

Annales du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale

Bactériologie

17BAC1

Décembre 2017

Sérologie de la borréliose de Lyme

Juillet 2019

Elisabeth FRANCOIS-BURG (Ansm)
Benoît JAULHAC (Strasbourg)
Chantal ROURE-SOBAS (Lyon)

Expédition : 13 décembre 2017

Clôture : 15 janvier 2018

Edition des comptes-rendus individuels : 21 janvier 2019

Paramètres contrôlés :

Sérologie de la borréliose de Lyme

Nombre de laboratoires concernés* : 283

Nombre de laboratoires participants** : 275

* Laboratoires ayant déclaré à l'Ansm pratiquer l'examen concerné par l'envoi

** Laboratoires ayant saisi leurs résultats sur internet avant la date de clôture de l'opération

Résumé de l'opération

Cette opération de contrôle comportait deux échantillons lyophilisés (L1 et L2), chacun accompagné d'un cas clinique, destinés au sérodiagnostic de la borréliose de Lyme.

A l'exception de l'érythème migrant typique, le polymorphisme clinique de la borréliose de Lyme implique un recours à la sérologie afin de confirmer ou d'infirmer l'hypothèse diagnostique. Par conséquent, les limites voire les « pièges » de cette sérologie doivent être connus des biologistes qui interprètent les résultats et peuvent être amenés à en discuter avec le prescripteur ou le patient.

L'objectif de ce contrôle était de vérifier la qualité des résultats des examens réalisés par les laboratoires participants, d'en tirer des conclusions sur les performances des DMDIV au regard des échantillons transmis aux laboratoires et d'analyser l'interprétation des résultats sérologiques en fonction du contexte clinique proposé.

En ce qui concerne la sérologie de 1^{ère} intention, les performances des réactifs utilisés dans les laboratoires sur les deux échantillons proposés sont très satisfaisantes aussi bien en IgG qu'en IgM.

Sérologie de la borréliose de Lyme

Définition des échantillons

Dans le cadre du CNQ, 283 laboratoires ayant déclaré réaliser la sérologie de la borréliose de Lyme (bL) ont reçu deux échantillons liquides différents (L1 et L2), chacun accompagné d'un cas clinique.

En fonction des réactifs utilisés dans le laboratoire, il était demandé de reporter le résultat (positif, négatif ou douteux) de la sérologie EIA (IgG et IgM ou Ig totales) et, le cas échéant, du western-blot IgG et/ou IgM ; sachant que selon la nomenclature des actes de biologie médicale, le diagnostic sérologique de la bL se fait en deux temps : test EIA de 1^{ère} intention, suivi, en cas de résultat positif ou douteux, d'une confirmation par immuno-empreinte.

Par ailleurs, les laboratoires participants devaient répondre à un questionnaire concernant l'interprétation clinico-biologique des données correspondant à chaque cas.

L'échantillon L1 a été préparé à partir d'un pool de deux poches de sérum négatives en IgG et en IgM, tandis que l'échantillon L2 a été préparé à partir d'un pool de deux poches positives en IgG et en IgM. Préalablement à l'envoi, l'analyse de 1^{ère} intention par EIA IgG et IgM sur ces quatre poches a été réalisée de façon concordante avec deux réactifs (Vidas Biomérieux et Platelia Bio-Rad) et confirmée par le CNR Borrelia (western-blot maison).

En conclusion, les échantillons lyophilisés L1 et L2 ont été définis, avant l'envoi, de la façon suivante :

Echantillon	Dépistage		Confirmation *	
	IgG	IgM	IgG	IgM
L1	négatif	négatif	-	-
L2	positif	positif	positif	positif

*: western-blot maison (CNR *Borrelia*)

Les renseignements cliniques associés aux échantillons sont rapportés dans le tableau ci-dessous :

Echantillon L1	Durant l'été, un patient de 50 ans, randonneur du weekend, constate un matin une plaque rouge sur la face interne de son genou droit. Il ne consulte son médecin traitant que deux semaines plus tard et constate avec son médecin que la plaque a augmenté de taille et atteint maintenant 20 cm de diamètre. Il ne présente par ailleurs aucun autre signe clinique.
Echantillon L2	Un patient de 40 ans consulte son médecin traitant l'automne dernier. Il se plaint depuis 1 mois de céphalées résistantes aux antalgiques habituels et associées à des douleurs en ceinture, à type de fourmillements et de brûlures, localisées au niveau thoracique gauche et dans le membre supérieur adjacent. Ces douleurs sont plus intenses pendant la nuit et l'empêchent régulièrement de dormir. Il n'a pas de fièvre, ni de nausées.

Résultats des participants

Suite à un questionnaire réalisé en 2017, 283 laboratoires de biologie médicale (LBM) étaient inscrits pour la sérologie de 1^{ère} intention de la borréliose de Lyme (LBM ayant déclaré réaliser cet examen biologique). Sur ces 283 LBM, 8 (2,8%) n'ont pas répondu et sur les 275 LBM (97,2%) ayant répondu, 6 (2,1%) ont déclaré ne plus réaliser cet examen.

La répartition par région des 269 LBM ayant rendu des résultats est détaillée dans le tableau I et la figure 1.

tableau I - répartition par région des LBM ayant rendu des résultats

Région	Nb LBM répondants
Auvergne-Rhône-Alpes	37
Bourgogne-Franche-Comté	20
Bretagne	17
Centre-Val de Loire	14
Corse	1
Grand-Est	37
Guyane	0
Hauts-de-France	20
Ile-de-France	33
La Réunion	1
Normandie	16
Nouvelle-Aquitaine	32
Occitanie	18
Pays-de-la-Loire	12
Provence-Alpes-Côte d'Azur	11
Total général	269

figure 1 - répartition par région des LBM ayant rendu des résultats



1 - Echantillon L1

Les résultats obtenus par les laboratoires participants à la sérologie de 1^{ère} intention IgG, IgM ou Ig totales en fonction du réactif utilisé sont rapportés dans les tableaux II à IV tandis que les réponses au questionnaire sont détaillées dans le tableau V. Les réponses attendues apparaissent en gras.

tableau II – échantillon L1 / dépistage IgG : conclusion des participants en fonction du réactif utilisé

Réactifs IgG	Négatif	Positif	Absence conclusion	Total
Anti-Borrelia IgG ALEGRIA ORGENTEC	13			13
Borrelia afzelii + VlsE IgG Europe INGEN (VIROTECH)	1			1
Borrelia IgG ELISA medac THERADIAG	1			1
Chorus Borrelia IgG DIESSE	1			1
ELISA anti-Borrelia Plus VlsE IgG BIO-ADVANCE (Euroimmun)	6		1	7
Enzygnost Lyme link VlsE / IgG SIEMENS	12			12
IFI Europlus Borrelia mosaïque IgG BIO-ADVANCE (Euroimmun)	1			1
Liaison Borrelia IgG DIASORIN	63	2*		65
Lyme Sign duo IgG+IgM VedaLab	2			2
RecomWell Borrelia IgG DIASORIN (Mikrogen)	3			3
Vidas Lyme IgG BIOMERIEUX	155	2*		157
Total	258	4	1	263

* : inversion probable des résultats du dépistage IgG entre L1 (sérum négatif) et L2 (sérum positif) sur le formulaire de saisie des résultats

tableau III – échantillon L1 / dépistage IgM : conclusion des participants en fonction du réactif utilisé

Réactifs IgM	Négatif	Positif	Douteux	Absence conclusion	Total
Anti-Borrelia IgM ALEGRIA ORGENTEC	12				12
Borrelia afzelii IgM INGEN (VIROTECH)	1				1
Borrelia IgM ELISA medac THERADIAG	1				1
Chorus Borrelia IgM DIESSE	1				1
ELISA anti-Borrelia IgM BIO-ADVANCE (Euroimmun)	6			1	7
Enzygnost Borreliosis / IgM SIEMENS	12				12
IFI Borrelia mosaïque IgM BIO-ADVANCE (Euroimmun)	1				1
Liaison Borrelia IgM II DIASORIN	46	1*	1*		48
Liaison Borrelia IgM quant DIASORIN	14				14
Lyme Sign duo IgG+IgM VedaLab	1	1			2
Platelia Lyme IgM BIORAD	1				1
RecomWell Borrelia IgM DIASORIN (Mikrogen)	2				2
Vidas Lyme IgM BIOMERIEUX	153	2*			155
Réactif non précisé	2				2
Total	253	4	1	1	259

* : inversion probable des résultats du dépistage IgM entre L1 (sérum négatif) et L2 (sérum positif) sur le formulaire de saisie des résultats

tableau IV – échantillon L1 / dépistage Ig totales : conclusion des participants en fonction du réactif utilisé

Réactif Ig totales	Douteux	Positif	Total
Lymetop BIOSYNEX		2	2
Réactif non précisé	1	1	2
Total	1	3	4

tableau V – échantillon L1 : réponses des participants et réponses attendues au questionnaire

Cas clinique : Durant l'été, un patient de 50 ans, randonneur du weekend, constate un matin une plaque rouge sur la face interne de son genou droit. Il ne consulte son médecin traitant que deux semaines plus tard et constate avec son médecin que la plaque a augmenté de taille et atteint maintenant 20 cm de diamètre. Il ne présente par ailleurs aucun autre signe clinique.	
Devant ce contexte clinique, la sérologie de la borréliose de Lyme prescrite par le médecin a-t-elle un intérêt ?	
Réponse des participants (n=269)	Réponse attendue
Non 80.3% , Oui 17.8%, (-) 1.9%	Non
En fonction du contexte clinique, le résultat du dépistage sérologique obtenu est-il compatible ou incompatible avec le diagnostic de borréliose de Lyme ?	
Réponse des participants	Réponse attendue
Compatible 81% , incompatible 16%, (-) 3%	Compatible
En fonction du contexte clinique et du résultat sérologique obtenu, conseillerez-vous un traitement antibiotique pour ce patient ?	
Réponse des participants	Réponse attendue
Oui 86,2% , Non 11,9%, (-) 1,9%	Oui
Si un traitement antibiotique est instauré, conseillerez-vous un contrôle sérologique un mois après la fin du traitement ?	
Réponse des participants	Réponse attendue
Non 88,1% , Oui 8,6%, (-) 3,3%	Non
Sur cet échantillon, les examens complémentaires suivants sont-ils utiles ou inutiles ?	
Réponse des participants	Réponse attendue
Recherche IgM spécifiques : Inutile 83,3% , utile 8,2%, (-) 8,6%	Inutile
WB IgG : Inutile 94,1% , utile 3,3%, (-) 2,6%	Inutile
WB IgM : Inutile 91,8% , utile 5,9%, (-) 2,2%	Inutile

(-) non répondu

2 - Echantillon L2

Les résultats obtenus par les laboratoires participants en dépistage IgG, IgM ou Ig totales en fonction du réactif utilisé sont rapportés dans les tableaux VI à VIII, tandis que les réponses au questionnaire sont détaillées dans le tableau IX.

Les participants qui ont estimé qu'un Western blot IgG et/ou IgM était utile sur cet échantillon et qui réalisent cet examen de confirmation dans leur laboratoire ont rapporté leurs conclusions. Celles-ci figurent dans les tableaux X (IgG) et XI (IgM). Les réponses attendues apparaissent en gras.

tableau VI – échantillon L2 / dépistage IgG : conclusion des participants en fonction du réactif utilisé

Réactif IgG	Douteux	Négatif	Positif	Absence conclusion	Total
Anti-Borrelia IgG ALEGRIA ORGENTEC			12	1	13
Borrelia afzelii + VlsE IgG Europe INGEN (VIROTECH)			1		1
Borrelia IgG ELISA medac THERADIAG			1		1
Chorus Borrelia IgG DIESSE			1		1
ELISA anti-Borrelia Plus VlsE IgG BIO-ADVANCE (Euroimmun)			6	1	7
Enzygnost Lyme link VlsE / IgG SIEMENS			12		12
IFI Borrelia mosaïque IgG BIO-ADVANCE (Euroimmun)			1		1
Liaison Borrelia IgG DIASORIN		2*	64		66
Lyme Sign duo IgG+IgM VedaLab	1		1		2
RecomWell Borrelia IgG DIASORIN (Mikrogen)			3		3
Vidas Lyme IgG BIOMERIEUX		2*	153		155
Total général	1	4	255	2	262

* : inversion probable des résultats du dépistage IgG entre L1 (sérum négatif) et L2 (sérum positif) sur le formulaire de saisie des résultats

tableau VII – échantillon L2 / dépistage IgM : conclusion des participants en fonction du réactif utilisé

Réactif IgM	Douteux	Négatif	Positif	Absence conclusion	Total
Anti-Borrelia IgM ALEGRIA ORGENTEC	1		10	1	12
Borrelia afzelii IgM INGEN (VIROTECH)			1		1
Borrelia IgM ELISA medac THERADIAG			1		1
Chorus Borrelia IgM DIESSE			1		1
ELISA anti-Borrelia IgM BIO-ADVANCE (Euroimmun)			6	1	7
Enzygnost Borreliosis / IgM SIEMENS		2	10		12
IFI Borrelia mosaïque IgM BIO-ADVANCE (Euroimmun)			1		1
Liaison Borrelia IgM II DIASORIN - RLDC	12	3 (2*)	32		47
Liaison Borrelia IgM quant DIASORIN - RLDB	3		13		16
Lyme Sign duo IgG+IgM VedaLab - RLSA	1		1		2
RecomWell Borrelia IgM DIASORIN (Mikrogen) - RLDE			2		2
Vidas Lyme IgM BIOMERIEUX - RLBB		2*	151		153
Réactif non précisé			3		3
Total	17	7	232	2	258

* : inversion probable des résultats du dépistage IgM entre L1 (sérum négatif) et L2 (sérum positif) sur le formulaire de saisie des résultats

tableau VIII – échantillon L2 / dépistage Ig totales : conclusion des participants en fonction du réactif utilisé

Réactif Ig totales	Négatif	Positif	Total
Lymetop BIOSYNEX	1	1	2
Réactif non précisé		2	2
Total	1	3	4

tableau IX – échantillon L2 : réponses des participants et réponses attendues au questionnaire

Cas clinique : Un patient de 40 ans consulte son médecin traitant l'automne dernier. Il se plaint depuis 1 mois de céphalées résistantes aux antalgiques habituels et associées à des douleurs en ceinture, à type de fourmillements et de brûlures, localisées au niveau thoracique gauche et dans le membre supérieur adjacent. Ces douleurs sont plus intenses pendant la nuit et l'empêchent régulièrement de dormir. Il n'a pas de fièvre, ni de nausées.	
Devant ce contexte clinique, la sérologie de la borréliose de Lyme prescrite par le médecin a-t-elle un intérêt ?	
Réponse des participants (n=268)	Réponse attendue
Oui 96,6% , Non 1,9%, (-) 1,5%	Oui
En fonction du contexte clinique, le résultat du dépistage sérologique obtenu est-il compatible ou incompatible avec le diagnostic de borréliose de Lyme ?	
Réponse des participants	Réponse attendue
Compatible 95,9% , incompatible 2,2%, (-) 1,9%	Compatible
En fonction du contexte clinique et du résultat sérologique obtenu, conseillerez-vous un traitement antibiotique pour ce patient ?	
Réponse des participants	Réponse attendue
Oui 89,2% , Non 7,8%, (-) 3%	Oui
Si un traitement antibiotique est instauré, conseillerez-vous un contrôle sérologique un mois après la fin du traitement ?	
Réponse des participants	Réponse attendue
Non 82,8% , Oui 12,7%, (-) 4,5%	Non
Sur cet échantillon, les examens complémentaires suivants sont-ils utiles ou inutiles ?	
Réponse des participants	Réponse attendue
Recherche IgM spécifiques : Utile 41,8%, inutile 38,4%, (-) 19,8% WB IgG : Utile 93,7% , inutile 3,4%, (-) 3% WB IgM : Inutile 17,5%, utile 78,4%, (-) 4,1%	. Utile Inutile : WB IgG+ suffit

(-) non répondu

tableau X – échantillon L2 / Confirmation IgG : conclusion des participants en fonction du réactif utilisé

Réactif IgG	Douteux	Négatif	Positif	Total
Borrelia Europe LINE plus TpN17 IgG INGEN (VIROTECH)			3	3
Borrelia LINE IgG Dot Blot INGEN (VIROTECH)			1	1
Euroline-RN-AT anti Borrelia IgG BIO-ADVANCE (Euroimmun)			15	15
Euroline-WB anti Borrelia IgG BIO-ADVANCE (Euroimmun)			34	34
LYMECHECK Optima IgG et IgM BIOSYNEX	2	1	22	25
RecomLine Borrelia IgG DIASORIN (Mikrogen)			7	7
ViraStripe Borrelia Dot blot IgG SERVIBIO (Viramed)			3	3
Réactif non précisé			1	1
Total	2	1	86	89

tableau XI – échantillon L2 / Confirmation IgM : conclusion des participants en fonction du réactif utilisé

Réactif IgM	Douteux	Négatif	Positif	Total
Borrelia Europe LINE plus TpN17 IgM INGEN (VIROTECH)			2	2
Borrelia LINE IgM Dot Blot INGEN (VIROTECH)			1	1
Euroline-RN-AT anti Borrelia IgM BIO-ADVANCE (Euroimmun)			13	13
Euroline-WB anti Borrelia IgM BIO-ADVANCE (Euroimmun)	2	3	27	32
LYMECHECK Optima IgG et IgM BIOSYNEX		6	18	24
RecomLine Borrelia IgM DIASORIN (Mikrogen)		1	3	4
ViraStripe Borrelia Dot blot IgM SERVIBIO (Viramed)			3	3
Total	2	10	67	79

Le tableau XXII résume les conclusions données par les laboratoires sur les deux échantillons L1 (négatif) et L2 (positif)

tableau XII : conclusions des participants sur les échantillons L1 et L2

	EIA									WB							
	IgG				IgM				Ig Totales			IgG			IgM		
	N	P	D	NP	N	P	D	NP	N	D	P	N	P	D	N	P	D
L1	258	4*		1	253	4(3*)	1*	1		1	3	8			7		1
L2	4*	255	1	2	7 (4*)	232	17	2	1		3	1	86	2	10	67	2

*Inversion probable

	réponse attendue
	réponse acceptable

N : Négatif ; P : Positif ; D : douteux ; NP : Conclusion non précisée

Commentaires

La borréliose de Lyme est l'anthropozoonose la plus fréquente de l'hémisphère Nord. Transmise par piqûre de tique du genre *Ixodes* avec un pic de fréquence de mars à novembre, elle est due à des spirochètes du genre *Borrelia*. Les espèces pathogènes responsables de la BI sont regroupées dans le complexe *Borrelia burgdorferi* sensu lato qui comprend au moins 19 espèces. En Europe, les 3 espèces pathogènes les plus fréquentes sont *Borrelia burgdorferi* sensu stricto, *B. garinii* et *B. afzelii*.

Suite à une piqûre de tique infectante, 95% des sujets faisant une séroconversion ne développent pas de signes cliniques. Seuls 5% développent une infection active qui peut évoluer schématiquement en 3 phases. La phase précoce localisée correspond à l'apparition, entre 3 et 30 jours après la piqûre, d'un érythème migrant (EM) qui débute par une macule érythémateuse centrée sur la piqûre. La lésion indolore caractéristique (> 5 cm de diamètre) s'étend de façon annulaire et centrifuge jusqu'à atteindre plusieurs dizaines de centimètres de diamètre en quelques semaines à quelques mois. Cette première manifestation clinique disparaît ensuite spontanément en quelques mois.

En l'absence de traitement antibiotique, la phase précoce disséminée survient en Europe dans environ 15% des cas. Les principales manifestations cliniques sont neurologiques (méningoradiculites, paralysie faciale, syndrome méningé,...) ou articulaires (mono ou oligo-arthrite touchant les grosses articulations). Les atteintes cutanées (lymphocytome borrélien), cardiaques ou ophtalmologiques sont plus rares. Enfin, la phase tardive de la maladie peut survenir plusieurs mois (> 6 mois) ou années après le début de l'infection non traitée. Les atteintes sont de type neurologique (encéphalomyélite, polyneuropathies..) ou articulaire (arthrite récidivante, chronique) ou cutanée (acrodermatite chronique atrophique).

1 - Echantillon L1 : IgG négatif / IgM négatif

Le dépistage sérologique n'a pas posé de problème aux participants pour cet échantillon, correctement dépisté comme négatif en IgG et en IgM par respectivement 98,1% et 97,7% des LBM (tableaux II et III).

On observe 100% de bonnes réponses en EIA IgG et 99,6% en EIA IgM si on ne tient pas compte des inversions probables de résultats rendus entre les échantillons L1, L2 pour 4 laboratoires et de l'absence de conclusion pour un laboratoire qui n'a pas donné de réponse avec des signaux en faveur de la conclusion attendue.

Lors de l'opération, le réactif de détection des Ig totales Lymetop BIOSYNEX (ALL DIAG) (tableau IV) a été utilisé par 2 (4) laboratoires avec 3 faux positifs et un douteux sur l'échantillon L1. Ils étaient 24 utilisateurs lors de la précédente opération de contrôle. Le contrôle du marché des notices des réactifs de sérologie réalisé par l'ANSM (https://ansm.sante.fr/content/download/154569/2028917/version/1/file/Rapport_Contrôle-Marche-Lyme_Sept-2018_2019-01-07.pdf) a mis en évidence des défaillances concernant la notice de ce produit. Il est à noter que ce réactif n'est plus commercialisé en France depuis janvier 2018.

Le contexte clinique décrit un érythème migrant (EM) débutant. A ce stade, la sérologie est classiquement négative dans 50% des cas en moyenne en Europe, même avec les méthodes les plus sensibles. Par conséquent, elle n'a aucun intérêt diagnostique. Le diagnostic de cette forme est clinique et épidémiologique.

On note que 17,8% des participants ignorent que la sérologie n'a pas d'indication dans l'EM. De plus, 16 % des participants estiment qu'un dépistage sérologique négatif dans un contexte évocateur d'un EM est incompatible avec une borréliose de Lyme et 12% des laboratoires ne conseilleraient pas un traitement antibiotique pour ce patient. Or, même si le dépistage sérologique (qui n'aurait pas dû être prescrit) est négatif, il est impératif qu'un traitement antibiotique, dont le but principal est de prévenir l'apparition de formes disséminées, soit instauré.

En résumé, la simple observation d'un EM typique justifie un traitement antibiotique sans autre investigation complémentaire. En cas d'EM atypique, un avis dermatologique sera demandé.

Par ailleurs, un contrôle sérologique est sans intérêt pour le suivi des patients traités. La surveillance post-thérapeutique est uniquement clinique.

Enfin, en ce qui concerne la sérologie, le Western-blot IgG ou IgM est lui aussi inutile car il n'est globalement pas plus sensible que l'EIA. C'est pourquoi, la NABM ne prévoit sa prise en charge qu'après un dépistage positif ou douteux.

Lors de la précédente opération, réalisée en 2014, un questionnaire similaire sur un cas clinique d'un érythème migrant avait été proposé aux laboratoires. Le comparatif des réponses est présenté dans le tableau XIV et illustré par la figure 2. Les réponses attendues apparaissent en gras.

tableau XIV : comparatif des réponses au questionnaire en 2014 et en 2017 (Echantillon L1 : IgG négatif, IgM négatif)

	Année	Non	Oui	Non Réponse
	Intérêt de la prescription sérologique ?*	2017	80,3%	17,8%
	2014	70,8%	29%	0,2%
	Année	Incompatible	Compatible	Non Réponse
	2017	16%	81%	3%
Résultat compatible avec le diagnostic ?**	2014	19,4%	77,8%	2,8%
	Année	Non	Oui	Non Réponse
	2017	11,9%	86,2%	1,9%
Traitement antibiotique conseillé ?***	2014	21%	77,4%	1,6%
	Année	Non	Oui	Non Réponse
	2017	88,1%	8,6%	3,3%
Contrôle sérologique post traitement utile ?****	2014	73,8%	18,6%	7,6%

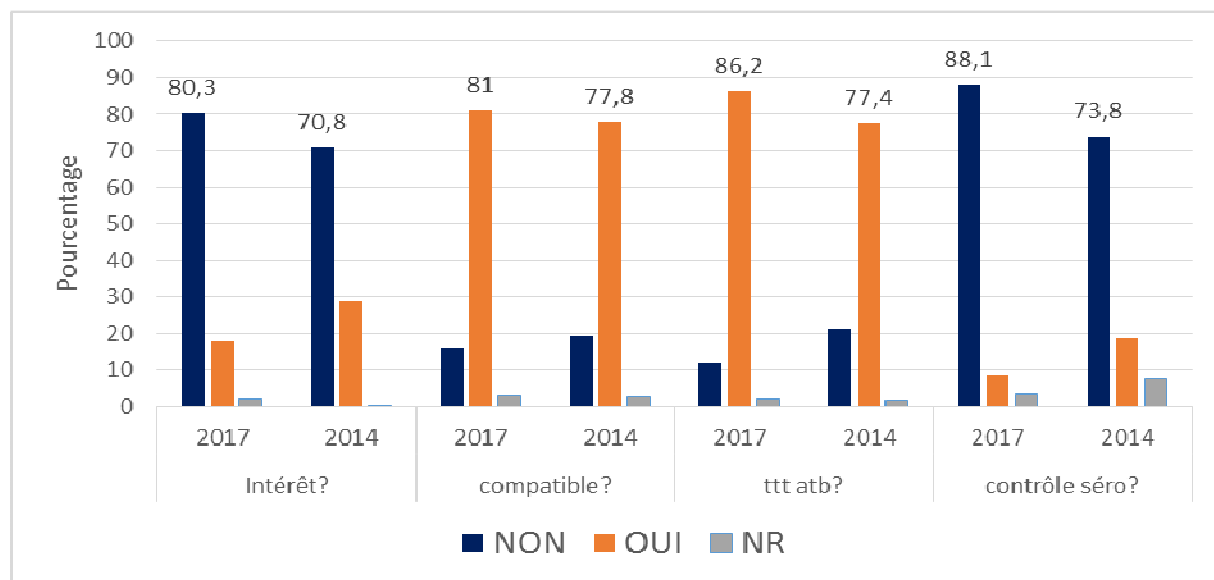
* Devant ce contexte clinique, la sérologie de la borréliose de Lyme prescrite par le médecin a-t-elle un intérêt ?

** En fonction du contexte clinique, le résultat de la sérologie EIA obtenu est-il compatible ou incompatible avec le diagnostic de borréliose de Lyme ?

*** En fonction du contexte clinique et du résultat sérologique obtenu, conseillerez-vous un traitement antibiotique pour ce patient ?

**** Si un traitement antibiotique est instauré, conseillerez-vous un contrôle sérologique un mois après la fin du traitement ?

figure 2 : comparatif des réponses au questionnaire en 2014 et en 2017 (les nombres correspondent aux % de bonnes réponses)



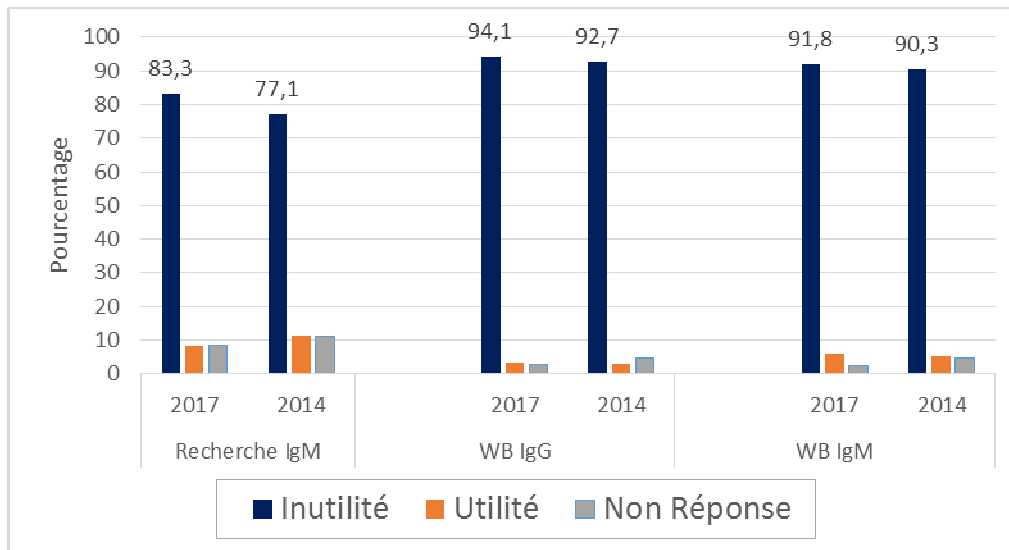
On constate une différence significative entre les 2 enquêtes pour les trois questions concernant l'intérêt de la prescription, le conseil d'un traitement antibiotique et le contrôle sérologique un mois après la fin du traitement. La différence n'est pas significative pour la question sur la compatibilité du résultat sérologique avec le diagnostic clinique

Quant à la question concernant l'utilité ou l'inutilité de certains examens complémentaires sur cet échantillon (IgG et IgM négatifs), les réponses obtenues en 2014 et 2017 sont présentées dans le tableau XV et illustrées par la figure 3. Les résultats montrent une légère amélioration au niveau des réponses attendues sans différence significative.

tableau XV : comparatif des réponses au questionnaire 2014 et 2017 (suite) - (Echantillon L1 : IgG négatif, IgM négatif)

Sur cet échantillon, les examens complémentaires suivants sont-ils utiles ou inutiles ?	Année	Inutile	Utile	Non réponse
	Recherche IgM spécifiques	2017	83,3%	8,2%
2014		77,1%	11,3%	11,3%
WB IgG	Année	Inutile	Utile	Non réponse
	2017	94,1%	3,3%	2,6%
	2014	92,7%	2,8%	4,5%
WB IgM	Année	Inutile	Utile	Non réponse
	2017	91,8%	5,9%	2,2%
	2014	90,3%	5,2%	4,5%

figure 3 : comparatif des réponses au questionnaire 2014 et 2017 : suite (les nombres correspondent aux % de bonnes réponses)



2 - Echantillon L2 : IgG positif / IgM positif

Le contexte est celui d'une neuroborréliose de Lyme. Il s'agissait d'une méningoradiculite, principale forme clinique de neuroborréliose précoce chez l'adulte.

Le diagnostic de neuroborréliose aiguë précoce doit être évoqué devant un tableau périphérique ou central d'évolution rapide et d'origine indéterminée. Dans ce contexte et en raison de la prévalence des anticorps anti *B.burgdorferi* sensu lato dans la population générale, le diagnostic repose rarement uniquement sur une sérologie (+) isolée dans le sang. Une ponction lombaire concomitante aurait permis de mettre en évidence une méningite lymphocytaire et une hyperprotéinorachie, arguments en faveur du diagnostic. La recherche d'anticorps dans le LCR et la recherche d'une synthèse intrathécale d'anticorps spécifiques anti *B.burgdorferi* permettent de confirmer sans ambiguïté le diagnostic. Même si ce n'est pas le cas ici, il est important de noter que la recherche d'anticorps dans le sang peut parfois être prise en défaut au début des formes neurologiques très précoces.

L'échantillon L2 était positif en IgG et en IgM comme le montre l'analyse des index rapportés par les participants pour les trois réactifs les plus utilisés : le test Vidas IgG présentait un index moyen égal à 13 (écart-type = 1,0) nettement supérieur au seuil de 0,2 de ce coffret et pour les réactifs Liaison *Borrelia* IgG et Alegria anti-*Borrelia* IgG on observait des index moyens respectifs de 90 et de 60 pour des seuils respectifs égaux à 15 et 25.

En ce qui concerne la sérologie de 1^{ère} intention par EIA IgG, si on ne tient pas compte de l'inversion probable lors de la saisie des résultats du dépistage IgG entre l'échantillon L1 (IgG négatif) et L2 (IgG positif) pour 4 LBM et des deux LBM qui n'ont pas conclu, alors que leurs résultats étaient en faveur d'une conclusion positive (tableau VI), on observe 100% de résultats positifs pour l'ensemble des réactifs.

Pour l'EIA IgM, on observe 98,8 % de résultats acceptables (positif ou douteux) pour l'ensemble des réactifs. Si on ne tient pas compte de l'inversion probable lors de la saisie des résultats du dépistage IgM entre l'échantillon L1 (IgM négatif) et L2 (IgM positif) pour 4 LBM et des deux LBM qui n'ont pas donné de conclusion alors que leurs résultats étaient en faveur d'une interprétation positive, on observe deux faux négatifs parmi les participants : un avec le réactif Enzygnost Borreliosis/IgM Siemens et un avec le réactif Liaison *Borrelia* IgM II Diasorin (tableau VII).

En ce qui concerne le réactif Ig totales Lymetop Biosynex, on note un faux négatif.

Un peu plus d'un tiers des participants (90 laboratoires) ont réalisé au moins un test d'immuno-empreinte IgG et/ou IgM. Parmi ces 90 laboratoires, 78 ont réalisé les deux tests d'immuno-empreinte (IgG et IgM), 11 n'ont réalisé que le test IgG et un laboratoire n'a réalisé que le test IgM.

Après la réalisation du test de confirmation immuno-empreinte (western-blot) IgG, 98,9 % des laboratoires (88/89) rapportent des résultats positifs ou douteux, un laboratoire a rapporté un résultat négatif. Pour ce laboratoire, les résultats des deux tests EIA IgG et IgM étaient positifs.

Après la réalisation du test de confirmation IgM, 87,3% des résultats étaient positifs ou douteux, dix laboratoires ont donné une conclusion négative. Ces dix réponses négatives concernaient trois réactifs d'immuno-empreinte différents : LYMECHECK Optima IgG et IgM BIOSYNEX (6) ; Euroline-WB anti Borrelia IgM BIO-ADVANCE (Euroimmun) (3) ; RecomLine Borrelia IgM DIASORIN (Mikrogen) (1). A noter que pour ces dix laboratoires, les résultats étaient positifs pour les tests EIA IgG et IgM (un a trouvé douteux sur un EIA IgM). Par ailleurs, après la réalisation d'un test d'immuno-empreinte IgG, sur ces dix laboratoires, 8 ont conclu positivement, un a conclu à un résultat douteux et un a conclu à un résultat négatif (Labo 1 du tableau XVI). Au final, un laboratoire a donné deux résultats négatifs sur les deux immunoempreintes (IgG et IgM) en utilisant le réactif LYMECHECK Optima IgG et IgM BIOSYNEX.

Au final, on demandait aux laboratoires qui ont effectué un western-blot, de conclure en fonction des résultats obtenus. Sur les 90 laboratoires, 86 (95,6%) ont conclu que les résultats étaient en faveur d'une infection. Deux ont conclu que les résultats n'étaient pas en faveur d'une infection, un interprète ses résultats en faveur d'une réaction croisée et un ne donne pas de réponse.

Les résultats et interprétations des laboratoires ayant conclu de manière erronée sont précisés dans le tableau XVI.

Un laboratoire (Labo 1), avec des résultats négatifs pour les deux western-blots, n'a pas fourni de conclusion, ses deux résultats EIA (IgG et IgM) étant par ailleurs positifs.

Un laboratoire (Labo 2) conclut que ses résultats ne sont pas en faveur d'une infection.

Un laboratoire (Labo 3) conclut que ses résultats ne sont pas en faveur d'une infection mais en faveur d'une réaction croisée en sérologie de première intention.

Un laboratoire (Labo 4) conclut que ses résultats sont en faveur d'une réaction croisée en sérologie de première intention.

tableau XVI : résultats des laboratoires ayant conclu de manière erronée ou n'ayant pas conclu (Echantillon L2 : IgG positif, IgM positif)

		ELISA		Western blot		
Laboratoire	Réponse	IgG	IgM	IgG	IgM	Commentaire éventuel du LBM
Labo 1	Absence	Pos	Pos	Neg	Neg	/
Labo 2	N*	Pos	Pos	Pos	Pos	/
Labo 3	N*+C**	Pos	Pos	Pos	Neg	***
Labo 4	C**	Pos	Dou	Pos	Neg	Les IgG sont un marqueur d'exposition

*N : les résultats ne sont pas en faveur d'une infection

**C : les résultats sont en faveur d'une réaction croisée en sérologie de 1^{ère} intention

***WESTERN-BLOT IgM : une seule bande p25 OspC + / WB IgG : VisE + p83 + p31 OspA + p30 + p25 OspC douteux p21 douteux p19 douteux p17+.

Il apparaît que l'interprétation finale des résultats EIA/WB n'est pas aisée pour quelques laboratoires.

Par ailleurs, des échantillons ont été adressés aux fabricants des trois réactifs à l'origine des 10 réponses négatives en confirmation IgM. Les industriels les ont testés et ont confirmé le résultat positif attendu pour l'échantillon L2, en particulier pour le western-blot IgM.

Le tableau clinique est compatible avec une neuroborréliose de Lyme. La sérologie est ici déterminante dans le diagnostic comme l'ont indiqué la majorité (96,6%) des participants et 95,9 % ont déclaré que le dépistage sérologique était compatible avec le diagnostic. Un traitement antibiotique doit être instauré : 7,8 % des laboratoires ne conseilleraient pas de traitement (20/260). Enfin, contrairement à l'avis de 12,7 % des participants, le contrôle sérologique des patients traités est sans intérêt car les anticorps mettent très longtemps à disparaître, même après un traitement efficace, notamment au stade disséminé.

Comme l'ont précisé 93,7% des participants, le western-blot IgG est utile pour confirmer le résultat positif du dépistage. L'ensemble des laboratoires qui réalisent cet examen (environ 33% des participants) a rendu une conclusion positive, en faveur d'une infection. Concernant le western-blot IgM, on peut considérer que le test était inutile, le résultat du western-blot IgG positif étant suffisant pour l'interprétation de la sérologie.

Conclusion

Cette opération de contrôle « sérologie de la borréliose de Lyme » a permis de connaître la répartition actuelle des laboratoires qui réalisent cette sérologie. Elle a également montré les bonnes performances des réactifs EIA IgG et IgM utilisés en routine sur les 2 échantillons testés. Enfin, elle a mis en évidence la nécessité de continuer à améliorer la formation et l'information des biologistes sur l'interprétation des résultats de sérologie en fonction de la clinique et des données épidémiologiques, malgré les progrès observés depuis l'opération de contrôle réalisée en 2014.

Bibliographie

- (1) Schramm F., Grillon A., De Martino S., Jaulhac B. La borréliose de Lyme. RFL, 2013, n°457 : 35-49
- (2) *Borrelia*, Société Française de Microbiologie Ed., REMIC 2018, 6^{ème} édition, p505-512
- (3) Stanek G et al. Lyme borreliosis : Clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. Clin. Microbiol. Infect., 2011, 17 : 69-79
- (4) HCSP. Avis et rapport relatif à la borréliose de Lyme (04/12/2014). <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=464>
- (5) Dessau RB, van Dam AP, Fingerle V, Gray J, Hovius JW, Hunfeld KP, Jaulhac B, Kahl O, Kristoferitsch W, Lindgren PE, Markowicz M, Mavin S, Ornstein K, Rupprecht T, Stanek G, Strle F. To test or not to test? Laboratory support for the diagnosis of Lyme borreliosis. Clin Microbiol Infect. 2018 Feb;24(2):211-212.
- (6) Eldin C, Jaulhac B, Mediannikov O, Arzouni JP, Raoult D Values of diagnostic tests for the various species of spirochetes. Med Mal Infect. 2019 Mar;49(2):102-111.
- (7) Plan national de lutte contre la maladie de Lyme et les maladies transmissibles par les tiques – 2016 https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_lyme_281216_aes_-_2.pdf
- (8) HAS. Recommandations de bonne pratique : Borréliose de lyme et autres maladies vectorielles à tiques (MVT). Juin 2018
- (9) Site du CNR Borrelia : <https://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwjV-dfm1t7iAhUKzoUKHSZWBkQFjAAegQIBhAB&url=http%3A%2F%2Fwww.chru-strasbourg.fr%2FLes-centres-de-referance%2FBorrelia&usq=AOvVaw0Edg6AQssFi0Lf6jQJMXjJ>
- (10) Figoni J, et al. Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French Scientific Societies (I): prevention, epidemiology, diagnosis. Med Mal Infect. 2019 May 13
- (11) Jaulhac B et al. Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French scientific societies (II). Biological diagnosis, treatment, persistent symptoms after documented or suspected Lyme borreliosis. Med Mal Infect. 2019 May 30
- (12) ANSM Contrôle du marché d'après les notices des réactifs de sérologie de la borréliose de lyme (hors techniques de biologie moléculaire) – actualisation de septembre 2018 https://ansm.sante.fr/content/download/154569/2028917/version/1/file/Rapport_Contrôle-Marché-Lyme_Sept-2018_2019-01-07.pdf