



## **MALADIE DE LYME**

# **BONNES PRATIQUES EN BIOLOGIE CLINIQUE**

---

Dr M-P Lallemand Vanherle

SMAV – jeudi 13 juin 2019

## RAPPEL

- 1975-1977 ÉPISODE ÉPIDÉMIQUE ARTHRITE CHEZ DES ENFANTS DANS LA VILLE DE LYME (CONNECTICUT)
- 1981 WILLY BURGENDORFER DÉCOUVRE L'AGENT RESPONSABLE

## PLAN DE LA PRÉSENTATION

- TRANSMISSION ET ÉPIDÉMIOLOGIE
- PRÉVENTION ET PROPHYLAXIE
- MANIFESTATIONS CLINIQUES
- DIAGNOSTIC EN FONCTION DES MANIFESTATIONS CLINIQUES
- TESTS DIAGNOSTIQUES
- TRAITEMENT
- CONCLUSIONS
- RÉFÉRENCES



# TRANSMISSION ET EPIDÉMIOLOGIE

---

## BACTÉRIES RESPONSABLES

- BORRELIA BURGDOFERI SENSU LATO (FAMILLE DES SPIROCHÈTES)

- **Borrelia afzelii**
- **Borrelia garinii**
- **Borrelia spielmanii**
- **Borrelia bavariensis**
- **Borrelia burgdoferi sensu stricto (USA)**

## TRANSMISSION

- MORSURE PAR UNE TIQUE DU COMPLEXE IXODES RICINUS
- TOUT STADE DE DÉVELOPPEMENT DE LA TIQUE (LARVE, NYMPHE ET ADULTE)
- NYMPHES : NOMBREUSES ET PLUS PETITES → + SOUVENT RESPONSABLES
- FACTEURS INFLUENÇANT LE RISQUE DE TRANSMISSION :

- **Densité des tiques dans la région**
- **Prévalence de l'infection à Borrélia dans les tiques**
- **Durée du repas**



## ÉPIDÉMIOLOGIE

- SAISONNALITÉ MARQUÉE
- STABILITÉ GLOBALE DU TAUX DE POSITIVITÉ DES SÉROLOGIES
- LE NOMBRE DE SÉROLOGIES PRESCRITES A AUGMENTÉ EN 2013 ET 2014 MAIS LE TAUX DE POSITIVITÉ RESTE STABLE
- MALADIE DE LYME PARTOUT EN BELGIQUE MAIS VARIATIONS RÉGIONALES

- **Rare au littoral**

- **Plus fréquente dans le Brabant Flamand, la Campine et les Ardennes**





# PRÉVENTION ET PROPHYLAXIE

---

## ACTIVITÉS EXTÉRIEURES PENDANT LES PÉRIODES À RISQUE

- VÊTEMENTS CLAIRS ET COUVRANTS
- INSÉRER LE PANTALON DANS LES CHAUSSETTES
- UTILISER UN RÉPULSIF DE TYPE DEET SUR LA PEAU EXPOSÉE, NON PROTÉGÉE PAR UN VÊTEMENT (ÉVITER VISAGE ET MAINS)
- INSPECTION CORPORELLE DANS LE DÉCOURS DE L'ACTIVITÉ
- RETRAIT DE LA TIQUE DÈS QUE POSSIBLE (VIA PROCÉDURE AD HOC – PINCE À TIQUE)
- PROPHYLAXIE ANTIBIOTIQUE NON RECOMMANDÉE EN BELGIQUE (TAUX D'INFESTATION DES TIQUES <20 %)
- EN CAS DE MORSURE DOCUMENTÉE OU SUSPECTÉE, SUIVI DES SYMPTÔMES DE LA ZÔNE DE LA MORSURE DANS LES 30 JOURS QUI SUIVENT



# MANIFESTATIONS CLINIQUES

---

Manifestations précoces

## RÉACTIONS SUR MORSURE DE TIQUE

**Réaction érythémateuse apparaissant endéans les 2 jours de la morsure, < 5 cm, souvent prurigineuse et mal délimitée**

**Pas de signes d'accompagnement**

**= réaction inflammatoire ou d'hypersensibilité à la morsure**

**Disparition spontanée en 2 à 3 jours**

# 1. MANIFESTATIONS PRÉCOCES LOCALISÉES : ERYTHÈME MIGRANT

**Atteinte clinique la plus fréquente dans nos régions**

**3 à 30 jours après la morsure de tique**

**Lésion cutanée érythémateuse ou en cible s'étendant progressivement à partir du site de la morsure, mesurant le plus souvent > 5 cm (→ 30 cm parfois)**

**Fréquemment asymptomatique mais parfois accompagnée de**

Douleurs locales

Sensation de brûlure ou de prurit

Symptômes systémiques dans 10 à 30 % des EM (myalgies, arthralgies, fièvre modérée, fatigue, adénopathies)

**Souvent localisé au niveau des plis et de la tête (en particulier chez les enfants)**

**Disparition dans le mois (même sans traitement)**

## Erythème chronique migrant



## **2. MANIFESTATIONS PRÉCOCES LOCALISÉES : LYMPHOCYTOME**

**Lésion bénigne et rare (1 – 3 % des manifestations cliniques)**

**Apparaît en général 1 à 6 mois après la morsure**

**Lésion nodulaire, de couleur rouge-violacée, mesure 1 à 5 cm de diamètre, sans autre symptôme local**

**Touche plus particulièrement les enfants, notamment au niveau du lobe de l'oreille**

**Peut se voir aussi au niveau des mamelons ou du scrotum (adultes)**

**Biopsie parfois nécessaire si localisation autre que oreille pour exclure lymphome ou autre néoplasie**

**Régression spontanée possible en plusieurs mois mais l'antibiothérapie accélère la résolution**

## Lymphocytome





### **3. MANIFESTATIONS PRÉCOCES DISSÉMINÉES**

**Dans les semaines voire les mois après la morsure**

**Peuvent se développer même en l'absence d'un EM préalable**

**Conséquence de la dissémination hématogène du spirochète**

**Peuvent atteindre les organes suivants :**

- peau**
- système nerveux**
- cœur**
- articulations**
- exceptionnellement œil et foie**

## Érythèmes migrants multiples

- Lésions cutanées dites secondaires, habituellement plus petites que la lésion primaire
- Apparaissent dans les jours ou semaines après la morsure
- Les lésions apparaissent, croissent et disparaissent spontanément rapidement
- Plus fréquemment associées à des symptômes systémiques
  - Myalgies
  - Arthralgies
  - Fièvre modérée
  - Fatigue
  - adénopathies
- 4 à 20 % des érythèmes migrants sont multiples

## Atteintes neurologiques précoces ou neuroborréliose aigüe

- Dans les semaines ou les premiers mois qui suivent la morsure (< 6 mois)
- Peuvent être concomitantes d'un EM
- La triade classique (triade de Bannwarth) : radiculonévrite, atteinte des nerfs crâniens et méningite mais le tableau n'est pas nécessairement complet. Il peut y avoir de la fièvre.
  - Enfant : paralysie aigüe du nerf facial, parfois bilatérale, représente 50% des atteintes neurologiques
  - Adulte : méningoradiculite = l'atteinte neurologique la plus fréquente, caractérisée par une douleur de type radiculaire et/ou une parésie

## Atteinte cardiaque

- Rare (1 à 5 % des manifestations cliniques)
- Se manifeste par un trouble de conduction atrio-ventriculaire, le plus souvent un BAV 1<sup>er</sup> degré
- Survient généralement dans les jours ou les semaines (4 à 6) qui suivent l'apparition d'un EM
- BAV plus sévère possible mais rarement décrit, myocardites ou péricardites symptomatiques
- Résolution spontanée mais les ATB sont indiqués, parfois un pace-maker temporaire est nécessaire



# MANIFESTATIONS CLINIQUES

---

Manifestations plus tardives

## MANIFESTATIONS CLINIQUES PLUS TARDIVES

## 1. Atteinte articulaire

- Apparaît dans le mois voire des années après la morsure de tique
- Manifestation inflammatoire avec synovite, douleur souvent modérée et gonflement articulaire
- Peut se présenter en épisodes récurrents ou de façon persistante
- Mono ou pauci-articulaire (asymétrique), touchant essentiellement les grosses articulations, le plus souvent le genou
- Non traitée, peut persister des mois ou des années
- La réponse au traitement est généralement complète mais peut prendre plusieurs mois
- <10 % des patients vont présenter une synovite persistante qui ne sera pas améliorée par une 2<sup>ème</sup> ligne ATB : cette arthrite réfractaire aux antibiotiques est surtout décrite dans les formes américaines.

## 2. Acrodermite chronique atrophiante (ACA ou maladie de Pick-Herxheimer)

- Peu fréquente (<5 %), touche surtout les femmes, rapportée en Europe
- Caractérisée par des lésions cutanées touchant initialement les zones d'extension des extrémités qui peuvent apparaître jusqu'à 10 ans après la morsure
- Les lésions sont au départ rouge-bleuâtres et oedématisées et deviennent atrophiques (peau en papier à cigarette)
- Lésions le plus souvent unilatérales, parfois bilatérales, tendent à s'étendre
- Neuropathie périphérique et hyperalgie associée sont fréquentes
- Atteintes musculo-squelettiques possibles (arthrite, subluxations des articulations des mains et des pieds, tendinites achilléennes, épaissements du périoste ...)



### 3. Neuroborréliose tardive

- Atteinte rare (<5 % des atteintes neurologiques)
- Se caractérise par une encéphalomyélite ou radiculomyélite évoluant depuis plus de 6 mois
  - Myélopathie lentement progressive
  - Ataxie
  - Tétra-parésie spastique
  - Perte de l'audition
  - ...
- Ces atteintes tardives sont le continuum d'une infection précoce non traitée
- La sérologie, la ponction lombaire et l'imagerie sont toujours pathologiques



## 4. Syndrome post borréliose de Lyme (PTLDS)

- Le terme PTLDS (Post treatment Lyme disease syndrome) a été proposé pour les patients présentant des plaintes évoluant depuis plus de 6 mois dans le décours d'un diagnostic initial bien posé et un traitement adéquat
- Ces plaintes sont aspécifiques et sont similaires à celles retrouvées dans le décours d'autres pathologies infectieuses ou non infectieuses
  - FATIGUE
  - DOULEURS MUSCULO-SQUELETTIQUES
  - TROUBLES DE CONCENTRATION
  - CEPHALEES
  - TROUBLES MNESIQUES

## 5. Maladie de Lyme chronique

- Ce terme ne devrait plus être utilisé car ne répond à aucune définition clinique claire.
- Cette entité n'est pas associée à un diagnostic d'infection active à Borrelia
- Les symptômes divers signalés sont communs à une multitude de pathologies
- Ce terme est souvent utilisé – à tort – sur base d'un résultat sérologique et d'un manque de diagnostic alternatif



**MAIS AUSSI**

---

## SITUATIONS PARTICULIÈRES

- **IMMUNODÉFICIENCE** : PAS D'ÉVIDENCE QUE L'IMMUNODÉFICIENCE CONSTITUE UN FACTEUR DE RISQUE D'ACQUISITION OU DE GRAVITÉ DE LA MALADIE DE LYME
  
- **GROSSESSE** : PAS D'ASSOCIATION ÉVIDENTE ENTRE BORRÉLIOSE ET PRÉMATURITÉ, DÉCÈS IN UTÉRO OU MALFORMATIONS CONGÉNITALES

## DÉCOUVERTE FORTUITE D'UNE SÉROLOGIE POSITIVE

- SÉROPRÉVALENCE POUR BORRÉLIA EST SIGNIFICATIVE DANS CERTAINES RÉGIONS ET CERTAINES CATÉGORIES DE PERSONNES
- PEUT ATTEINDRE 30 À 50 % CHEZ DES PERSONNES À RISQUE (FORESTIERS, TRAVAIL/HOBBIES EN EXTÉRIEUR)
- **UNE SÉROLOGIE POSITIVE EN L'ABSENCE DE SIGNES CLINIQUES  $\neq$  INFECTION ACTIVE**
- **SÉROLOGIE BORRÉLIA INUTILE EN L'ABSENCE DE SIGNES CLINIQUES**

## **INFECTION PERSISTANTE OU RÉINFECTION**

- LES IGG N'ONT PAS UN POUVOIR NEUTRALISANT
- ILS NE SONT PAS PROTECTEURS
- UNE RÉINFECTION EST POSSIBLE (SURTOUT SOUS LA FORME D'UN EM)

## MANIFESTATIONS CLINIQUES CHEZ L'ENFANT

- 90 % DES ENFANTS EXPOSÉS À BORRELIA PRÉSENTENT UNE SÉROCONVERSION ASYMPTOMATIQUE
- EM REPRÉSENTE 90 % DES MANIFESTATIONS CLINIQUES CHEZ L'ENFANT
- DANS 1/3 DES CAS, EM EST DISSÉMINÉ
- LYMPHOCYTOME EST UNE ATTEINTE CARACTÉRISTIQUE DE L'ENFANT
- LES MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES SONT PRINCIPALEMENT LA PARALYSIE DU NERF FACIAL ET LA MÉNINGITE ASEPTIQUE
- LES CÉPHALÉES PERSISTANTES SONT FRÉQUENTES
- LE PRONOSTIC EST EXCELLENT CHEZ LES ENFANTS TRAITÉS (< 5% GARDERONT DES PLAINTES ARTICULAIRES LÉGÈRES EN CAS D'ARTHRITE À BORRELIA)



# DIAGNOSTIC EN FONCTION DES MANIFESTATIONS CLINIQUES

---



## ÉRYTHÈME MIGRANT

**Le diagnostic est clinique et épidémiologique**

**La sérologie n'est pas indiquée**

**En cas de doute, une biopsie cutanée peut être proposée pour aider au diagnostic différentiel**

**PCR sur biopsie de peau ? Sensibilité 60 à 80 %**

## **LYMPHOCYTOME**

**Présentation clinique assez caractéristique**

**Sérologie IGG et IGM habituellement positive**

**Biopsie cutanée à envisager si diagnostic incertain**

## ATTEINTE NEUROLOGIQUE PRÉCOCE

**Sérologie IGM et IGG habituellement positive sauf chez les patients présentant une atteinte neurologique très tôt après la morsure.**

**Sensibilité faible en début de symptômes (21%) mais augmente avec le temps (>90% après 6 semaines)**

**Si sérologie négative et suspicion de neuroborréliose aiguë, il est recommandé de contrôler la sérologie après 4 semaines**

**Ponction lombaire indiquée devant une suspicion d'atteinte neurologique précoce à borrelia**

Lymphocytose

Recherche sécrétion intra-thécale des anticorps spécifiques à borrelia

Calcul index de synthèse intra-thécale

Négatif si entre 0,6 et 1,3

Positif si >1,5

ATTEINTE NEUROLOGIQUE PRÉCOCE (SUITE)

## **ATTEINTE NEUROLOGIQUE PRÉCOCE (SUITE)**

**La sérologie sur le LCR peut être positive avant la sérologie sanguine**

**La PCR est peu utile car peu sensible sur le LCR**

**Si tableau clinique suggestif, traitement empirique en attendant les résultats**

**Chez l'enfant, en cas de paralysie faciale (surtout si bilatérale), le diagnostic de neuroborréliose est le plus probable → traitement et PL pas vraiment nécessaire**

**Chez l'adulte, la paralysie faciale a des étiologies diverses → PL utile**

## **ATTEINTE CARDIAQUE**

**Sérologie habituellement positive (>80% des cas) avec des taux élevés des IGG**

**Rechercher d'autres étiologies si troubles de la conduction**

**Y penser chez un patient jeune masculin avec sérologie positive, facteurs de risques d'exposition et autres causes exclues**

## **ATTEINTE ARTICULAIRE**

**Manifestation tardive → sérologie toujours positive avec des taux élevés**

**La ponction articulaire est inflammatoire**

**PCR sur ponction peut être indiquée si présentation clinique et caractéristiques épidémiologiques du patient ne sont pas classiques (60-80% de sensibilité sur ponction synoviale)**

## **ATTEINTE NEUROLOGIQUE TARDIVE**

**Sérologie sanguine toujours positive**

**LCR toujours pathologique**

**Imagerie radiologique toujours pathologique**

ACRODERMITE ATROPHIQUE CHRONIQUE (ACA)

## **ACRODERMITE ATROPHIQUE CHRONIQUE (ACA)**

**Sérologie toujours positive**

**Examen anatomopathologique met en évidence des lésions histologiques caractéristiques**





# LES TESTS DIAGNOSTIQUES

---

## TESTS DIAGNOSTIQUES

- SÉROLOGIE
  - **Tests EIA**
  - **Immunoblot**
- ANALYSE DU LCR ET PRODUCTION INTRATHÉCALE DES ANTICORPS
- CULTURE ET EXAMEN DIRECT
- PCR
- ANALYSES IMMUNOLOGIQUES
  - **LTT**
  - **Marqueurs immunologiques**



# LA SÉROLOGIE

---

## LA SÉROLOGIE

- A SA PLACE DANS LES PHASES ULTÉRIEURES DE LA MALADIE
- LA RÉPONSE IMMUNITAIRE À L'INFECTION PAR BORRÉLIA EST HUMORALE ET CELLULAIRE MAIS...
- EN ROUTINE, SEULE LA RECHERCHE DES ANTICORPS EST RÉALISÉE
- 2 ÉTAPES

- **Screening par EIA**

- **Confirmation par WB ou Dot**

## Screening par technique EIA (tests enzyme-immuno-assays)

- Techniques automatisées
- IgG et IgM
- Selon les recommandations européennes de performance (EUCALB)
- 3 générations différentes de tests
- La sensibilité et la spécificité des tests augmentent de génération en génération mais
- La spécificité des anticorps n'est pas de 100%
- Faux positifs fréquents au niveau des IgM (facteur rhumatoïde, infections aiguës à EBV ou CMV, SEP, autres maladies auto-immunes...)
- Nécessité de confirmer par Western-blot ou Immuno-dot

## **WESTERN-BLOT OU IMMUNO-DOT**

**Les antigènes de la bactérie sont séparés et déposés sur une membrane de nitrocellulose**

**Les antigènes sélectionnés par les firmes doivent permettre la détection des anticorps contre au moins les espèces de borrelia considérées comme pathogènes**

**Permet de distinguer la présence d'anticorps spécifiques d'une infection à Borrelia des réactions aspécifiques détectées au dépistage.**

**La spécificité de ces techniques est plus haute que celle des techniques EIA**

**Un immunodot négatif avec un EIA positif → maladie de Lyme improbable sauf dans le cas d'une infection très précoce. Si tel est le cas, il faut répéter le dot après plusieurs semaines.**

## PRÉSENTATION DES RÉSULTATS SUR NOS PROTOCOLES

### Exemple 1

BORRELIOSE IGG		<5.0	
BORRELIOSE IGM	↑	positif	← EIA
BORRELIOSE IGM NP	↑	>6.0	
BORRELIA M DOT		.	
VLSE B BURGDORFERI M		Négatif	
FLAGELIN B AFZP41 M		Négatif	
BMPA AFZ P39 M		Négatif	
OSPC P25 B.AFZELII M		+	← DOT IGM
OSPC P25 B.BURDOR M		Négatif	
OSPC P25 B.GARINII M		Négatif	
OSPC P25 SPIELMANI M		Négatif	
CONCLUSION DOT M		Positif	
CONCLUSION BORRELIOS N		supprimé	

## Exemple 2

BORRELIOSE IGG	↑ 153.9
BORRELIOSE IGM	négatif
BORRELIOSE IGM NP	0.2
BORRELIA G DOT	.
VLSE AFZELII G	+
VLSE B BURGDORFERI G	+
VLSE B GARNII G	+
LIPID B.AFZELII G	+
LIPID B.BURGDORFER G	+
P 83 G	+
FLAGELLIN B AFZ P41	+
BMPA B.AFZ P39 G	+
OPCP25 BUR AFZ GAR G	+
P58 B.BURGDORFERI G	Négatif
P21 B.BURGDORFERI G	Négatif
P20 B.BURGDORFERI G	Négatif
P19 B.BURGDORFERI G	Négatif
P18 B.BURGDORFERI G	+
CONCLUSION DOT G	Positif

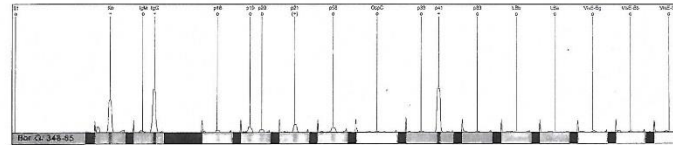


## Exemple 3

CONCLUSION	EDV	IN	SUPPLI	TIME
BORRELIOSE IGG		↑	60.3	U/mL
BORRELIOSE IGM			négatif	
BORRELIOSE IGM NP			0.7	
BORRELIA G DOT			.	
VLSE AFZELII G			+	
VLSE B BURGENDORFERI G			+	
VLSE B GARNII G			+	
LIPID B.AFZELII G			Négatif	
LIPID B.BURGENDORFER G			Négatif	
P 83 G			Négatif	
FLAGELLIN B AFZ P41			+	
BMPA B.AFZ P39 G			Négatif	
OPCP25 BUR AFZ GAR G			Négatif	
P58 B.BURGENDORFERI G			Négatif	
P21 B.BURGENDORFERI G			Négatif	
P20 B.BURGENDORFERI G			Négatif	
P19 B.BURGENDORFERI G			Négatif	
P18 B.BURGENDORFERI G			Négatif	
CONCLUSION DOT G			Positif	
BORRELIA M DOT			.	
VLSE B BURGENDORFERI M			Négatif	
FLAGELIN B AFZP41 M			Négatif	
BMPA AFZ P39 M			Négatif	
OSPC P25 B.AFZELII M			(+)	
OSPC P25 B.BURDOR M			Négatif	
OSPC P25 B.GARINII M			Négatif	
OSPC P25 SPIELMANI M			Négatif	
CONCLUSION DOT M			Négatif	
CONCLUSION BORRELIOS N			supprime	
TSH			1.13	mU/L

## Dot IGG négatif

Patient-ID: 000214992006      Test: EUROLINE Borrelia IgG  
 Created on: 23/04/2019      Well: 6  
 Date of incubation: 23/04/2019



Antigen	Intensity	Class	o	(+)	+
VisE Borrelia afzelii	3	o			
VisE Borrelia burgdorferi	3	o			
VisE Borrelia garinii	4	o			
Lipid Borrelia afzelii	-2	o			
Lipid Borrelia burgdorferi	2	o			
p83	3	o			
Flagellin	122	+			
BmpA	3	o			
OspC	3	o			
BB_A34	13	o			
BB_K53	22	(+)			
BB_Q03	8	o			
BB_N38	15	o			
BB_P38	6	o			
Anti-human-IgG	120	+			
Anti-human-IgM	-1				
Control	90	+			
Label	-1				

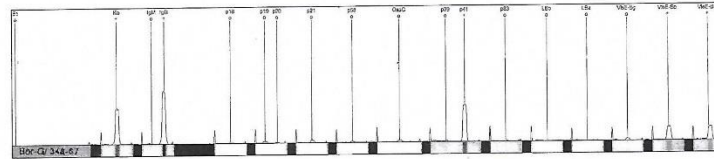
Test	Result
EUROLINE Borrelia IgG	Negative

Intensity	Class	Explanation
0 - 15	o	Negative
15 - 25	(+)	Borderline
25 - 255	+	Positive

Signature: \_\_\_\_\_

## Dot IGG positif

Patient-ID: 000215009304      Test: EUROLINE Borrelia IgG  
 Created on: 23/04/2019      Well: 8  
 Date of incubation: 23/04/2019



Antigen	Intensity	Class	o (+)	+
VisE Borrelia afzelii	36	+		
VisE Borrelia burgdorferi	36	+		
VisE Borrelia...	5	o		
Lipid Borrelia afzelii	1	o		
Lipid Borrelia burgdorferi	1	o		
p83	2	o		
Flagellin	96	+		
BmpA	3	o		
OspC	5	o		
BB_A34	3	o		
BB_K83	7	o		
BB_Q83	2	o		
BB_N38	4	o		
BB_P38	2	o		
Anti-human-IgG	137	+		
Anti-human-IgM	-1			
Control	94	+		
LcbeI	-1			

Test	Result
EUROLINE Borrelia IgG	Positive

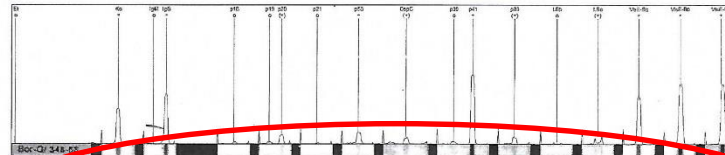
  

Intensity	Class	Explanation
0 - 15	o	Negative
16 - 25	(+)	Borderline
26 - 255	+	Positive

Signature: \_\_\_\_\_

## Dot IGG très positif

Patient-ID: 000215035707      Test: EUROLINE Borrelia IgG  
 Created on: 23/04/2019      Well: 9  
 Date of incubation: 23/04/2019



Antigen	Intensity	Class	o	(+)	+
VisE Borrelia afzelii	152	+	[Bar chart showing high intensity]		
VisE Borrelia burgdorferi	154	+	[Bar chart showing high intensity]		
VisE Borrelia garinii	119	+	[Bar chart showing high intensity]		
Lipid Borrelia afzelii	19	(+)	[Bar chart showing low intensity]		
Lipid Borrelia burgdorferi	7	o	[Bar chart showing very low intensity]		
p83	18	(+)	[Bar chart showing low intensity]		
Flagellin	176	+	[Bar chart showing high intensity]		
BmpA	7	o	[Bar chart showing very low intensity]		
OspC	17	(+)	[Bar chart showing low intensity]		
BB_A34	29	+	[Bar chart showing low intensity]		
BB_K63	3	o	[Bar chart showing very low intensity]		
BB_Q03	22	(+)	[Bar chart showing low intensity]		
BB_N38	5	o	[Bar chart showing very low intensity]		
BB_P38	5	o	[Bar chart showing very low intensity]		
Anti-human-IgG	126	+	[Bar chart showing high intensity]		
Anti-human-IgM	-1		[Bar chart showing no intensity]		
Control	89	+	[Bar chart showing high intensity]		
Label	-1		[Bar chart showing no intensity]		

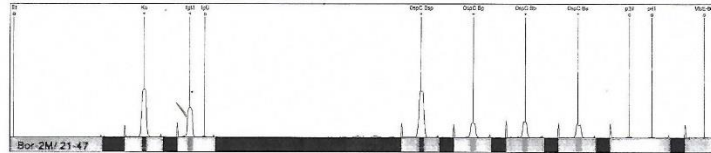
Test	Result
EUROLINE Borrelia IgG	Positive

Intensity	Class	Explanation
0 - 15	o	Negative
16 - 25	(+)	Borderline
26 - 255	+	Positive

## Dot IGM positif

Patient-ID: 000215027604      Test: Borrelia EUROLINE RN-AT adv IgM  
 Created on: 23/04/2019      Well: 14  
 Date of incubation: 23/04/2019



Antigen	Intensity	Class	o	(+)
VisE Borrelia burgdorferi	2	o		
Flagellin Borrelia afzelii	2	o		
Flagellin Borrelia burgdorferi	2	o		
OspC Borrelia afzelii	36	+		
OspC Borrelia burgdorferi	42	+		
OspC Borrelia garinii	37	+		
OspC Borrelia spielmanni	120	+		
Anti-human-IgG	-1			
Anti-human-IgM	77	+		
Control	124	+		
Label	-1			

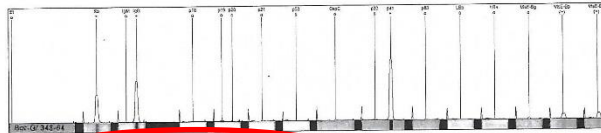
Test	Result
Borrelia EUROLINE RN-AT adv IgM	Positive

Intensity	Class	Explanation
0 - 15	o	Negative
16 - 25	(+)	Borderline
26 - 255	+	Positive

Signature: \_\_\_\_\_

## Dot IGM négatif

Patient-ID: 000214990606      Test: EUROLINE Borrelia IgG  
 Created on: 23/04/2019      Well: 5  
 Date of incubation: 23/04/2019



Antigen	Intensity	Class	o	(*)
VlsE Borrelia afzelii	18	(*)		
VlsE Borrelia burgdorferi	16	(*)		
VlsE Borrelia garinii	3	o		
VlsE Borrelia afzelii	2	o		
Lipid Borrelia burgdorferi	1	o		
p83	1	o		
Flagellin	187	+		
BmpA	2	o		
OspC	1	o		
BB_A34	1	o		
BB_K63	3	o		
BB_Q23	1	o		
BB_N38	3	o		
BB_P38	2	o		
Anti-human-IgG	120	+		
Anti-human-IgM	-1			
Control	65	+		
Label	-1			

Test	Result
EUROLINE Borrelia IgG	Negative

Intensity	Class	Explanation
0 - 15	o	Negative
16 - 25	(*)	Borderline
26 - 255	+	Positive

Signature: \_\_\_\_\_

## Interprétation des dots

- Indispensable car certaines bandes ne sont pas spécifiques (exemple flagellin p41)
- Le nombre et l'intensité des bandes reflètent des anticorps récents ou plus tardifs
- Pour les IgG, les bandes VlsE = critère de base
- Pour les IgM, OspC = critère de base

## Critères d'interprétation des dots IGG

Antigène	Synonyme	Sensibilité %	Spécificité %
VlsE B. afzelii	Variable major protein-like sequence, Expressed	65,5	98,6
VlsE B. burgdoferi		88,5	98,6
VlsE B. garinii		67,6	95,3
Lipid B. afzelii		25,1	100,0
Lipid B. burgdoferi		25,1	99,6
P83		53,7	95,3
P39	BmpA (borrelial membrane protein A)	61,3	98,6
OspC	Outer surface Protein C	48,7	95,7
P18,p19,p20,p21,p58	Antigènes recombinants	7,1 à 22,4	97,5 à 100,0



## Critères d'interprétation des dots IGM

Antigène	Sensibilité %	Spécificité %
VlsE B. burgdoferi	4,9	99,4
P39	15,9	99,0
OspC native B. afzelii	88,2	99,0
OspC native B. burgdoferi	77,1	99,2
OspC native B. garinii	84,1	96,8



# ANALYSE DU LCR ET PRODUCTION INTRATHÉCALE D'ANTICORPS

---

## Analyse du LCR et production intra-thécale d'anticorps

- Si forte suspicion de neuroborréliose, il est recommandé de faire une ponction lombaire
- Toujours prélever un échantillon de sérum en même temps que la PL
- Comparer les résultats sérum/LCR IgG et IgM pour faire la distinction entre diffusion passive des anticorps dans le LCR et production intra-thécale de ceux-ci
- La sensibilité de l'index de synthèse intrathécale d'anticorps est de 64 à 87 % pour la neuroborréliose précoce
- Dans la neuroborréliose évoluant depuis plus de 6 à 8 semaines, les patients ont tous une production intra-thécale d'anticorps
- L'index de synthèse intrathécale des anticorps ne permet pas de faire le diagnostic différentiel entre infection active, convalescence et infection passée
- Après un traitement efficace, les anticorps intra-thécaux peuvent rester positifs





# CULTURE ET EXAMEN DIRECT

---

## Culture et examen direct

- Culture

- Biopsies de peau : sensibilité entre 40 et 80 %
- Sang et LCR : sensibilité très basse (1,2 à 13 %)

- Examen direct

- Peu sensible car faible charge des bactéries dans les tissus et les liquides



**PCR**

---

## PCR

- Technique sensible en théorie mais dans le cas de la borréliose, les résultats sont très variables selon les études cliniques.
- La PCR peut être une aide au diagnostic en cas de manifestations cutanées et articulaires
- PCR su biopsies de peau (si doute sur le diagnostic d'EM) : sensibilité moyenne de 68% avec une spécificité de 100%
- PCR sur liquide articulaire ou biopsie synoviale : sensibilité correcte mais peu d'échantillons étudiés
- PCR sur sang, sérum et LCR : non recommandée



# ANALYSES IMMUNOLOGIQUES

---



## Les analyses de prolifération des cellules T (LTT BORRELIA)

- Cette analyse détecte la réponse des cellules T contre *B. burgdoferi* par stimulation des lymphocytes avec des antigènes de Borrelia
- Comparaison difficile des différentes techniques
- Ne montre pas directement l'activité de la maladie
- Ces analyses ne sont pas recommandées actuellement

## Les marqueurs immunologiques

- **CXCL13 (chemokine)**
- Le dosage de CXCL13 dans le LCR est un moyen diagnostique complémentaire en cas de neuroborréliose aigüe
- Ce marqueur n'est pas spécifique d'une infection avec *Borrelia burgdoferi*. Il peut augmenter aussi dans d'autres infections inflammatoires neurologiques.
- CXCL13 diminue vite après le traitement d'une neuroborréliose précoce
- CXCL13 n'est pas recommandé pour le diagnostic d'une neuroborréliose tardive
- CD57, C3a, C4a : pas suffisamment de données pour documenter leur utilité



# TRAITEMENT

---

## Traitement de la maladie de Lyme

- Basé sur les manifestations cliniques et non sur une sérologie positive sans symptomatologie !!!
- Aucune émergence de résistance aux antibiotiques n'a été rapportée à ce jour

## Érythème migrant

Molécules	Posologie adulte	Posologie pédiatrique	Durée du traitement
1 <sup>er</sup> choix : Doxycycline	100 mg 2x/j	4 mg/kg/j en 2 prises (max. 100 mg/prise)	10 jours
2 <sup>ème</sup> choix : Amoxicilline	500 mg 3x/j	50 mg/kg/j en 3 prises (max. 500 mg/prise)	14 jours
3 <sup>ème</sup> choix : Cefuroxime-axetil	500 mg 2x/j	30 mg/kg/j en 2 prises (max. 500 mg/prise)	14 jours
4 <sup>ème</sup> choix : Macrolides	Azithromycine 1g le premier jour puis 500 mg/k pendant 4 jours ou 500 mg/j pendant 7 jours	20 mg/kg en une prise le premier jour puis 10 mg/kg/j en une prise pendant 4 jours	5 à 7 jours
	Clarithromycine 500 mg 2x/j	15 mg/kg/j en 2 prises	14 jours

## Neuroborréliose aiguë

- Efficacité similaire doxycycline et ceftriaxone (études scandinaves)
- Ceftriaxone préconisée en premier choix si atteintes sévères

Molécules	Posologie adulte	Posologie pédiatrique	Durée du traitement
Doxycycline	100 mg 2x/j	4-8 mg/kg/j en 2 prises (max. 100 mg/prise)	14 jours
Ceftriaxone	2g 1x/j	100 mg/kg/j en 1 prise (max. 2g)	14 jours

## Neuroborréliose tardive

Molécule	Posologie adulte	Posologie pédiatrique	Durée du traitement
Ceftriaxone	2g 1x/j	100 mg/kg/j en 1 prise (max. 2g)	4 semaines

## Atteinte articulaire

Molécules	Posologie adulte	Posologie pédiatrique	Durée du traitement
Doxycycline	100 mg 2x/j	4 mg/kg/j en 2 prises (max. 100 mg/prise)	28 jours
Amoxicilline	500 mg 3x/j	50 mg/kg/j en 3 prises (max. 500 mg/prise)	28 jours
Ceftriaxone	2g 1x/j	100 mg/kg/j en 1 prise (max. 2g)	14 à 28 jours



## Cardite

Molécules	Posologie adulte	Posologie pédiatrique	Durée du traitement
Doxycycline	100 mg 2x/j	4 mg/kg/j en 2 prises (max. 100 mg/prise)	21 jours
Ceftriaxone	2g 1x/j	100 mg/kg/j en 1 prise (max. 2g)	14 jours

## ACA (et polyneuropathie périphérique associée)

Molécules	Posologie adulte	Posologie pédiatrique	Durée du traitement
Doxycycline	100 mg 2x/j	4 mg/kg/j en 2 prises (max. 100 mg/prise)	21 à 28 jours
Ceftriaxone	2g 1x/j	100 mg/kg/j en 1 prise (max. 2g)	14 jours

## **PTLDS**

- Pas d'antibiothérapie
- Traitement symptomatique
- Hygiène de vie.....



## CONCLUSIONS

---

## Quoi de neuf en 2019 ?

- Stratégie en 2 étapes toujours recommandée
- Le laboratoire doit utiliser les réactifs adaptés à l'épidémiologie
- Les techniques de screening et de confirmation sont de plus en plus sensibles mais attention à la spécificité des tests EIA
- Les techniques de screening ne suffisent pas car faux positifs
- Les signes cliniques restent les plus importants
- Le détail des antigènes est intéressant (repris sur les protocoles du laboratoire depuis quelques mois à la demande de certains prescripteurs)
- L'interprétation des résultats doit être faite par le laboratoire pour aider le clinicien
- Multiplier les demandes de sérologie Borrelia n'est pas nécessaire selon les données actuelles
- Pas d'augmentation du nombre de maladies de Lyme

## Références

- i. Rapport BAPCOC 2016 (Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee)
- ii. Fiche informative BORRELIOSE DE LYME – juin 2018 – Sciensano
- iii. Deutsche Borreliose-Gesellschaft e.V.
- iv. Documentation Biognost Diagnostics – Euroimmun

## Conflit d'intérêts

- Je déclare qu'il n'y a pas de conflit d'intérêts

## Des questions ???





**Merci pour votre attention**

---