (diagnostic difficile, problèmes thérapeutiques…)
  - Animation pédagogique au sein d'un territoire : informations, communication
  - Acteurs de recherche
- En lien avec les usagers

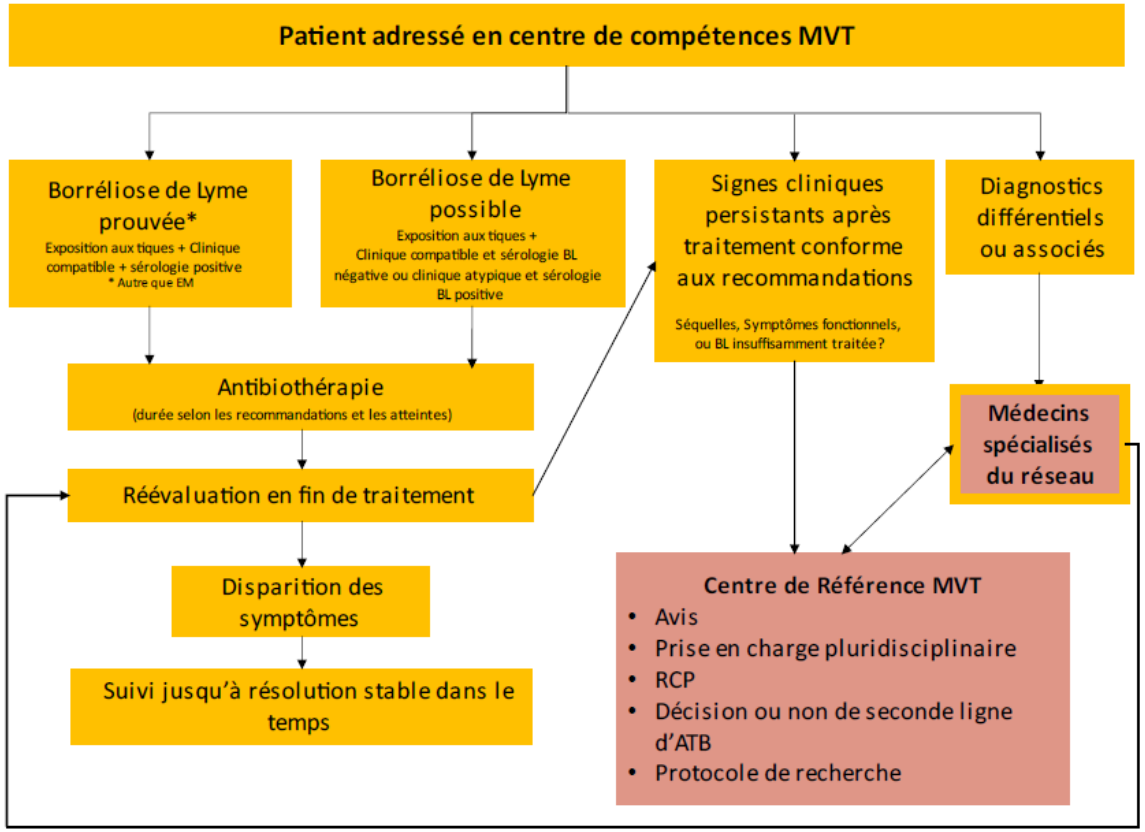


Figure 2. Algorithme du parcours de soins des patients présentant une suspicion de BL en France

Rennes
Paris et Région Nord
Strasbourg / Nancy
Clermont-Fd / St-Etienne
Marseille
CRMVT
Centre de Référence des Maladies Vectorielles liées aux Tiques
DIAGNOSTIC & PRISE EN CHARGE
PRÉVENTION
FORMATION & RECHERCHE
F.A.Q.
ACTUALITÉS
Centres de Référence des Maladies Vectorielles liées aux Tiques
La Direction Générale de la Santé (DGS) et la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) ont lancé un plan national de lutte contre la maladie de Lyme et les autres maladies transmissibles par les tiques, et pour cela, ont désigné 5 centres de référence en France pour la prise en charge des maladies vectorielles liées aux tiques (CRMVT).

Conclusion

- La sérologie est un complément diagnostique à la clinique mais reste une méthode indirecte
- Sa valeur diagnostique dépend du stade de l'infection
- Ses qualités diagnostiques (sensibilité/spécificités) sont intéressantes
- Sa place est précisée dans le parcours HAS
- Les CR MVT sont en appui pour les situations complexes

Pour en savoir plus…

Guide parcours de soins HAS 2022

HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDER
LES BONNES PRATIQUES

GUIDE

Guide du parcours de soins – Patients présentant une suspicion de borréliose de Lyme

Extrait de l'annexe 4 :
Résumé des situations rencontrées, de la conduite à tenir et de l'orientation du patient

Situations	Prise en charge par le médecin traitant	Référer au centre de compétences le plus proche
Arthrite vraie subaiguë	Sérologie BL et orienter rapidement vers un infectiologue ou un rhumatologue	OUI (téléphoner pour avis et orientation à discuter)
Arthralgie inflammatoire	Sérologie BL + bilan rhumatisme inflammatoire	Sérologie BL positive : CC Sérologie BL négative : rhumato
Radiculite isolée	Sérologie BL Rechercher un diagnostic différentiel	Piqûre de tique < 6 semaines ou EM associé : adresser au CC MVT pour une ponction lombaire quels que soient les résultats de la sérologie Si piqûre de tique > 6 semaines et absence d'EM : – si sérologie BL positive : avis CC MVT ou spécialisé infectiologie/neurologie, pour effectuer entre autres une ponction lombaire – si sérologie BL négative : avis spécialisé secondaire (neurologue) pour recherche diagnostic différentiel

Guide parcours de soins HAS 2022

HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDER
LES BONNES PRATIQUES

GUIDE

Guide du parcours de soins – Patients présentant une suspicion de borréliose de Lyme

Extrait de l'annexe 4 :

Résumé des situations rencontrées, de la conduite à tenir et de l'orientation du patient

Situations	Prise en charge par le médecin traitant	Référer au centre de compétences le plus proche
Autres signes neurologiques	Solliciter un avis spécialisé	Avis spécialisé secondaire : neurologue
Plaintes fonctionnelles non spécifiques : asthénie, douleurs, troubles de concentration, etc.	Bilan étiologique orienté Information du patient sur la BL Prise en charge des symptômes Avis spécialisé secondaire orienté selon les symptômes et les ressources locales : pédiatre, médecine interne, rééducation fonctionnelle, rhumatologue, neurologue, spécialiste de la douleur, psychologue et/ou psychiatre, etc. Pas de sérologie BL Pas de traitement antibiotique	Si besoin, avec un courrier détaillé

Guide parcours de soins HAS 2022

HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDER
LES BONNES PRATIQUES

GUIDE

Guide du parcours de soins – Patients présentant une suspicion de borréliose de Lyme

Extrait de l'annexe 4 :

Résumé des situations rencontrées, de la conduite à tenir et de l'orientation du patient

Situations	Prise en charge par le médecin traitant	Référer au centre de compétences le plus proche
Arthralgie mécanique	Pas de sérologie BL Rechercher un diagnostic différentiel	NON
Plaintes fonctionnelles non spécifiques : asthénie, douleurs, troubles de concentration, etc.	Bilan étiologique orienté Information du patient sur la BL Prise en charge des symptômes Avis spécialisé secondaire orienté selon les symptômes et les ressources locales : pédiatre, médecine interne, rééducation fonctionnelle, rhumatologue, neurologue, spécialiste de la douleur, psychologue et/ou psychiatre, etc. Pas de sérologie BL Pas de traitement antibiotique	Si besoin, avec un courrier détaillé

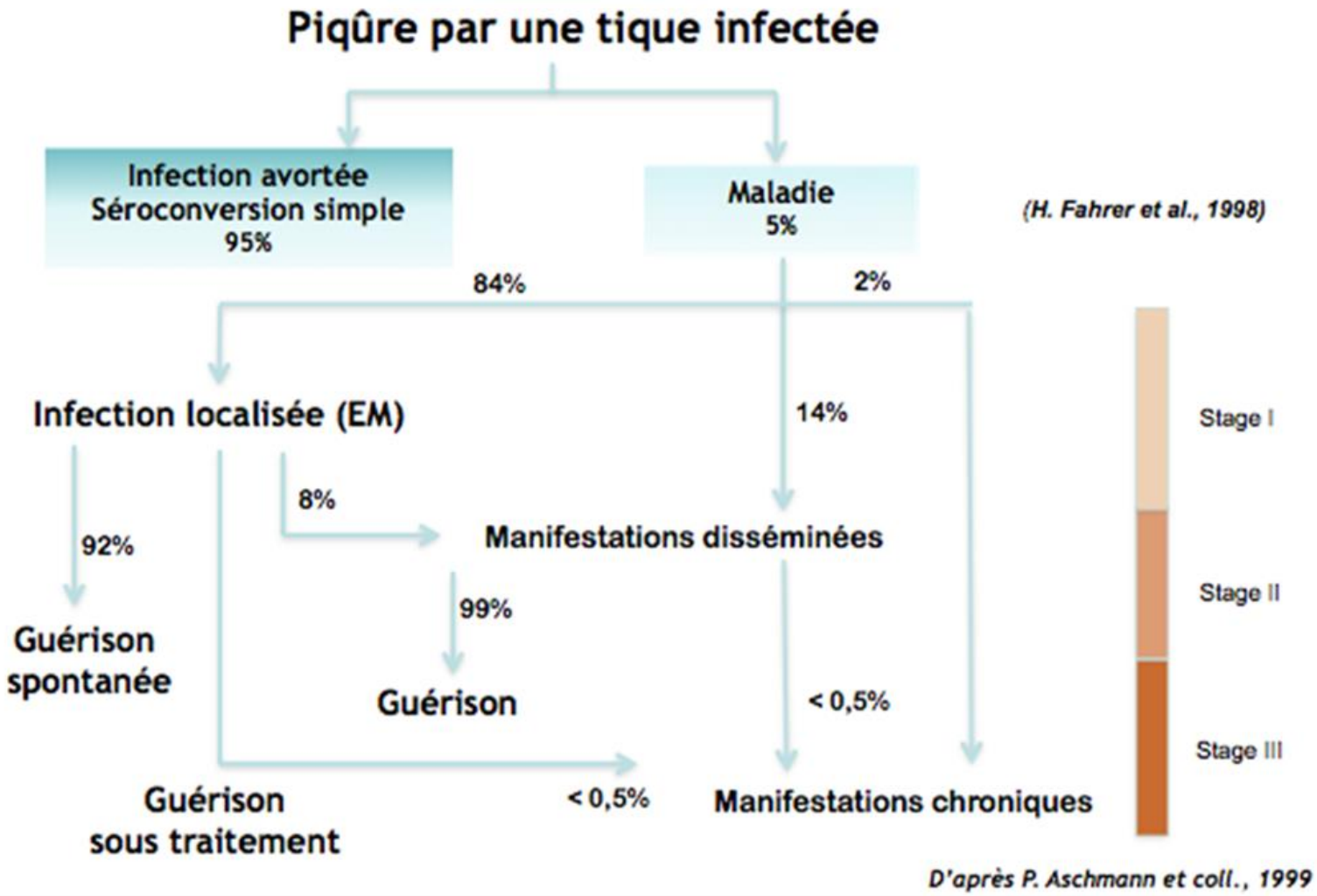
Risque faible de transmission de *Borrelia*

- La présence de *Borrelia* dans la tique (variable selon les régions et en moyenne 10 à 15 % dans les régions d'endémie)
- Plus la tique est retirée rapidement plus le risque de transmission est faible
- Capacité du système immunitaire de l'hôte à éliminer spontanément *Borrelia*
  - La plupart des patients avec sérologie positive n'ont jamais fait de symptômes

- *Référence :* Hofhuis A, van de Kassteele J, Sprong H, van den Wijngaard CC, Harms MG, Fonville M, et al. (2017) Predicting the risk of Lyme borreliosis after a tick bite, using a structural equation model. PLoS ONE 12(7): e0181807. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181807

Taux d'infection par Borrelia en Europe : 3 – 26%

Piqûre ≠ transmission



Borréliose de Lyme : chronologie

1 La piqûre de tique dure 4 à 7 jours selon le stade de la tique

2 L'érythème migrant peut encore être présent au début de la méningoradiculite

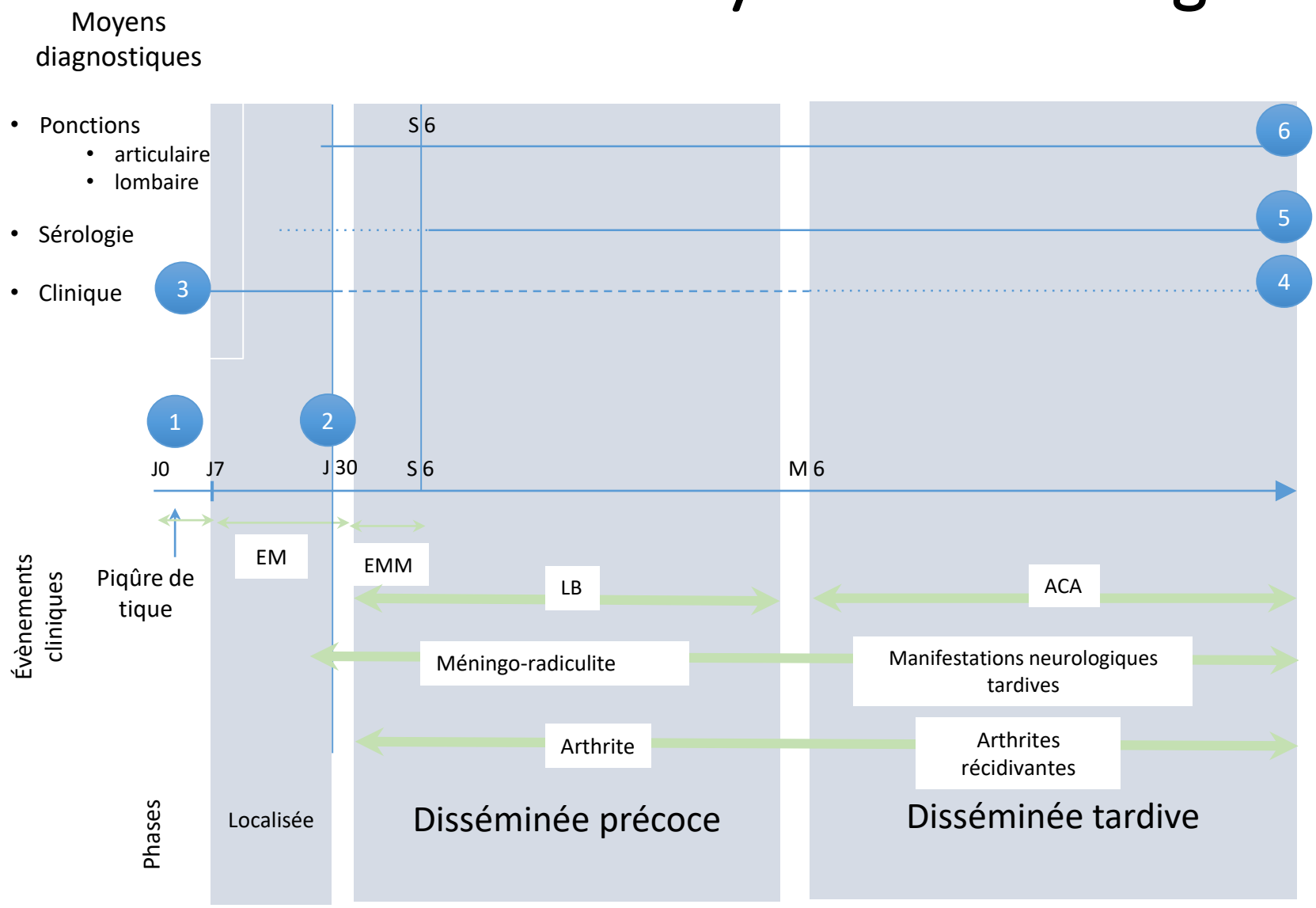
3 Le diagnostic repose uniquement sur la clinique en phase précoce

4 Les signes cliniques sont moins spécifiques lors des phases disséminées et surtout tardives

5 La sérologie peut être négative dans les phases précoces, mais sa sensibilité devient satisfaisante à partir de la 6ème semaine
Pour les phases tardives elle a un excellent pouvoir prédictif négatif

6 L'identification de Borrelia dans le liquide articulaire voire le LCS et la présence d'une réaction méningée associée à une synthèse intrathécale d'Ac spécifques affirme le diagnostic

7 Dans 50 à 75% des cas les formes disséminées ne sont pas précédés d'un EM et la piqûre de tique peut être oubliée ou être passée inaperçue



7

Les données cliniques orientent la démarche

- La pratique au comptoir – conduite à tenir
- Identifier les symptômes/risques de confusion
- Savoir orienter un patient vers son médecin traitant
- Protocole devant une morsure de tique sur l'humain, l'animal : molécule désinfectante, posologie, durée…
- Recommandation sur la pertinence des sérologies en fonction de la situation
- Validité de la sérologie
- Comment interpréter les sérologies ?
- Bon usage des Fluoroquinolones
- Durée des traitements en fonction des différents traitements

Autre question d'un pharmacien :

- Peut-on délivrer une ordonnance émanant d'un centre hospitalier allemand ?
- Place de la phytothérapie en accompagnement des traitements

(Ctrl)