

Diagnostic microbiologique des Maladies Transmises par les Tiques

R. Lienhard FAMH Microbiologie
Laboratoire Borrelia, CNRT/NRZK
La Chaux-de-Fonds



Locarno, le 6 juin 2019

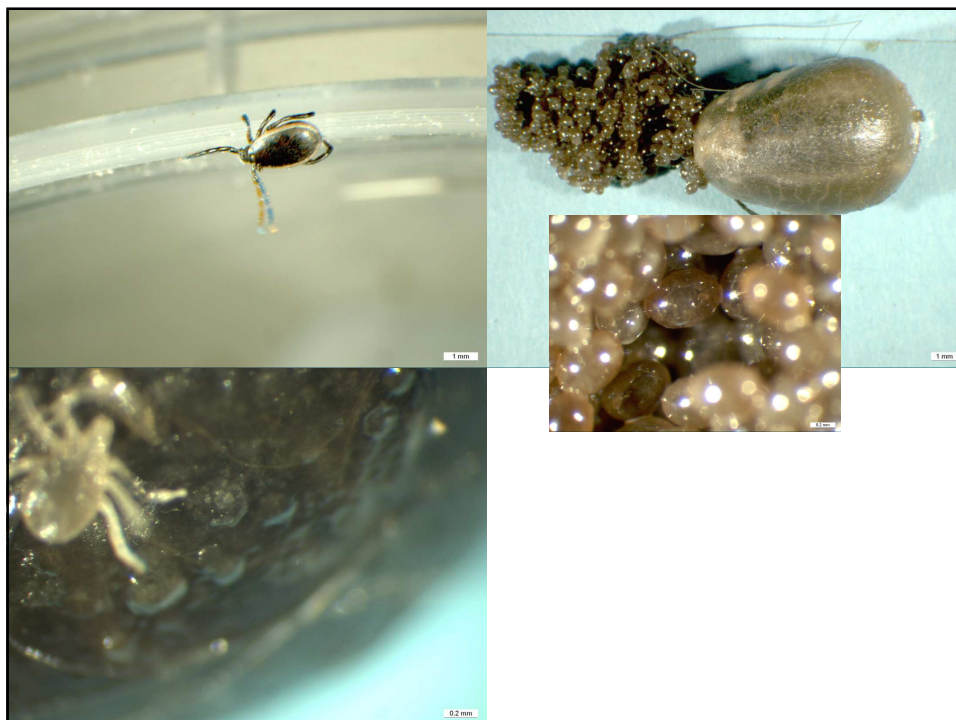
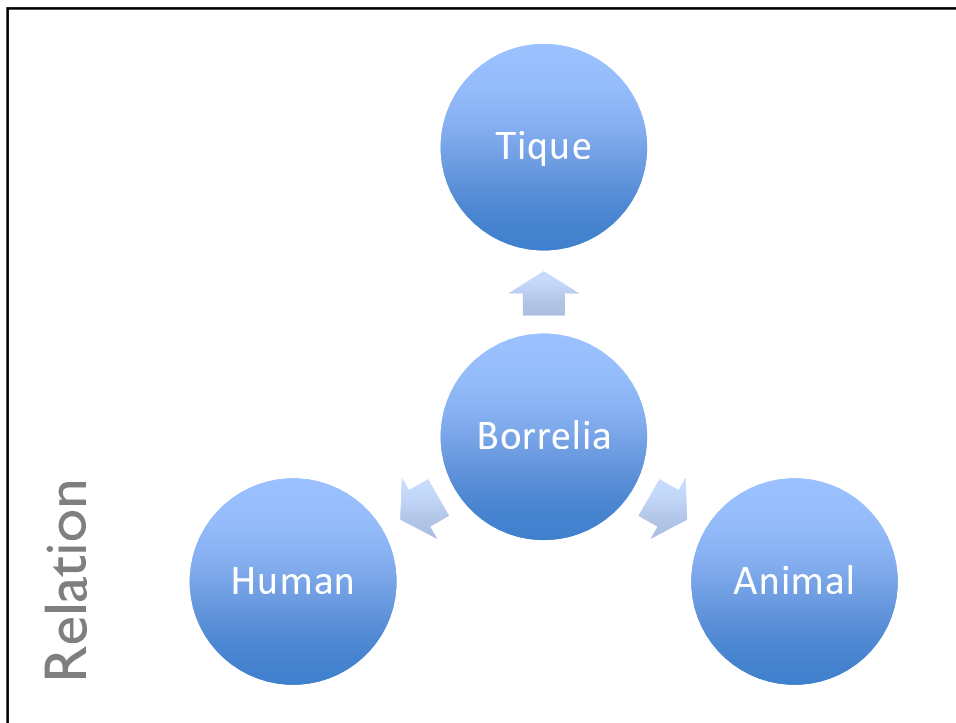
Plan

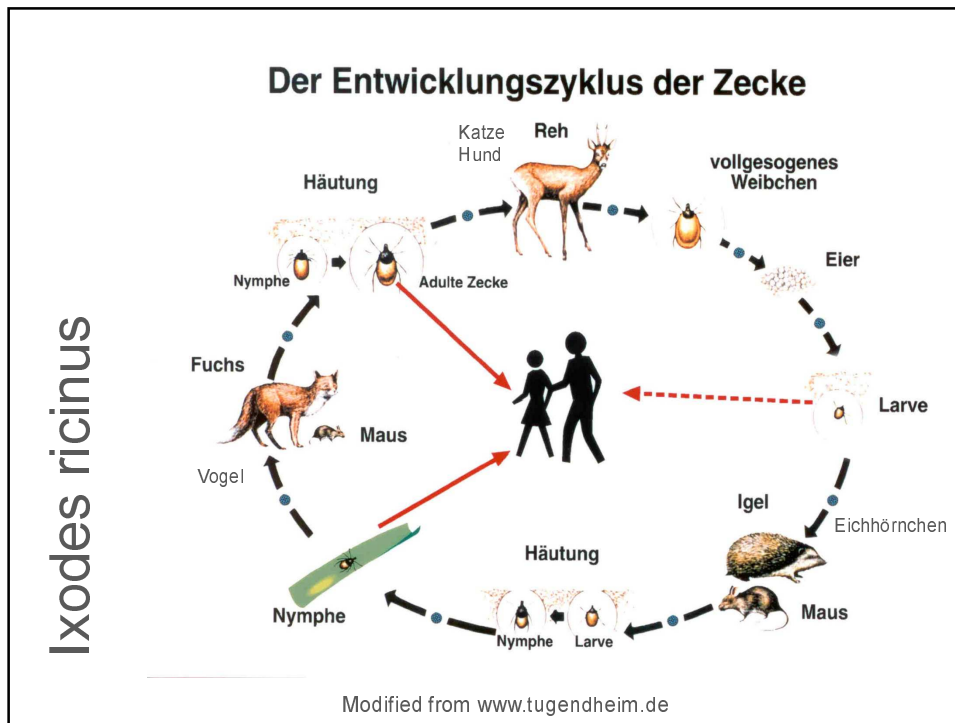
- Borréliose de Lyme (*Borrelia burgdorferi* s.l.)
- Encéphalite à tique (MEVE, FSME, TBE)
- Tularémie (*Francisella tularensis*)
- Babésiose (*B. microti*)
- Anaplasmosse
- Ehrlichiose
- Rickettsiose

Intention

- Diagnostic microbiologique de routine
- Succès et échecs
- Quoi de neuf ?
- Diagnostic des maladies rares ou improbables
- « Evidence base diagnostic »
- Take Home Messages

Borréliose de Lyme





Borrélioses

Borrelia burgdorferi s.s.
 Borrelia afzelii
 Borrelia garinii
 Borrelia bavariensis
 Borrelia spielmanii

Borrelia bisettii
 Borrelia lusitaniae
 Borrelia valaisiana

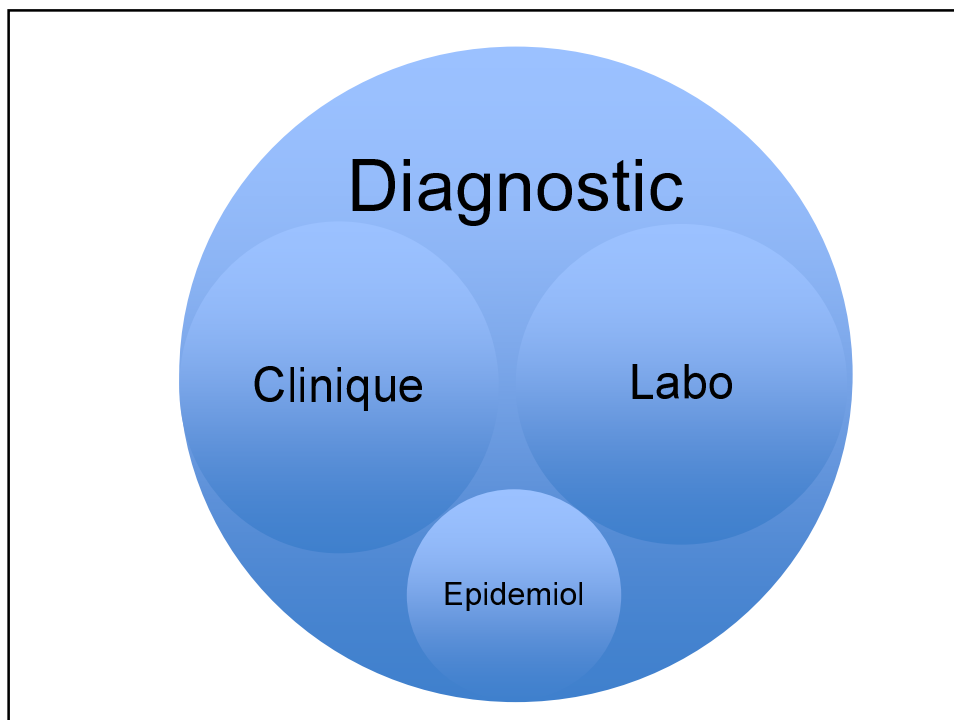
NON !!
 Fièvres
 récurrentes

Vers la Borréliose de Lyme

- 1883 Acrodermatite (ACA) (Buchwalder)
- 1908 Erythème (Afzelius)
- 1911 Lymphocytome (LCB)
- 1922 Paralyse à tique
- 1948 Spirochètes dans la peau
- 1975 Lyme Borréliose, Connecticut USA
- 1983 *Borrelia burgdorferi*

Stade clinique de la borréliose

Borreliose	Délai	Peau	Neurol	Artic.	Coeur
Précoce local	< 6-8 sem	EM			
Précoce disséminé	< 6 mois	EM multi LCB	X	X	X
Tardif	> 6 mois	ACA	X	X	



Serologie


EUCALB / ESGBOR

Tester en 2 étapes

Dépistage IgM und IgG (EIA)

si réactif:

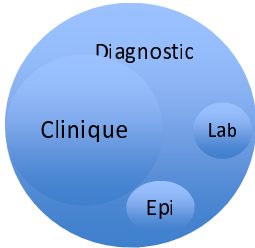
Confirmation par Immunoblots



Erythema migrans

Diagnostic clinique !

- pathognomonique
- Sérologie pas utile



Valeurs prédictives - EM

	Pos	Neg	Total		
Sérologie	Pos	50	37	87	VPP 57.5 %
	Neg	50	263	313	VPN 84 %
	Total	100	300	400	Prévalence 25 %
	Test	Sens.	Spec.		
	50%	87.6%			

Valeurs prédictives - EM


	Pos	Neg	Total		
Pos	50	236	286	VPP	17.5 %
Neg	50	1666	1716	VPN	97.1 %
Total	100	1902	2002	Prévalence	5 %
Test	Sens.	Spec.			
	50%	87.6%			

Sérologie

Valeurs prédictives - EM

	Pos	Neg	Total		
Pos	50	1230	1280	VPP	3.9%
Neg	50	8670	8720	VPN	99.4 %
Total	100	9900	1000	Prévalence	1 %
Test	Sens.	Spez.			
	50%	87.6%			


Sérologie



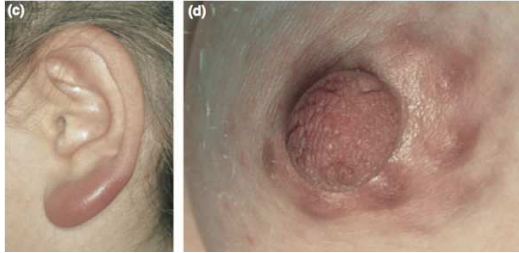
Aide du Labo Borrelia

Biopsie
Injection intradermale et aspiration

- × Analyse par PCR (Analyse du génome)
 - Sensibilité 50 - 80%
 - Spécificité >99 %
- × Culture (Analyse des souches)
 - 2 à 8 semaines + PCR sur le milieu
 - Sensibilité faible




Lymphocytoma cutis benigna



- Nodule bleu-rouge
- Oreille, aréole,
Scrotum
- Atypique si plat (corps)
- Rare (<5%)

Sérologie
Si forte suspicion VPP acceptable



Cardite

- Bloc AV aigü II, III
 - Myocardite ou péricardite occasionnellement
 - Diagnostic difficile
 - Très rare (<< 1%)
 - Morbidité élevée
 - Peut entraîner la mort
 - Sérologie seule possibilité
 - Sensibilité 80 % ,
 - Spécificité 95 %
- très bonne VPN >99 % mais faible VPP < 20 %



Arthrits

Forme typique

- Grande articulation (Gonarthrits)
- Synovie avec épanchement profus
- Répétition
 - USA et plus rare en Europe
 - Pas myalgie, arthralgie, fibromyalgie ou polyarthrite
- Sérologie (avec confirmation par immunoblot)
 - Sensibilité >99 %
 - Spécificité 95 %
- ADN dans le liquide ou tissu synovial: sensibilité 80%



Acrodermatitis chronica atrophicans

- Main, bras, jambe, extrémités
- peau fine « papier de soie »
- Lésion rouge-bleue persistante
- Association polyneuropathie
- Rare (1%)
- Borréliose tardive, chronique
- Pas de souvenir de piqûre !

ACA

Clinical Picture | [Volume 11, ISSUE 10](#), P800, October 01, 2011
Lancet Infectious Disease DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70121-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70121-3)

Barabara Binder. Differential diagnosis of skin changes on the lower extremities in chronic venous insufficiency. Wiener Medizinische Wochenschrift 166(9-10) 2016. DOI: 10.1007/s 10354-016-0478-6

ACA

- Sérologie dépistage
Sensibilité >99.9% , Spécificité >87 %
- Sérologie de confirmation
Sensibilité >99.9 % , Spécificité >95 %
- **Problème** = séroprévalence chez personne âgée et personnes en contact fréquent avec piqûres de tiques

Valeurs prédictives - ACA

	Pos	Neg	Total			
Sérologie IgG	Pos	10	49.5	59.5	VPP	16.8 %
	Neg	0	940.5	940.5	VPN	100 %
	Total	10	990	1000	Prévalence	1 %
	Test	Sens.	Spez.			
		100 %	95 %			

Valeurs prédictives - ACA

	Pos	Neg	Total			
Sérologie IgG	Pos	250	37.5	287.5	VPP	87 %
	Neg	0	712.5	712.5	VPN	100 %
	Total	250	750	1000	Prévalence	25 %
	Test	Sens.	Spez.			
		100 %	95 %			

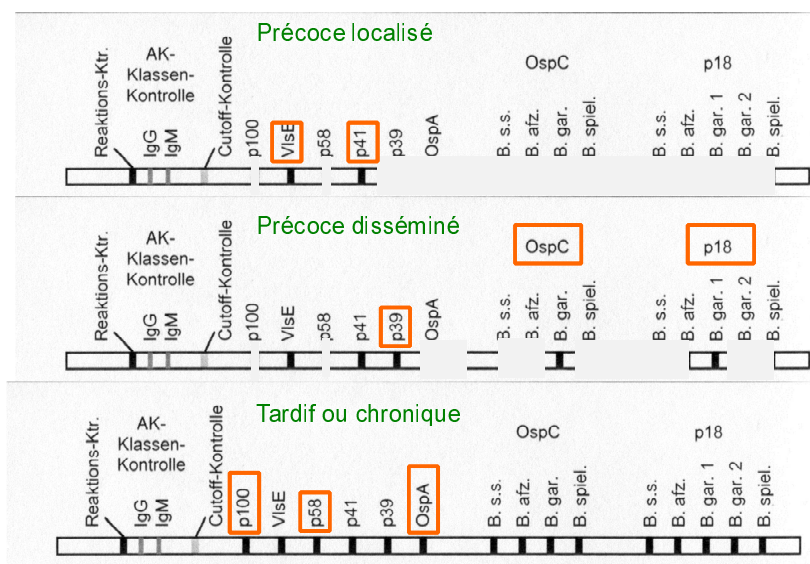
Confirmation IgG

- Au dépistage positif
- Immunoblot (lineblot, dotblot, Westernblot)
- Réponses pour chaque antigène spécifique défini
- Evolution dans le temps et aux contacts répétés
- Information complémentaire

TOUTEFOIS

**Pas une preuve de maladie active !
Ne détermine pas l'espèce responsable !**

Ex. Evolution sérologique sur un Lineblot



THM

1. La borreliose est principalement clinique
2. La sérologie exclut plus facilement une borreliose
3. Les cas rares ne sont pas confirmés par sérologie
4. La sérologie est une preuve de contact
5. IgM n'est pas un marqueur d'infection
6. La sérologie n'indique pas l'espèce en cause
7. La détection de l'ADN apporte la spécificité

Diagnostic méningo-encéphalites

Culture LCR+Sang	PCR LCR	Sérologie LCR+Sérum	Sérologie Sérum
<i>S.pneumoniae</i>	HSV	Neuroborréliose	
<i>N.meningitidis</i>	VZV	Neurosyphilis	MEVE
<i>L.monocytogenes</i>	enterovirus	...	dengue
<i>H.influenza b</i>	Parechovirus		WNV
<i>S.pyogenes</i>	« Bactéries »		JEV
<i>S.agalactiae</i>	CMV		...
<i>S.aureus</i>	EBV		
<i>E.coli</i>			
....	...		

Neuroborréliose

L'oubliée de première intention



Laboratoire

- × Ponction Lominaire
- × Envoi du LCR **et** sérum prélevé le **même** jour

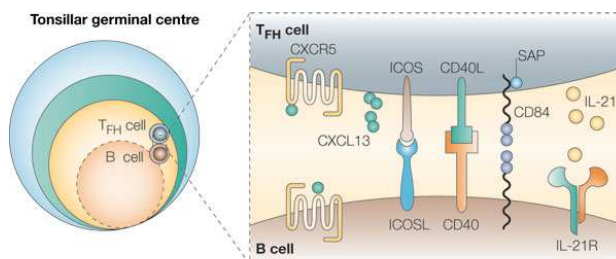
Recommandation internationale:

Dépistage des IgG et IgM dans le LCR et sérum

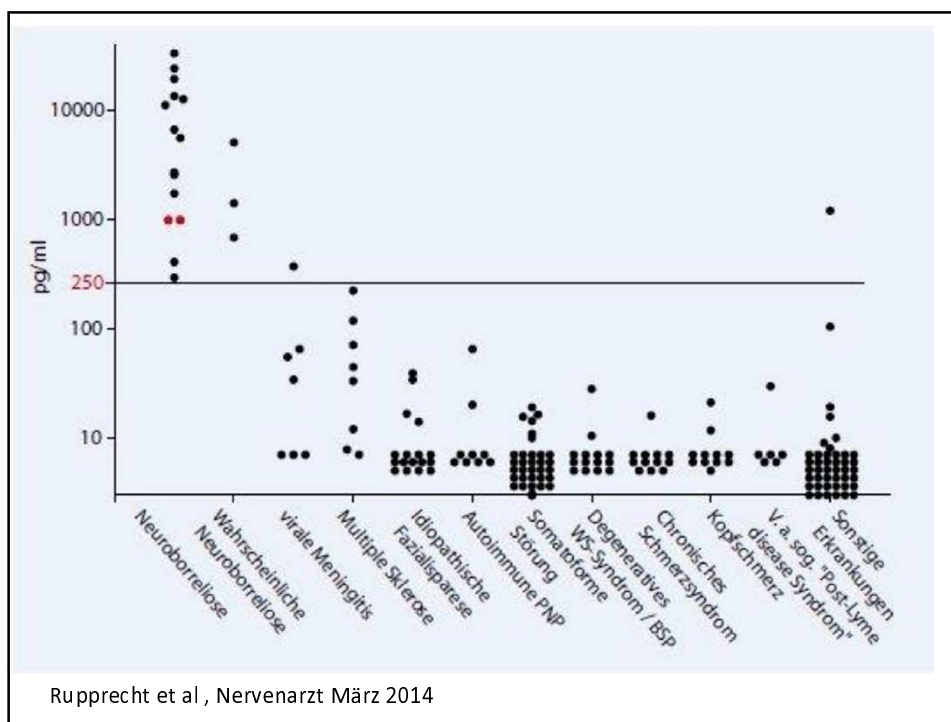
Détermination de la production intrathécale spécifique

Nouveau
Biomarqueur « non » spécifique

Chemokine CXCL13



Copyright © 2005 Nature Publishing Group
Nature Reviews Immunology



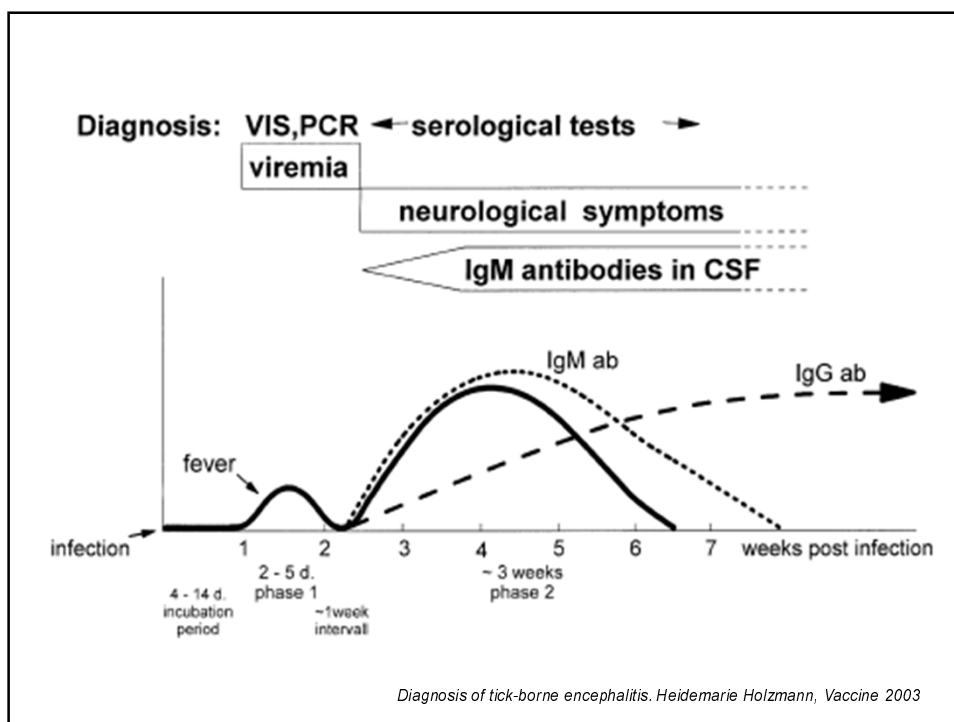
THM

1. LCR obligatoire pour le diagnostic
2. Pleocytose nécessaire pour considérer le diagnostic
3. IgG anti-VlsE dans le LCR est un dépistage utile
4. Synthèse intrathécale utile, son absence n'exclut pas NB: délai de réponse <6 semaines et sensibilité max 85%
5. CXCL13 est un biomarqueur à la valeur >250pg/ml (ou plus spécifique >500pg/ml)
6. PCR ou culture jamais en première intention

MEVE, FSME, TBE

Diagnostic sérologique

NRZK/ CNRT Laboratoire de Spiez (Dr.Rahel Ackermann)



Situations 1

Primo-infection ne pouvant pas être détectée par sérologie

1. **Phase prodrome d'une infection**
MEVE-FSME: Virémie pouvant générer un pic de fièvre mais généralement sans incidence clinique. Stade sans IgM mais PCR positive dans le sang.

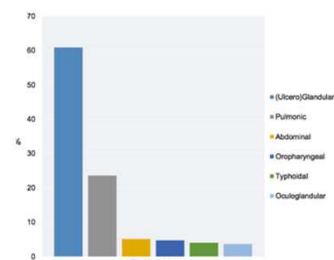
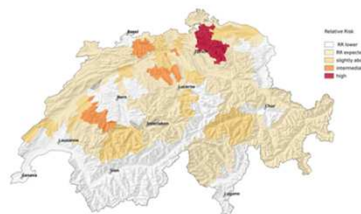
Situation 2

Méningo-encéphalite détectée par sérologie mais pas par PCR

1. **Phase aiguë avec signes méningés**
MEVE-FSME: Stade clinique sans virémie ni virus dans le LCR
! Le manque de spécificité des IgM et l'infection possible par d'autres flaviviridés fait intervenir
l'anamnèse,
la séroconversion des IgG,
le test de neutralisation ou
l'avidité.

F.tularensis

- Agent de la tularémie sous forme moins virulente en Europe *F.tularensis holarctica*
- Transmission par contact animaux, aérosol, eaux contaminées, arthropodes (CH 57% dont),....
- 2009: 6 cas / 2012: 41 /2015: 50 et en 2017: 120 !!
- Détection rare dans les tiques (<0.01%) mais important avec 33% des cas CH transmis par les tiques* (*I.ricinus* ?)
- Clades en CH: B 51 et B 50 *



*Tularemia in Switzerland 2004-2016, Altpeter et al Poster SSM2017



X

Situation 3

Tularémie ulcéro-glandulaire
Infection par la piqûre de tique

1. Culture de la lésion ou de la biopsie
2. PCR plus sûr et rapide
3. Sérologie plus incertaine, (réactions croisées diminue la VPP)

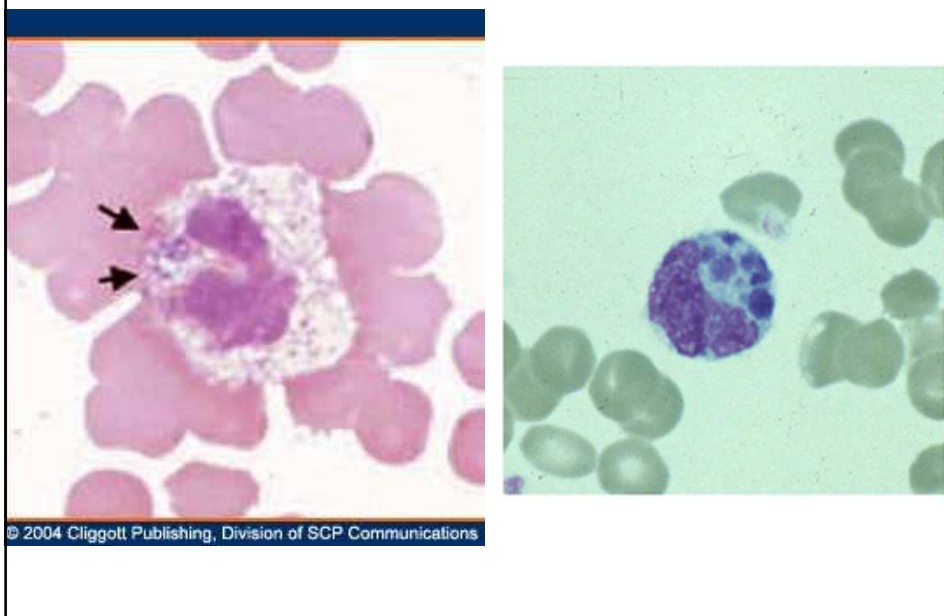
Maladies à tiques

Quel choix de diagnostic pour les autres ?

Aspects cliniques

	Anaplasma	Ehlichia	Neoerhlichia	Lyme
fièvre	++++	+++	+++	(0)
céphalée	+++	++	++	++
myalgie	++	++	+	++
arthralgie	++	++	+++	++
A. neurologique	0	+		+
A. respiratoire	+	+	+	0
nausée	+	++	+	(0)
rash	0	0	+	EM
thrombocytopénie	+++	+++		0
ASAT/ALAT	+++	+++		0
leucopénie	++	++		(+)

A. phagocytophilum HGA: morula



Septicemia Caused by Tick-borne Bacterial Pathogen *Candidatus Neorhlichia mikurensis*

Sciences-Tech. Modifié le 08 juillet 2014



Jan S. Fehr,¹ Guido V. Bloemberg,¹ Claudia Ritter, Michael Hombach, Thomas F. Lüscher, Rainer Weber, and Peter M. Keller

Six Suisses infectés par une nouvelle maladie transmise par les tiques



Cette troisième maladie semble moins dangereuse que la borréliose notamment. [Patrick Pleul/dpa -]

Après la borréliose et la méningo-encéphalite, une troisième maladie transmise par les tiques a fait son apparition. Toutefois, selon des chercheurs zurichoïses, elle semble moins dangereuse.

Rickettsia

- Spotted Fever Group:
R. conori - *R. sanguineus*
- SENLAT - TIBOLA / escarre:
R. slovaca, *R. raoulti* -
Dermacentor reticulatus et
D. marginatus
- LAR (lymphangite)
- Rickettsiose africaine
- Europe - SFR à suivre:
R. monacensis - *R. helvetica* -
R. aeschlimani - *R. massiliae*

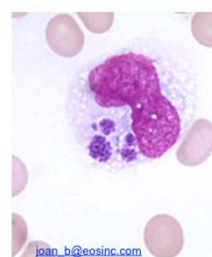
Europe 2012: emergent pathogens



X

E. chaffeensis

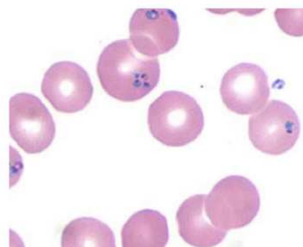
- *Amblyoma americanum*,
- *E. canis* chez les chiens
- *E. ewingii*
- *E. muris*-like
- Ehrlichiose monocytaire
- syndrome « grippal » - rash
(enfants) - syndrome GI -
Atteinte SNC -



X

Babesia microti

- Ixodes scapularis (USA)
- Retraitée avec 3 semaines de fièvre, sueur, anémie, thrombocytopénie, hépatopathie et forme annulaire sur le frottis de sang (parasitémie 1%).
[Retour de Long Island.](#)
- Ixodes ricinus (CH)
- Pas de cas cliniques publiés - présente dans la tique. Connu *B. divergens* bovins (très rares chez humains!). *B. venatorum* - rôle?
- Autres tiques - Babésioses canines.



X

Take Home Message

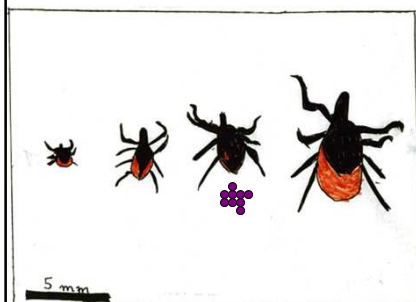
- Méthodes sérologiques spécifiques inutilisables pour le diagnostic des pathogènes rares ou non connus localement
- Diagnostic s'oriente vers la **PCR spécifique** ou à large spectre
- Observation directe** (microscopie, coloration) important
- La preuve par des méthodes directes est nécessaire

Merci pour votre attention

Grazie mille

Organismes dans les tiques

<input type="checkbox"/>	Borrelia	10-35%
<input type="checkbox"/>	MEVE - FSME	0-3%
<input type="checkbox"/>	Francisella	0.1 %
<input type="checkbox"/>	Ehrlichia	6.4 %
<input type="checkbox"/>	Anaplasma	1.5 %
<input type="checkbox"/>	Rickettsia	10%
<input type="checkbox"/>	Babesia	1.9 %
<input type="checkbox"/>	Bartonella	??



Lommano E. et al Appl. Environ. Microbiol. 2012
Wicky et al Eur.J.Clin. Microb. Inf. Dis 2000