

Bonjour,

Ce mois-ci nous parlerons Lyme et particulièrement sur l'interprétation des tests biologiques à notre disposition ; une étude très synthétique reprend tout ceci :



C'est à cette question qu'ont tenté de répondre les auteurs de cet article en envoyant un questionnaire à des médecins du Vermont, région boisée des États-Unis où l'incidence de la maladie de Lyme est une des plus élevées du pays (71 cas pour 100 000 personnes/an).

Cette enquête leur a été inspirée par le constat du grand nombre de tests effectués par an pour la recherche de borréliose (3,4 million) avec 300 000 diagnostics de maladie de Lyme, ainsi que les polémiques sur les méthodes diagnostiques.

### **Petit rappel...nécessaire**

Un érythème migrans permet de faire le diagnostic sans avoir recours à un test biologique.

Dans les autres cas, le CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) recommande 2 tests : le premier, immunoassay (EIA ou IFA) pour quantifier la présence d'anticorps contre *Borrelia burgdorferi*. S'il est négatif, on arrête les investigations, s'il est positif ou équivoque, on doit faire un western blot (WB) plus spécifique.

Si les signes cliniques datent de moins de 30 jours : le dosage des IgM et IgG doit être réalisé.

En revanche, si le délai est de plus de 30 jours, alors demander le seul dosage des IgG est suffisant et on évite ainsi les faux positifs en IgM liés aux réactions croisées.

Les résultats sont dits positifs uniquement si le 1<sup>er</sup> test (EIA) (plus sensible) est positif ou équivoque et que le 2<sup>ème</sup> (WB) (plus spécifique) est également positif.

Rappelons également que la sensibilité dans les premières semaines est faible, le temps que les anticorps se développent, comme pour toute sérologie... puis elle augmente progressivement.

Les anticorps persistent longtemps, mais la sérologie n'est pas recommandée des années après l'infection et ne doit pas être utilisée comme tests de suivi d'un traitement.

D'autres tests sont disponibles : culture, PCR du LCR, biopsie cutanée : tests parfois utiles mais de faible sensibilité clinique et surtout utilisés en recherche.

Il existe également des « tests maison » : recherche d'antigène dans les urines, TTL (test de transformation lymphocytaire), dosage des CD57, recherche des anticorps dans le liquide synovial mais actuellement ces tests ne sont pas suffisamment validés cliniquement.

## **Le questionnaire**

Voici le questionnaire auxquels nos collègues du Vermont ont été soumis

**Q1** : Un patient se présente à votre cabinet avec un rash ressemblant à un érythème migrans qui a débuté 3 jours plus tôt. Vous prescrivez une sérologie de la borréliose qui s'avère négative. Ces résultats mettent-ils hors de cause la maladie?

Oui/non

**Q2** : Une femme de 50 ans présente un genou gonflé, érythémateux depuis une semaine. Elle ne se souvient pas s'être fait piquer par une tique ni s'il y a eu un rash mais elle est souvent à l'extérieur. Vous suspectez une maladie de Lyme. Que devez-vous faire?

- traiter la patiente par doxycycline sans test?
- demander un WB?
- demander un test immunologique suivi d'un WB reflex si positif?
- faire une ponction de genou et une PCR sur le liquide synovial?

**Q3** : Une femme de 45 ans consulte pour asthénie avec troubles de la concentration depuis 2 ans. Elle ne se souvient pas d'une piqûre de tique ou d'un rash mais jardine occasionnellement. La sérologie de Lyme est prescrite : sérologie positive, WB : IgM positifs (2/3 bandes), IgG négatifs (0/10 bandes). Comment interprétez-vous ces résultats?

- la patiente a une maladie de Lyme et doit être traitée par antibiotiques
- la patiente n'a pas de maladie de Lyme et les IgM sont un résultat faussement positif
- la patiente est dans la fenêtre sérologique

**Q4** : Avez-vous déjà été confronté à un patient demandant des tests non conventionnels?  
Oui/non

**Q5** : Vos patients ont-ils déjà insisté pour avoir des tests non validés de « laboratoires spécialisés » et non approuvés par les autorités?

Oui :

- CD57
- Test de transformation lymphocytaire
- Culture
- Autres (à préciser)

Non

**Q6** : Selon les recommandations, une réaction croisée est possible et les WB ne devraient être prescrits et interprétés que si les signes cliniques datent de moins de 30 jours. La présence d'un faux positif IgM en WB chez un patient qui a des symptômes depuis longtemps peut-il être source de confusion pour vous ou votre patient?

Oui/non

**Q7** : La présence de bandes isolées en WB (IgM ou IgG) (interprétation négative) peut-elle être source de confusion?

Oui/non

### **Des résultats étonnants sur les pratiques et les interprétations**

Sur 1 142 questionnaires envoyés, 144 réponses étaient exploitables.

Sur les 3 questions de connaissances :

Q1 : réponse : non. Entre 92,7 et 100 % de bonnes réponses selon les catégories (les meilleurs étant les infectiologues).

Q2 : réponse : test de sérologie puis WB. Entre 70,6 % et 75 % de bonnes réponses.

Q3 : réponse : les IgM sont des faux positifs. Entre 32,7 et 45,9 % de résultats corrects chez les non spécialistes et 100 % pour les infectiologues.

Sur les questions de pratiques :

Entre 19,4 à 50 % avouent demander à faire directement un WB.

Entre 14,5 à 50 % font leur propre interprétation (bande sous le seuil de positivité mais interprétée comme positive par le clinicien et négative par le biologiste).

Entre 25,6 et 50 % demandent des analyses dans des « laboratoires spécialisés ».

Le délai de 30 jours induit une forte confusion chez 51,6 à 75 % des prescripteurs.

La présence d'une bande isolée au WB est source de confusion également chez 54,1 à 75 % des médecins.

Au final, les connaissances de bases sont acquises mais la plupart des praticiens peinent pour l'interprétation d'IgM faussement positives chez un patient qui a des symptômes de longue date et sur l'interprétation de résultats de WB avec des bandes positives mais avec un test au final interprété comme négatif.

La moitié des médecins sont en difficulté dans ces cas, ce qui souligne la nécessité d'une formation adéquate sur les tests de Lyme, d'une part, et le rôle du laboratoire pour améliorer les conclusions de leur compte rendu en fonction des informations cliniques mises à leur disposition pour une prestation de conseil optimale.

Les réactions croisées en IgM lorsque les signes cliniques datent de plus de 30 jours sont en général mentionnées sur le compte-rendu avec un commentaire qui est malheureusement souvent trop vite lu : seule la notion IgM positives retient l'attention, source de confusion et d'erreur.

### **Comment interpréter correctement les tests validés :**

Deux cas selon la durée des symptômes :

- *signes cliniques < 30 jours* :

Sérologie IgM nég – IgG nég : sérologie négative. En cas de clinique évocatrice, un nouveau prélèvement est conseillé dans 7 à 14 jours. Cependant, il est inutile de faire un WB en cas de sérologie négative (test plus sensible).

Sérologie IgM pos – IgG nég : infection précoce, un contrôle est recommandé dans 2 à 3 semaines pour rechercher la séroconversion en IgG.

Le WB IgM est utile uniquement lors des 4 premières semaines de la maladie.

Un mois après le début de la maladie, en WB, les IgM pos avec IgG nég sont des faux positifs.

Sérologie IgM nég – IgG pos : infection à *B burgdorferi* dans le passé.

Sérologie IgM pos - IgG pos : indication d'une infection active ou antécédent de maladie de Lyme.

- *signes cliniques > 30 jours* : seul les IgG devraient être dosés.

Le problème est la présence de faux positifs avec des symptômes de plus de 30 jours.

Les tests idéaux avec 100 % de sensibilité et 100% de spécificité n'existent pas.

Les tests non validés dans la maladie de Lyme se développent apportant un espoir de mettre un mot sur des signes cliniques non spécifiques.

Cet article tente de rappeler les bases d'interprétation des tests validés, en mettant en évidence les difficultés d'interprétation, surtout quand le biologiste n'a pas d'information comme la durée des symptômes pour adapter son commentaire ou que le clinicien se perd dans le détail de bandes positives avec un résultat rendu négatif.

Ainsi, il est essentiel de mieux connaître les tests existants et leur légitimité (ou non) et que les interprétations soient claires.

La collaboration cliniciens-biologistes est essentielle pour une meilleure prise en charge des cas d'interprétation difficile.

Et oui ce sont les américains qui le disent...

A part ça tout va très très bien.

*Dr Hervé MAHOUN*

*Biologiste Médical (95)*