



Tests diagnostiques non validés de la borréliose de Lyme

A. Raffetin, J. Salomon, A. Grillon, B. Jaulhac



**CENTRE HOSPITALIER
INTERCOMMUNAL**
VILLENUEVE-SAINT-GEORGES
Lucie & Raymond AUBRAC



Hôpitaux Universitaires
Paris Ile-de-France Ouest
Site RAYMOND POINCARÉ



*Les Hôpitaux
Universitaires
de STRASBOURG*

Conflits d'intérêts

- **Invitée par MSD aux JNI**
- **Déjeuners: Gilead, ViiV, MSD, Elivie**
- **Pas de conflit d'intérêt en rapport avec le sujet traité**

Introduction (1)

Diagnostic de la borréliose de Lyme?

- **Stade précoce localisé (érythème migrant) : Clinique +++**
- **Stade disséminé: diagnostic clinico-biologique**
 - Sérologie ELISA +/- WB ; +/- PCR
 - Sensibilité et spécificités variables
 - Utilisation codifiée de ces tests par les recommandations des sociétés savantes (Europe, France, USA)



Introduction (2)

- **Objectif de cette revue de la littérature :**

Analyser les données disponibles sur les tests diagnostiques autres de la borréliose de Lyme (BL)



Méthodologie

- Bases de données consultées: Pubmed, Cochrane Library
- Méthode PRISMA

Critères d'inclusion des études	Critères d'exclusion des études
Publiées en anglais*	Menées <i>in vitro</i> ou chez l'animal
De 1988 à 2018	
Menées chez l'être humain	

*Aucune étude publiée en français retrouvée; études allemandes publiées en anglais

Résultats (1)

Réponse inflammatoire et auto-immune:

CXCL13 (LCS)
Apolipoprotéine B-100

Réponse immunitaire cellulaire:

INF-gamma et IFN-alpha
Tests de transformation lymphocytaire
CD57

Tests microbiologiques:

Xénodiagnostic
Détection protéine membranaire OspA
Focus Floating Microscopy
Tests rapides
Microscope à fond noir

Résultats (2)

Réponse inflammatoire et auto-immune:

CXCL13 (LCS)

Apolipoprotéine B-100

Réponse immunitaire cellulaire:

INF-gamma et IFN-alpha

Tests de transformation lymphocytaire

CD57

Tests microbiologiques:

Xénodiagnostic

Détection protéine membranaire OspA

Focus Floating Microscopy

Tests rapides

Microscope à fond noir

Résultats (2)

Etudes incluses	N = 37
Guidelines	2
Meta-analyses	3
Revue de la littérature	1
Etudes prospectives contrôlées	20
Etudes prospectives non contrôlées	6
Etudes rétrospectives contrôlées	4
Série de cas ou case report	1

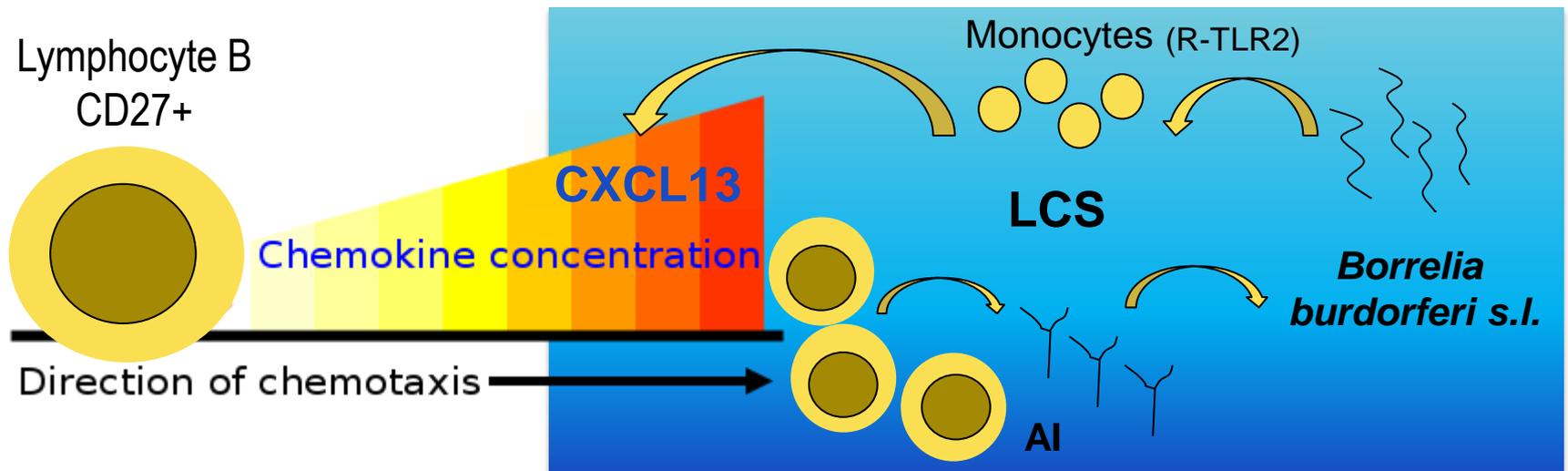
Résultats (3)

Réponse inflammatoire et auto-immune:

CXCL13 (LCS)

CXCL 13 dans le LCS (1)

- Petite cytokine \in chemokines CXC, homéostatique,
- Rôle: Chimio-attractant des L-B au niveau des ganglions
- ... et au niveau du LCS dans la NBL précoce



Rupprecht et al., Neurology, 2005; Infect Immun, 2007; J Neuroinflammation, 2009

Etudes (N = 4)

Meta-analyses (n=2):
Rupprecht, 2018; Yang, 2017

Etudes prospectives
contrôlées (n=1):
Markowicz, 2018

Etude prospective non
contrôlée (n=1):
Pietikäinen, 2018

CXCL 13 dans le LCS (2)

Résultats	Limites
Se = 84% to 100% Sp = 94% to 98%*. CXCL13 ↓ dans le LCS après ATB (4/4 études). CXCL13 corrélé à la pléiocytose (4/4 études).	Spécificité : CXCL13 (+) dans VIH, neurosyphilis, cryptococcose, trypanosomiase, lymphome SNC. Qualité variable des études incluses dans les méta-analyses. Seuils d'interprétation optimaux variables.

* Déterminée par rapport à des sujets atteints de pathologies auto-immunes ou inflammatoires

CXCL 13 dans le LCS (3)

Au total:

- **Test prometteur pour les NBL précoces**
 - (+) dès le début de l'atteinte neurologique, avant la sérologie (< 6 semaines)
- **Négativé après ATB**
 - Marqueur d'efficacité thérapeutique ?
 - Marqueur d'activité de *Borrelia* ?
- **Question: En cas de négativité du CXCL13 mais de SIT (+), peut-on exclure une NBL active au stade tardif ?**

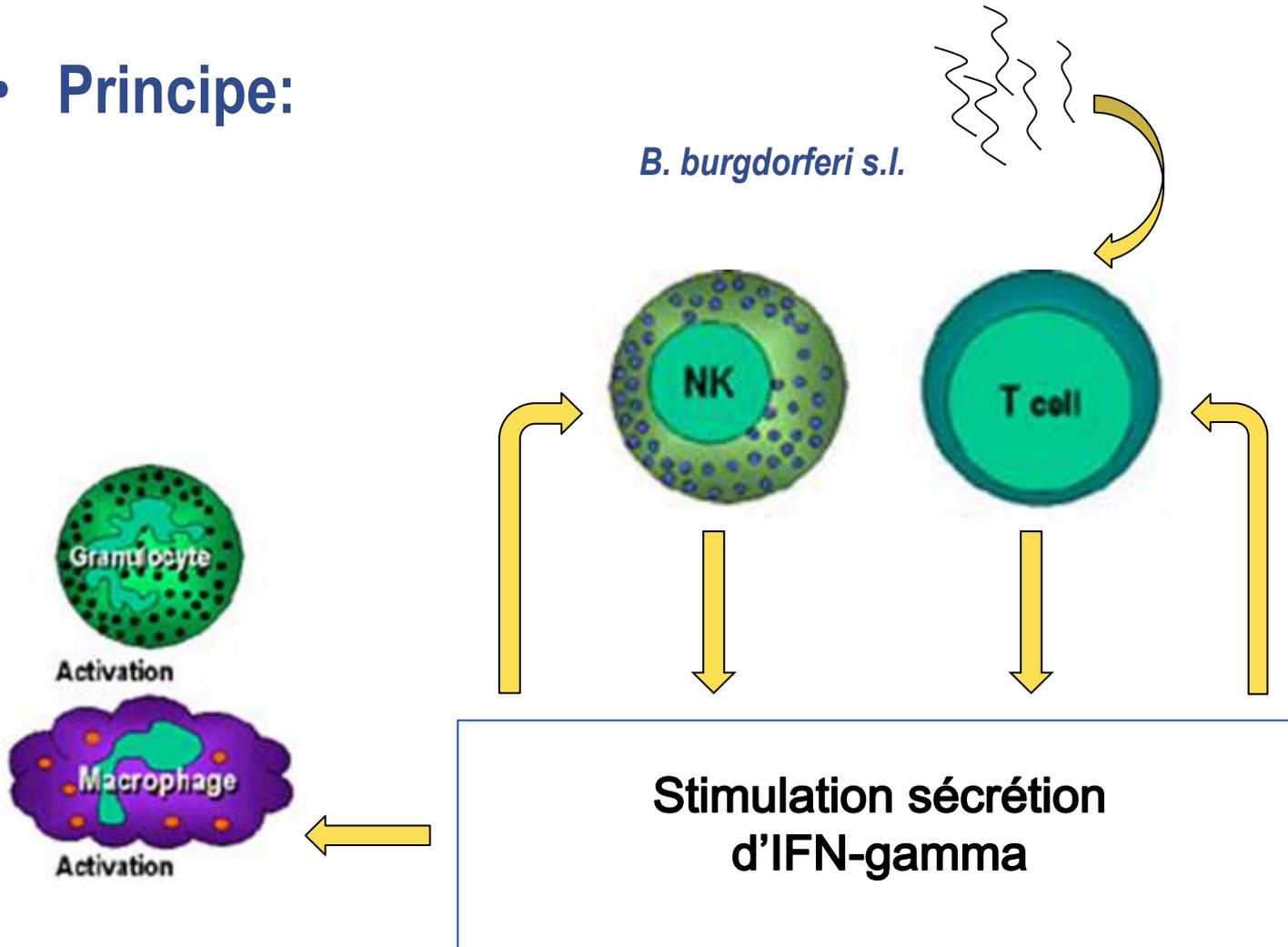
Résultats (4):

Réponse immunitaire cellulaire:

INF-gamma

Dosage de l'Interféron- γ (1)

- Principe:



Dosage Interféron- γ (2)

Au total:

- **Résultats:**

- Témoin d'une **exposition** à *Borrelia*
- Ne renseigne **pas** sur l'activité de l'infection à *Borrelia*
- Sensibilité variable: 67 à 84 % - Spécificité variable: 76 à 96 %

- **Limites : Variabilité**

- Sp variables à cause des populations témoins (sujets sains?)
- Constitution des tests non connue, certains non fabriqués en Europe
- Etudes en cours pour les évaluer...

Etudes (N = 5)

Etudes prospectives contrôlées (n=2):

Jin, 2013; van Gorkom, 2018

Etudes prospectives non contrôlées (n=2):

Nordberg, 2012 ; Callister, 2016

Etudes retrospectives contrôlées (n=1):

Erkerfelt, 1999

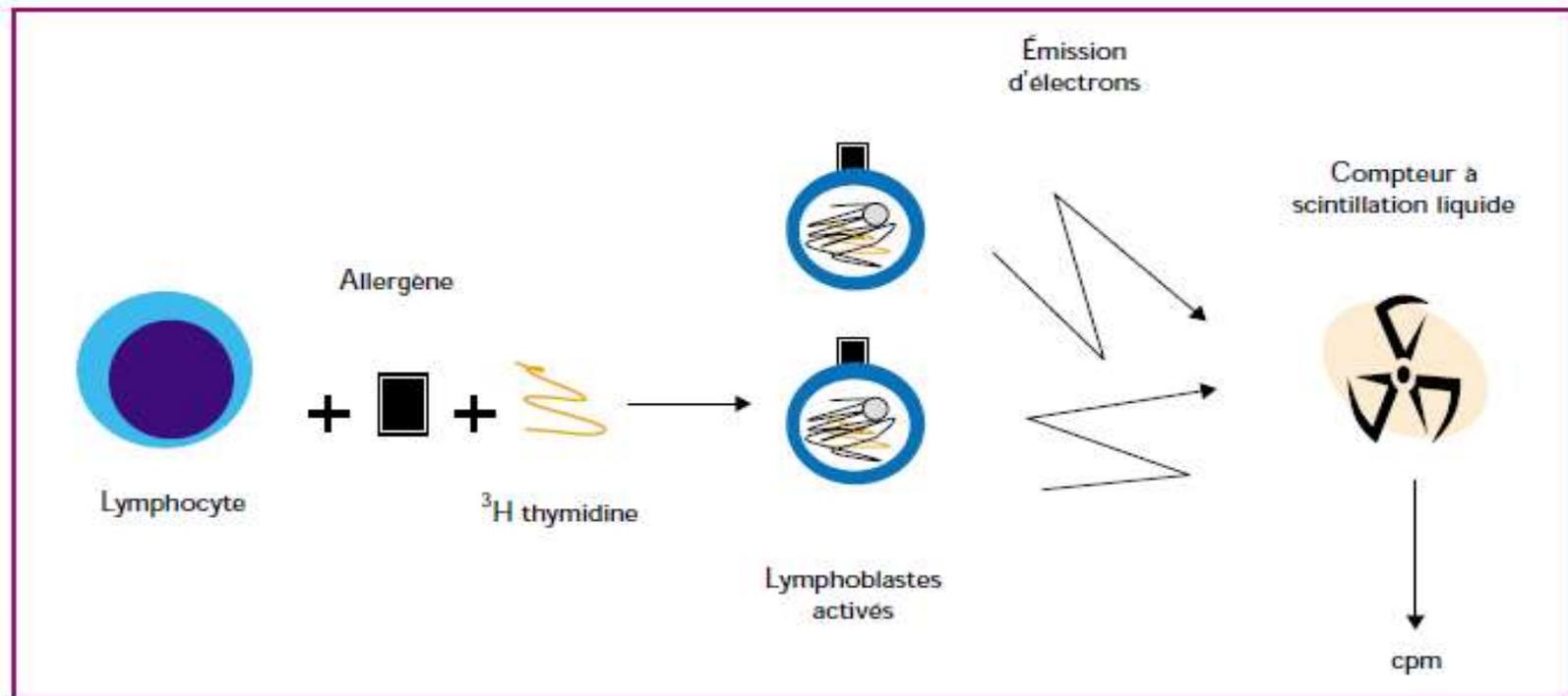
Résultats (5):

Réponse immunitaire cellulaire:

Tests de transformation lymphocytaire (TTL)

Test de Transformation Lymphocytaire (1)

- Réponse lymphoproliférative périphérique dans le sang aux antigènes de *Borrelia*
- Résultats exprimés en « stimulation index » (+ si $SI > 10$)



Test de Transformation Lymphocytaire (2)

Etudes (N = 13)

Guidelines (n=2):

German Borreliosis Society, 2008;
Fingerle, 2017

Revue de la littérature (n=1):

Marques, 2015

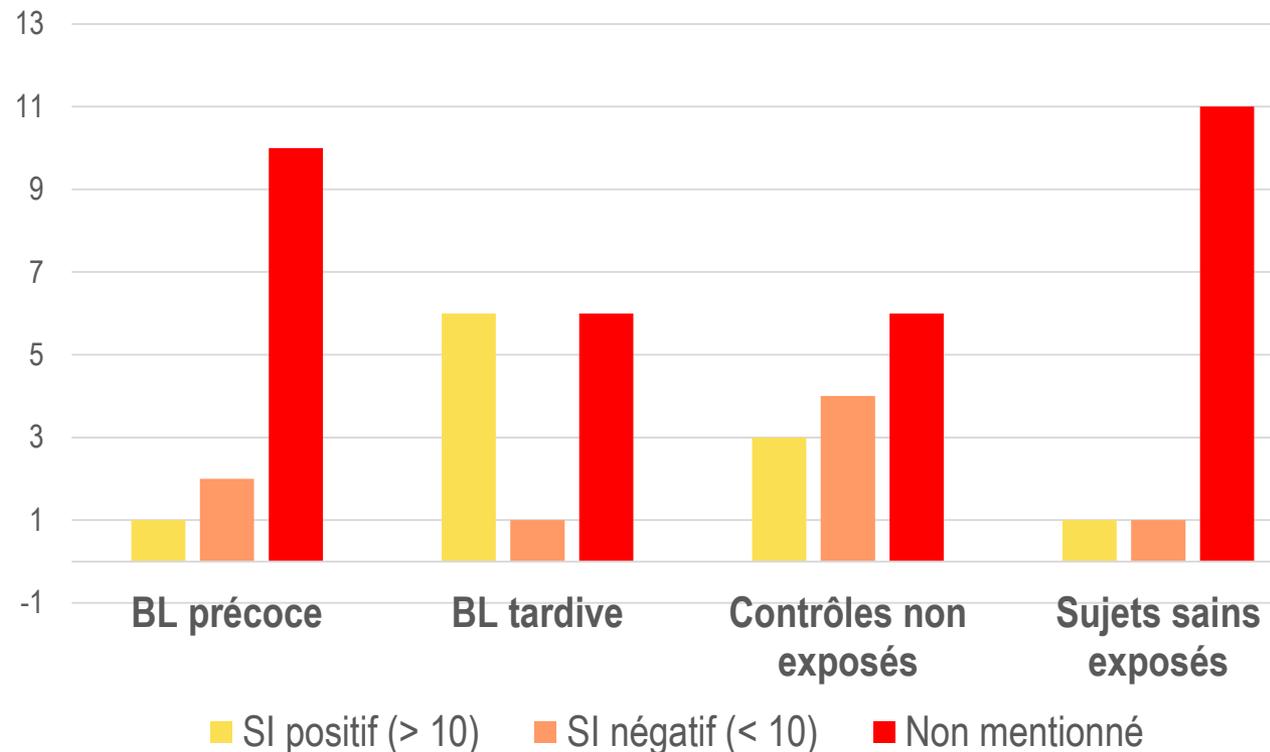
Etudes prospectives contrôlées (n=8):

Dattwyler, 1988; Dressler, 1991;
Krause, 1991; Zoschke, 1991;
Yoshinari, 1991; Buechner, 1995;
Valentine-Thon, 2007; Von Baehr, 2012

Etudes prospectives non contrôlées (n=1): *Puri, 2014*

Etudes retrospectives contrôlées (n=1): *Krüger, 1990*

Résultats des études sur les TTL



BL = Borréliose de Lyme

Test de Transformation Lymphocytaire (3)

	Oui	Non	Non mentionné
↓ LTT après ATB	4/13	0/13	9/13
Concordance sérologie	3/13	4/13	6/13
TTL standardisé	5/13	8/13	0/13
Respect des cut-offs internationaux SI	6/13	5/13	2/13

Au total:

- **Etudes hétérogènes en qualité et en résultats**
- **Manque de sensibilité et de spécificité**
- **Technique: thymidine tritiée = Agrément? Gestion déchets?**
- **Test non interprétable pour diagnostiquer une BL, surtout si pratiqué seul**

Tests microbiologiques:

Microscope à fond noir

Microscopie à fond noir (1)

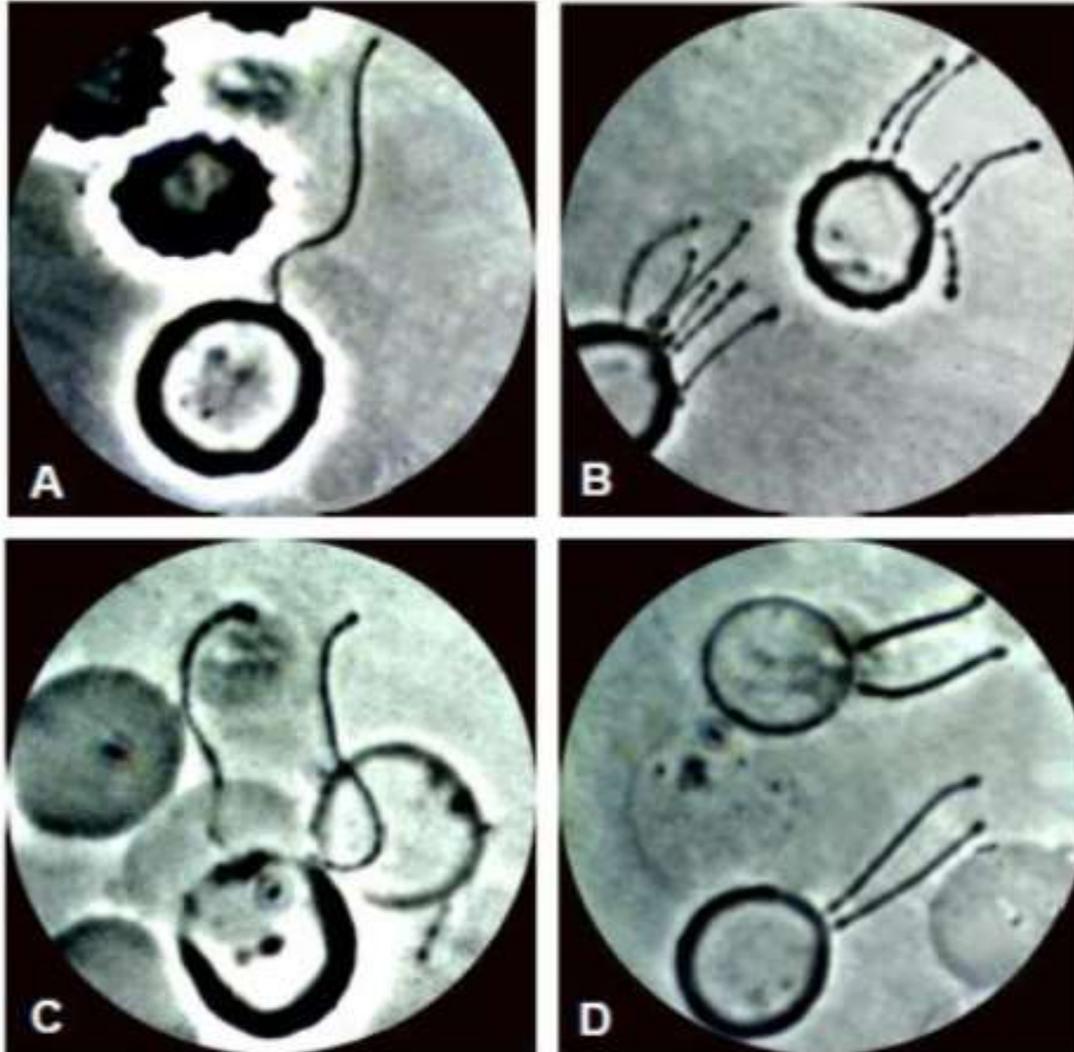
Type d'étude:
?

Nb de
patients: ?

Lame de sang
+ EDTA

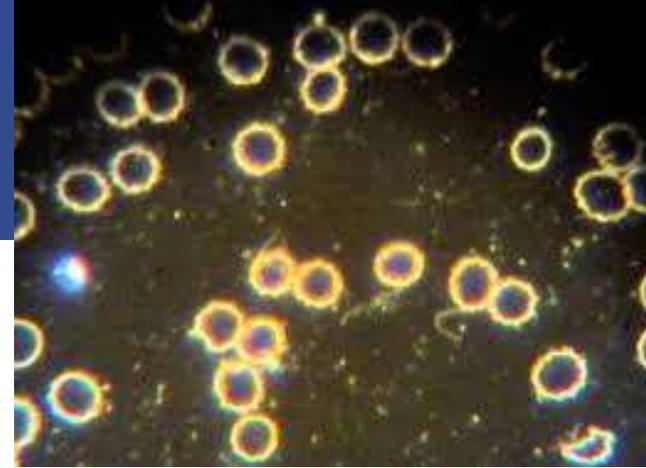
Chambre
humide 24-
48h

= Prolifération
bactérienne



*Laane MM et al.,
Biol Biomed Rep
(2013)*

Microscope à fond noir (2)



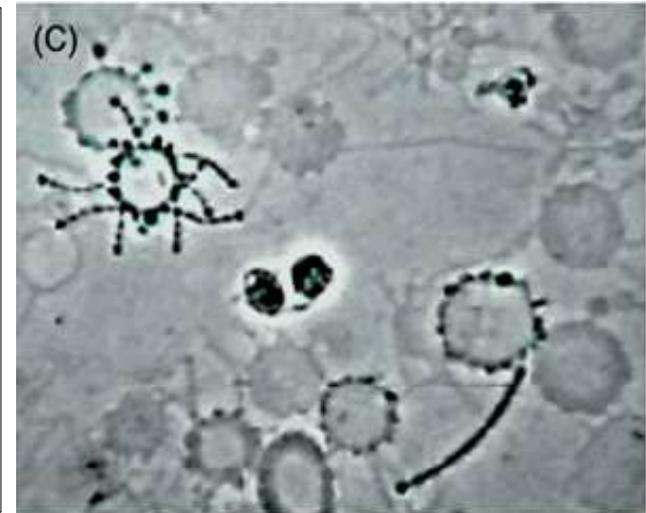
Aase A. et al., *Inf Diseases* (2016)

Table 2. Proportion (%) of subjects positive for *Borrelia* and *Babesia* like structures (95% CI) by microscopy; Lab. 1 using the LM-method and Lab. 2 using conventional protocol of the patient group ($n = 21$) and the control group ($n = 41$).

	Lab. 1 (LM-method)		Lab. 2 (Conventional method)	
	Patient group	Control group	Patient group	Control group
<i>Borrelia</i>	52 (30–74)	61 (45–76)	nd*	nd
<i>Babesia</i>	57 (34–78)	85 (71–94)	0	0
Double infection	43 (22–66)	59 (42–74)	na*	na

nd, not done at this Lab; na, not applicable.

Nombre de positifs :
groupe « contrôle » > groupe « patient »



Borrelia en collier de perles (L-form) chez un sujet témoin

Conclusion (1)

En pratique clinique:

	Tests à ne pas retenir	Tests avec études insuffisantes pour conclure	Tests potentiels*
BL précoce	Microscopie à fond noir Auto-tests	IFN-gamma TTL Quantification MP OspA Focus floating Microscopy Tests rapides	CXCL13
BL tardive	CD57 Auto-tests	CXCL13 IFN-alpha TTL Xénodiagnostic	-

*Positionnement du test en cours

Conclusion (2)

- **Les tests qui semblent présenter un intérêt clinique:**
 - **CXCL-13:**
 - marqueur précoce de NBL avant la SIT
 - Intérêt aux stades tardifs ? Réinfection/Séquelles? Activité BL?

⇒ **Avenir : BIOMARQUEURS +++**

⇒ **Recherche et développement nécessaires pour améliorer le diagnostic de BL +++**

MERCI