



# Quelle est l'utilité de la sérologie de Lyme ?

Rev Med Suisse 2015; 11: 1830-4

**R. Lienhard**

Reto Lienhard  
ADMed Microbiologie  
Laboratoire Borrelia du NRZK/CNRT  
Boucle de Cydalise 16  
2300 La Chaux-de-Fonds  
reto.lienhard@ne.ch

## Lyme serology: what's the deal?

Lyme serology is too commonly prescribed in absence of a well established differential diagnosis. Its low positive predictive value is very often unusable. IgG and IgM positive results are tricky to interpret and often lead to clinically unjustified antibiotherapy. Clinical and epidemiological approaches must integrate the serological results. The microbiologist should have all available information to be able to communicate an appropriate interpretation with the results. This way can propose adequate analysis leading to higher predictive values. We present essentials and pitfalls of the Lyme serology, suggesting new possibilities and reminding physicians as to which tests have not yet brought any proof of benefit to the patient.

La sérologie de Lyme est trop souvent demandée en l'absence d'un diagnostic différentiel bien établi. Sa faible valeur prédictive positive la rend très souvent peu utile. Une positivité en immunoglobines de type M (IgM) ou G est trompeuse et conduit à des traitements souvent peu justifiables par la motivation clinique. Les approches médicales et épidémiologiques sont incontournables avant un diagnostic sérologique. Communiquées au laboratoire, elles permettent une interprétation des résultats adaptée au stade suspecté, tout en suggérant les recherches adéquates pour en augmenter sa valeur prédictive. Nous présentons ici les bases essentielles et les pièges de la sérologie de Lyme. Nous suggérons les possibilités d'amélioration du diagnostic microbiologique et énumérons les tests qui n'ont pas apporté la preuve d'un bénéfice pour la gestion du patient.

## INTRODUCTION

En Suisse, le nombre de piqûres de tique est estimé par l'OFSP à 20 000 par année. L'incidence de la borréliose de Lyme (BL) approchait les 10 000 cas par an en 2014.<sup>1</sup> Cette zoonose reconnue depuis 30 ans par l'identification de l'agent étiologique, *Borrelia burgdorferi* s.l., a été cliniquement décrite en Europe, au 19<sup>e</sup> siècle déjà. Elle est, de ce fait, endémique en Suisse comme l'ont montré les études de séroprévalence de l'Université de Neuchâtel.<sup>2</sup>

Dans la phase précoce de la BL, l'examen de laboratoire n'apporte pas de plus-value. La demande insistante de certains milieux, pour obtenir des tests plus sensibles, amène encore plus de confusion dans la décision finale vers une éventuelle antibiothérapie, par le manque de spécificité.

Nous chercherons ici à mettre de l'ordre dans le diagnostic de la BL, en rappelant les bases, en évoquant les sources d'erreurs et en mentionnant quels tests n'ont, à ce jour, pas prouvé de valeur diagnostique. Cet article intègre les références que nous vous invitons à consulter:<sup>3</sup> les recommandations de la Société suisse d'infectiologie publiées dans la *Revue Médicale Suisse*<sup>4</sup> et la définition des cas publiée par des membres de l'ESGBOR (European Study Group on Lyme Borreliosis).<sup>5</sup>

## DIAGNOSTIC

Le diagnostic microbiologique de la BL repose sur la sérologie. La recherche d'anticorps IgM (immunoglobines M) et IgG spécifiques s'est imposée par sa simplicité plus que par son efficacité. Il n'existe toutefois aucune standardisation des tests EIA (*enzyme immunoassays*) ni des immunoblots. Malgré l'utilisation d'antigènes très spécifiques, il est essentiel que la clinique soit auparavant clairement définie. Symptômes, probabilité du diagnostic différentiel, anamnèse et contexte épidémiologique ou déplacement dans des zones à forte endémicité sont des notions à partager avec le laboratoire pour espérer en obtenir une interprétation optimale.

Le diagnostic microbiologique différentiel implique une interprétation en fonction du stade de la maladie et des organes atteints. Pour mieux illustrer ce fait,



nous reprenons les trois stades de la BL pour discuter de l'utilité du diagnostic sérologique et des éventuelles alternatives.

### Stade précoce localisé

Il inclut exclusivement l'érythème migrant (EM). Cette manifestation apparaît quelques jours à plusieurs semaines après une piqûre de tique. Il s'agit d'une lésion cutanée généralement de plus de 5 cm dont le diamètre s'agrandit pendant une période allant de quelques jours à quelques semaines. Les réactions cutanées à la piqûre de tique généralement de courte durée et peu étendues doivent être écartées, de même que celles dues aux piqûres d'autres arthropodes. Les EM reconnus ne nécessitent aucune analyse de laboratoire ni de suivi de traitement. Pour les cas atypiques, une très bonne approche clinique est nécessaire car la recherche d'anticorps IgM ou IgG spécifiques présente une très faible sensibilité, entre 40-60% des tests de dépistage. Une séropositivité ne permet en aucun cas de confirmer le diagnostic. La présence d'IgM spécifiques, confirmée par immunoblot, n'est pas rare mais elle n'est pas indicative d'une borreliose active et peut persister plusieurs mois.

Seules la culture ou la détection génomique spécifique de *Borrelia burgdorferi* s.l. par PCR sur une biopsie de peau peuvent amener la preuve de l'infection. La première analyse est spécialisée et requiert du temps, la seconde est sujette à de grandes variations de sensibilité dépendantes de l'espèce et du gène recherché. Cet examen ne doit toutefois pas être réalisé de routine.

### Stade précoce disséminé

Il comprend la plus grande variété de manifestations cliniques. Pouvant survenir quelques semaines après la piqûre de tique, la réponse humorale n'est pas encore assez avancée pour que l'on puisse obtenir une sensibilité maximale, particulièrement pour l'EM multiple. Pour le lymphocytome cutané bénin (LCB), une séropositivité ou séroconversion est nécessaire pour le diagnostic, mais une histologie ou/et une détection directe par culture ou PCR sur une biopsie peuvent en apporter la preuve. Concernant la cardite de Lyme, une séropositivité est nécessaire mais pas suffisante pour la lier à une borreliose. La présence d'un EM antérieur ou d'une atteinte neurologique récente est très utile et évite une méthode directe sur une biopsie dif-

ficilement réalisable. Le diagnostic le plus évident reste celui d'une neuroborréliose (NB) sous forme de méningoradiculite (syndrome de Bannwarth-Garin-Boujadoux). Il nécessite une ponction lombaire présentant une pléocytose et une synthèse intrathécale d'anticorps IgM ou/et IgG spécifiques (SIA). La PCR a une sensibilité très faible (< 20%).<sup>5</sup>

### Stade tardif

Le stade tardif est également désigné par le terme de chronique, il apparaît des mois, voire des années après la primo-infection et comprend une période de latence. L'arthrite de Lyme et l'acrodermatite chronique atrophique (ACA) sont les deux présentations cliniques bien connues de ce stade. La sérologie de tous les cas de pathologie tardive est très réactive au dépistage en IgG et confirmée par les immunoblots. Une séronégativité exclut raisonnablement un stade tardif. La mise en évidence des borrelies dans une biopsie de peau confirme le stade. Pour l'arthrite de Lyme, la PCR est la seule analyse complémentaire utile pour mettre en évidence les éléments génomiques spécifiques dans le liquide ou tissu synovial, avec une sensibilité de 70-80%.

## LE PIÈGE DU TEST SÉROLOGIQUE POSITIF

La sérologie est très fréquemment prescrite dans le cadre d'un diagnostic différentiel large, mais l'essentiel réside dans l'interprétation des résultats. Pour illustrer l'apport de la sérologie dans le diagnostic, nous nous référons à des exemples de diagnostic dans des conditions réelles. Au préalable, il nous paraît utile de rappeler des notions importantes (tableau 1). La sensibilité et la spécificité d'un test sérologique sont des expressions mesurant la qualité de celui-ci. Elles sont directement liées et dépendent du seuil de positivité défini pour un test donné. En voulant augmenter la sensibilité, on va diminuer la spécificité et inversement. Vouloir un meilleur test pour pouvoir détecter plus de cas positifs diminuera la qualité de la réponse en augmentant aussi le nombre de faux positifs.

La valeur prédictive (VP) est utilisée pour qualifier le résultat obtenu. Ma valeur prédictive positive (VPP) ou négative (VPN) est-elle fiable? Ces valeurs dépendent de la prévalence ou valeur prétest. Pour exemple (tableau 2), pour un vrai EM que l'on voit une fois sur quatre EM suspectés

### Tableau 1. Définitions

VP: vrais positifs; VN: vrais négatifs; FP: faux positifs; FN: faux négatifs; VPP: valeur prédictive positive; VPN: valeur prédictive négative; RV+: rapport de vraisemblance d'un test positif; RV-: rapport de vraisemblance d'un test négatif.

Termes	Explications	Formules	Remarques
Sensibilité	Probabilité qu'un test soit positif chez des personnes malades	VP/VP+FN	Propre au test choisi
Spécificité	Probabilité qu'un test soit négatif chez des personnes saines	VN/VN+FP	Propre au test choisi
Prévalence	Proportion de cas observés sur le total de la population	Nombre de cas/population considérée	Dépend de la situation épidémiologique
VPP	Taux de vrais positifs sur le total des tests positifs	VP/VP+FP	Dépend de la prévalence
VPN	Taux de vrais négatifs sur le total des tests négatifs	VN/VN+FN	Dépend de la prévalence
RV+	Taux d'amélioration du diagnostic après avoir obtenu un test positif	Sensibilité/(100-spécificité)	Valeurs utiles sont > 5
RV-	Taux d'amélioration du diagnostic après avoir obtenu un test négatif	(100-sensibilité)/spécificité	Valeurs utiles sont < 0,2

**Tableau 2. Valeurs de la sérologie de Lyme (exemples)**

Stade	Sensibilité	Spécificité	Prévalence	VPP	VPN	RV+	RV-
Précoce localisé EM, sérum, IgG	50%	87%	25%	56,2%	83,9%	3,8	0,57
EM	50%	87%	10%	30%	94%	3,8	0,57
EM	50%	87%	1%	3,7%	99%	3,8	0,57
Précoce disséminé NB, sérum, IgG	90%	95%	25%	85,7%	96,6%	18,0	0,10
NB	90%	95%	10%	66,7%	98,8%	18,0	0,10
NB	90%	95%	1%	15,4%	99,9%	18,0	0,10
NB SIA, IgG ou IgM	80%	99%	10%	90%	97,8%	80,0	0,20
Tardif Sérum et IgG	99%	95%	25%	86,8%	99,6%	19,8	0,01
Tardif	99%	95%	10%	68,7%	99,9%	19,8	0,01
Tardif	99%	95%	1%	16,7%	99,99%	19,8	0,01

Valeurs approximatives de sensibilité, spécificité et leur rapport de vraisemblance (RV) des tests sérologiques en fonction du stade de la borréliose. Valeurs prédictives calculées selon trois scénarios de prévalence (ou probabilité prétest) possibles. Les résultats considérés positifs ici : 1) stade précoce avec IgG (IgM facultatif) mais non nécessairement confirmées par blot; 2) neuroborréliose par la présence des IgG confirmées dans le sérum; 3) neuroborréliose avec une SIA spécifique en IgG ou IgM; 4) stade tardif, IgG spécifiques confirmées par blot. EM: érythème migrant; NB: neuroborréliose; SIA: synthèse intrathécale d'anticorps; IgG/M: immunoglobines de type G/M; VPP: valeur prédictive positive; VPN: valeur prédictive négative.

(prévalence = 25%), les tests utilisés ne permettent pas de confirmer le résultat positif. Sa VPP de 56% implique plus de quatre faux positifs sur dix. Cette VP diminue encore avec la prévalence pour aboutir à moins de 4% de chance d'avoir un résultat correct!

Considérant maintenant un stade tardif avec de très bonnes sensibilité et spécificité des tests, on observe une amélioration des VP. Toutefois, la VPP reste insatisfaisante et même inutile dans un contexte clinique mal défini (prévalence diminuée). Elle devient totalement trompeuse lorsqu'on demande une sérologie sans suspicion ou après une piqûre de tique (prévalence = 0,1%). L'unique résultat positif utile avec une VPP de 90% est obtenu par la mise en évidence de la synthèse intrathécale lors de NB.

### LA VRAIE VALEUR DU NÉGATIF

Contrairement à certaines apparences, un résultat négatif est plus utile au diagnostic différentiel. Sa VPN est très élevée et exclut assez sûrement une borréliose, aux stades disséminés et tardifs (tableau 2). Pour tous les symptômes d'aspect chronique ou se manifestant depuis plusieurs mois, un résultat sérologique négatif est très peu probable. Pour démontrer que ceux-ci sont bien dus aux borrélioses de Lyme, l'évidence exige plus de preuves. Il importe pour le patient que le médecin élargisse le diagnostic différentiel vers d'autres possibilités.

### INTERPRÉTATION DES TESTS PAR LE NOMOGRAMME DE FAGAN<sup>6</sup>

Une autre façon d'exprimer les résultats fait intervenir la probabilité prétest, une valeur reflétant le diagnostic différentiel établi par le médecin. Un rapport de vraisemblance RV (tableau 2) est calculé à partir de la sensibilité et la spécificité du test. En reliant sur le nomogramme de Fagan (fi-

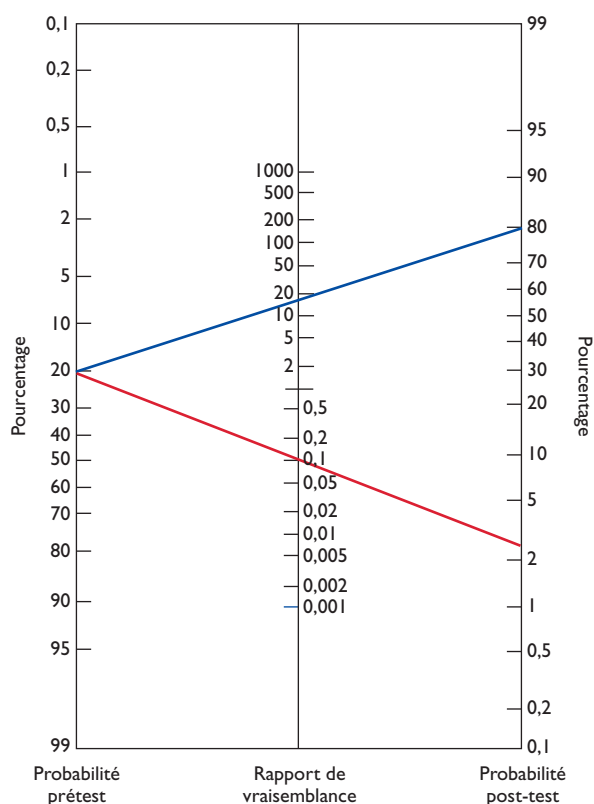
gure 1) les points correspondant à la probabilité prétest et le RV par une droite, on obtient la probabilité post-test. Celle-ci augmentera pour les tests positifs ou diminuera pour les tests négatifs. Son amplitude dépendra de la qualité du test donné en valeur RV. Les valeurs  $RV+ > 5$  ou  $RV- < 0,2$  sont utiles en apportant une réelle aide à la décision finale. Par exemple, en ayant une suspicion de NB avec une probabilité prétest de 20%, les  $RV+ = 18$  et  $RV- = 0,1$ , on obtient une probabilité post-test de 80% pour un résultat positif et de 3% pour un négatif.

### AUTRES OUTILS DE DIAGNOSTIC

Il manque actuellement un marqueur sérologique d'une maladie de Lyme. La preuve d'un lien entre les borrélioses de Lyme et la manifestation clinique passe par la culture ou l'amplification génomique. Aucune n'est sensible mais la spécificité doit être très élevée (>99%). Les prélèvements utiles à tester et la sensibilité approximative des analyses sont donnés par le tableau 3.

Dans les cas de NB très précoce, les anticorps dans le sérum peuvent s'avérer indétectables. La synthèse intrathécale d'anticorps est peut-être encore négative (sensibilité = 80%). La présence de forte quantité (>250 pg/ml) de chémokine CXCL13 dans le LCR apporte alors une plus-value à la confirmation rapide du diagnostic.<sup>7</sup>

Une autre approche est la quantification des IgG anti-VlsE. Nous l'utilisons pour le suivi des patients dont la borréliose n'est pas cliniquement établie ou présentant de nouveaux signes cliniques. Elle met en évidence la séroconversion ou une augmentation significative des taux mais aussi généralement une réponse au traitement par une baisse dont l'ampleur et le délai sont encore en cours de validation. Pour contrôle, les donneurs de sang séropositifs présentent des taux stables sur des mois, voire des années (séroprévalence).<sup>8</sup>



**Figure 1. Nomogramme de Fagan**

La probabilité prétest est celle que le médecin estime avant de faire l'analyse. Les rapports de vraisemblance RV+ et RV- obtenus avec l'analyse sont reportés dans la colonne centrale selon leur valeur. En traçant une droite vers chacun des 2 points, on aboutit à une valeur post-test après résultat positif ou négatif. Ainsi, plus le RV s'écarte de 1 et plus le résultat final est différent, justifiant un réel pouvoir de discrimination du test. Exemple donné pour la neuroborréliose testé sur un sérum.

### AUTRES OPTIONS SANS VALEUR DIAGNOSTIQUE

Certains laboratoires proposent des analyses pour rechercher une réponse cellulaire contre les borrelies de Lyme par des tests de transformation lymphocytaire (TTL). Leur efficacité diagnostique dépend des antigènes choisis et de la population contrôle testée. Son utilité diagnostique n'est pas encore prouvée.<sup>9</sup> Il en va de même pour la quantification des CD57+ à la recherche d'une borrelie chronique.<sup>5</sup> Un autre test couramment mentionné est l'observation des borrelies dans le sang au microscope à fond noir; son efficacité présumée semble plus être due à une volonté de voir les borrelies qu'une réalité observable. Les publications sur la détection de borrelies de Lyme dans le sang utilisant la PCR, à des volumes bien supérieurs à une goutte de sang sous le microscope, n'ont pas fait la preuve d'une sensibilité suffisante.<sup>10</sup> Une sérologie de Lyme après une piqûre de tique ne donne au médecin que le status sérologique de base mais aucune information sur une éventuelle infection. Il en va de même pour les tests faits par PCR sur la tique fixée à la recherche de borrelies.<sup>11</sup>

**Tableau 3. Sensibilité des méthodes directes pour la détection des borrelies de Lyme**

Matériel biologique	Sensibilité culture	Sensibilité PCR	Notes
Peau	60-80%	50-80%	ACA < EM
Liquide synovial	NR	> 50%	Arthrite séropositive
Tissu synovial	NR	< 80%	Arthrite séropositive Mieux que le liquide
LCR	NR	< 20%	Sensibilité très faible sans cadre clinique probable
Sang	NR	NR	Dissémination (?), volume > 10 ml (?)
Sérum	NR	NR	Idem
Urine	NR	NR	Utilité non définie

Tests recommandés selon le prélèvement et le contexte clinique. NR: non recommandé; ACA: acrodermatite chronique atrophique; EM: érythème migrant.

La présence isolée d'IgM chez un patient présentant une fièvre ou des céphalées suite à une piqûre de tique ne justifie pas une antibiothérapie. Toutefois, ces signes cliniques peuvent motiver un suivi sérologique et la recherche d'autres pathogènes potentiels.

### CONCLUSION

Un examen sérologique ne peut être utile que dans un contexte clinique clairement défini. Sa faible VPP en fait un faux ami même pour les borrelies tardives où la séropositivité est prérequis pour confirmer la clinique. Un résultat séronégatif est souvent le résultat le plus intéressant car il permet de raisonnablement exclure une borrelie hormis dans le cas des stades très précoces. Une borrelie ne peut être confirmée sérologiquement; elle doit être appuyée par un diagnostic direct comme la culture ou la PCR. Aucun autre test n'a actuellement pu faire la preuve de son efficacité dans le diagnostic de la BL. ■

### Remerciements

Aux Drs Lise Gern et Olivier Péter pour leur passion et leurs travaux sur les tiques, la borrelie de Lyme et autres maladies transmises.

### Conflit d'intérêts

L'auteur n'a déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.



### Implications pratiques

- > Comme pour tout diagnostic sérologique de maladies infectieuses, celui de la borréliose de Lyme exige auparavant une évaluation clinique minutieuse
- > La présence d'immunoglobines de type M (IgM) ou d'IgG spécifiques sur une sérologie ne peut en aucun cas confirmer une borréliose active
- > Seule la mise en évidence d'une synthèse intrathécale d'IgM ou d'IgG spécifiques constitue, dans son contexte clinique, une preuve de neuroborréliose
- > Un érythème migrant débutant ou une paralysie faciale chez un enfant peuvent s'avérer séronégatifs. Le traitement doit alors être envisagé dans un cadre purement clinique et épidémiologique
- > La piqûre de tique seule, la fièvre ou les céphalées qui peuvent apparaître après piqûre ne sont pas suggestives de borréliose et ne justifient pas une sérologie complète. Seule une sérothèque peut être envisagée jusqu'à l'apparition de symptômes plus suggestifs

### Bibliographie

- 1 \* Bulletin de l'Office fédéral de la santé publique 2015;16:237-9.
- 2 Fahrner H, van der Linden SM, Sauvain MJ, et al. The prevalence and incidence of clinical and asymptomatic Lyme borreliosis in a population at risk. *J Infect Dis* 1991;163:305-10.
- 3 \*\* EUCALB. Site internet [www.eucalb.com](http://www.eucalb.com)
- 4 \*\* Evison J, Aebi C, Francioli P, et al. Borréliose de Lyme. (2<sup>e</sup> partie: Clinique et traitement) Diagnostic et traitement de la borréliose de Lyme chez l'adulte et l'enfant: recommandations de la Société suisse d'inféctiologie. *Rev Med Suisse* 2006;2:925-34.
- 5 \*\* Stanek G, Fingerle V, Hunfeld KP, et al. Lyme borreliosis: Clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:69-79.
- 6 \*\* Revue Médicale Suisse. Site internet Glossaire et Compas, Thèmes généraux; chapitre 3 Raisonement clinique. [www.revmed.ch/scoredoc/Glossaire](http://www.revmed.ch/scoredoc/Glossaire) et [www.revmed.ch/compas/THEMES-GENERAUX/3.-Raisonnement-clinique](http://www.revmed.ch/compas/THEMES-GENERAUX/3.-Raisonnement-clinique)
- 7 Rupprecht TA, Lechner C, Tumani H, Fingerle V. CXCL13 als Biomarker der akuten Neuroborreliose: Überprüfung des prädiktiven Wertes in der klinischen Routine. *Der Nervenarzt* 2014;85:459-64.
- 8 Péter O, Lienhard R, Vonlanthen R, et al. Usefulness of quantitative IgG assays Borrelia VLSE LIAISON® and the new VIDAS® Lyme for serological follow-up of patients with Lyme borreliosis. (Communication E-poster ECCMID 2014).
- 9 Dessau RB, Fingerle V, Gray J, et al. The lymphocyte transformation test for the diagnosis of Lyme borreliosis has currently not been shown to be clinically useful. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:O786-7.
- 10 Maraspin V, Ogrinc K, Rudzic-Sabljić E, Lotric-Furlan S, Strle F. Isolation of *Borrelia burgdorferi* sensu lato from blood of adult patients with borrelial lymphocytoma, Lyme neuroborreliosis, Lyme arthritis and acrodermatitis chronica atrophicans. *Infection* 2011;39:35-40.
- 11 \*\* Utilité des tiques-tests dans la mise en évidence de borréliose: avis du CNRT. Site web du Laboratoire de Spiez NRZK: [www.labor-spiez.ch/fr/the/bs/fr/thebsnrzk.htm](http://www.labor-spiez.ch/fr/the/bs/fr/thebsnrzk.htm)

\* à lire

\*\* à lire absolument