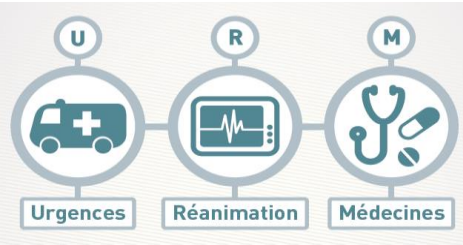
Hôpitaux de Toulouse

Borréliose de Lyme (européenne)

(ou rester clinique – et critique)

Guillaume Martin-Blondel
Service des maladies infectieuses et tropicales, CHU de Toulouse
& UMR INSERM CNRS 1043, Centre de Physiopathologie Toulouse-Purpan



JUP, 5 octobre 2018

Objectifs

1. Conduite à tenir après une piqûre de tique
2. Tableaux cliniques évocateurs et <u>non</u> évocateurs de borréliose
3. Incluant examens complémentaires et leurs limites, et le traitement

1. CAT piqûre de tique

- Femme, 45 ans, née en France, pas de terrain particulier, vit à Massat en Ariège, maison-jardin, chien. Loisirs: randonnées, champignons...
- Elle vient vous voir le 05/10/2018 car elle a été piquée le 03/10/2018 par une tique alors qu'elle se promenait en foret
- Elle a retiré la tique le soir même
- Elle présente depuis le 04/10 une rougeur autour du point de piqure et est donc inquiète

Sur quels éléments vous appuyez-vous pour évaluer la possibilité qu'il s'agisse d'un érythème migrant?

Chronologie +++

Morsure de tique du genre *Ixodes*

↓ Incubation: 3 à 30 jours après inoculation

Erythème migrant

Tout érythème après piqure de tique n’est pas un érythème migrant !!!!!!!

Tick bite with mild allergic reaction. **Not an erythema migrans.** Allergic reactions typically appear within the first 48 hours of tick attachment and are usually <5 cm in diameter.

Réaction érythémateuse apparaissant dans les 2 jours de la morsure de la tique, de moins de 5 cm de diamètre, souvent prurigineuse et mal délimitée ➔ réaction à la piqûre

Si érythème < 5 cm: considérer comme évocateur d’ECM:

- Délai d’apparition de l’érythème > 3 jours après la morsure (incubation…)
- Caractère extensif

1. CAT piqûre de tique

- Vous ne retenez pas l'hypothèse d'un érythème migrant
- La patiente vous demande
  - S'il faut faire des examens complémentaires?
  - S'il faut une antibioprophylaxie?
  - Ce qu'elle doit surveiller?

Quels éléments de réponse pouvez vous lui donner?

Risque de transmission ?

- Probabilité transmission: 1-2%/piqûre
  - Durée d'attachement:
    - Pas de risque si < 24h
    - Risque maximum entre H48 et H72
      - Migration à l'occasion du repas sanguin des *Borrelia* présentes au niveau intestinal vers les glandes salivaires: <u>24 à 48 h</u>

Importance de l'examen minutieux du tégument après une exposition <u>et</u> le lendemain

Stanek Lancet 2012

Situations au cours desquelles la sérologie n’a pas d’indication

- Sujets asymptomatiques
- Piqûre de tique sans manifestation clinique
- Dépistage systématique des sujets exposés
- Érythème migrant typique
- Contrôle sérologique systématique des patients traités
- Sujets présentant des signes non évocateurs d’une borréliose (douleurs chroniques…)

Prophylaxie

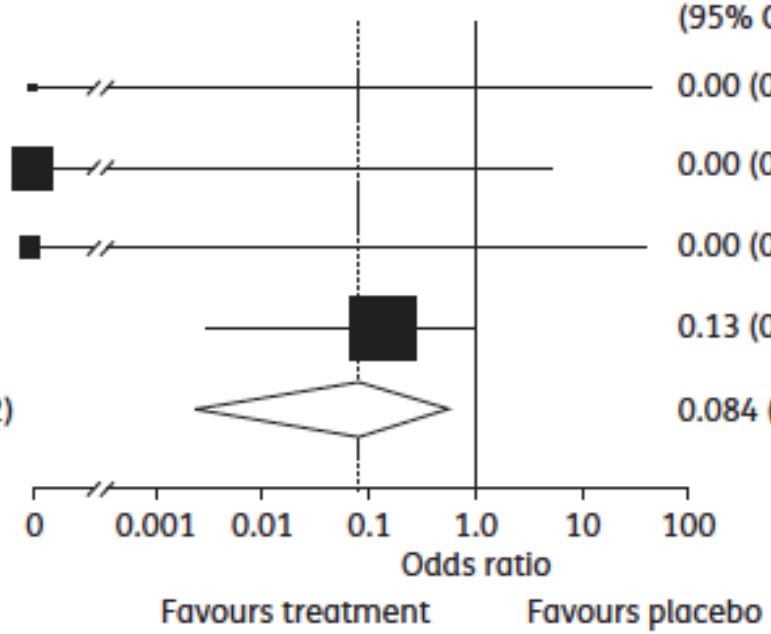
L'antibioprophylaxie systématique après piqûre de tique n'est pas recommandée

- **Peut être discutée si risque élevé**
  - piqûres multiples/nymphes
  - long délai d'attachement > 36 heures
  - fort taux d'infestation des tiques > 20%
- **Modalités**
  - Doxycycline PO : 200 mg monodose (A)
  - Amoxicilline PO : 3 g/j 10 à 14 j (B)

SPILF 2006 non repris par HAS 2018

Prophylaxie

Study name	Study size	Treatment *n/N* (%)	Placebo *n/N* (%)	Odds ratio (95% CI)	*P* value
Costello *et al.*	56	0/27 (0.0)	1/29 (3.4)	0.00 (0.00–41.90)	1.00
Shapiro *et al.*	365	0/192 (0.0)	2/173 (1.2)	0.00 (0.00–4.80)	0.45
Agre and Schwartz	179	0/89 (0.0)	1/90 (1.1)	0.00 (0.00–39.42)	1.00
Nadelman *et al.*	482	1/235 (0.4)	8/247 (3.2)	0.13 (0.003–0.97)	0.045
Pooled results	1082	1/543 (0.2)	12/539 (2.2)	0.084 (0.0020–0.57)	0.0037

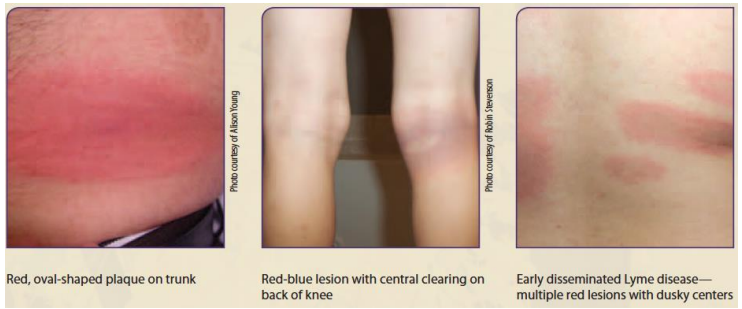


- Doxycycline 200 mg 1 prise
- “In highly endemic areas for Lyme disease, 49 patients (95% CI, 45–106) would need to be treated to prevent one case of Lyme disease”

Warshafsky, JAC 2010

Erythème migrant

- 80% des borrélioses de Lyme en France
- Dans les 30 jours suivant la piqure
- Macule ou papule érythémateuse centrée par le point de piqure, à croissance centrifuge annulaire
  - Prurigineux ou non
  - <u>Formes atypiques +++</u>
  - Rarement multiples ou associé à ADP périphérique, fièvre, céphalées, arthralgies (dissémination)



Erythème migrant

Photos F. STRLE

CAT érythème migrant

- Diagnostic clinique, pas d'examen complémentaire
  - Sérologie négative > 50% des cas
- Traitement recommandé:
  - Etudes européennes, faible niveau de preuve
  - Amoxicilline 3 g/jour (50 mg/kg.j en 3 prises) ou Doxycycline 200 mg/j 14 jours
    - 10 j Doxy non inférieur à 14j ou 20j
    - 21 jours si fièvre, céphalées, arthralgies (dissémination)
  - Alternative si allergie, enfant < 8 ans ou grossesse au T2 et T3: Azithromycine 1000 mg J1 puis 500 mg 6 jours

HAS 2018
Cadavid, Cochrane 2016
SPILF 2006, Reco EFNS, EJN 2014
Stupica, CID 2012 & Wormser Ann Intern Med 2003

Tableaux cliniques

- Melle H, 18 ans
- Née en France, parents d'origine algérienne
- Aout 2016: Transfert en neurologie CHU via Saint-Gaudens pour méningo-encéphalite aigue fébrile
  - Tableau évoluant progressivement depuis 10 jours, hospitalisée depuis 3 jours
  - Fièvre 39° C, céphalées, troubles de la vigilance, confusion, syndrome méningé
  - 250 GB, 90% L, Prot. 2,20 g/L, hypoglycorachie 1,8 mmoL/L
  - IRM cérébrale: méningite, pas de lésion parenchymateuse
  - J2 amoxicilline + aciclovir IV
  - PCR HSV/VZV négatives; bactério standard négative

Une histoire vraie (parmi d'autres…)

- Quelles hypothèses vous semblent plausibles devant ce tableau de méningo-encéphalite subaiguë lymphocytaire hypoglycorachique?
- En pratique:
  - Virus: HSV/VZV/CMV/EBV – (sérologie VIH -)
  - Bactério:
    - Listéria (pas de terrain, LCS stérile)
    - Spirochètes:
      - Pas d'argument pour leptospirose
      - TPHA – VDRL –
      - Sérologie Borréliose ELISA négative
    - Tuberculose: BAAR-, PCR-, culture en cours
  - Cryptococcose: Myco LCR –
  - NI: Pas de cellule atypique cytologie LCS, pas d'argument BBS/LES/Behcet
- Stop ACV, poursuite Amoxicilline
- RHZE d'épreuve sans CTC

} J+1 RHZE nette amélioration

Une histoire vraie (parmi d'autres…)

- Amélioration trop rapide pour être en rapport avec le traitement RHZE…
- En fait commençait à s'améliorer sous Amox/ACV
- Sérologie LB sur LCR: Positive, avec synthèse intra-thécale d'Ac anti-Borrelia !!!!!!!!!!!!!!!!!
- Diagnostic retenu: Neuroborréliose précoce (pas de notion de piqure de tique)
- TTT 4 semaines de C3G 2g
- Evolution favorable

La maladie de Lyme existe !

1. Fébrile ! Hypoglycorachique !
2. Formes précoces: Séro LCR +++
3. Inclure Borrelia dans le bilan de méningite lymphocytaire

Manifestations systémiques

Morsure de tique du genre *Ixodes*

Incubation: 3 à 30 jours après inoculation

Erythème migrant

Dissémination hématogène

Formes disséminées précoces
J5 à M6

- Neuro-borrélioses précoces
- Arthrites
- Lymphocytome cutané borrélien
- Atteinte cardiaque

Formes disséminées tardives
> 6 mois

- Neuro-borrélioses tardives
- Arthrites
- Acrodermatite chronique

Diagnostic = Faisceaux d'arguments

Exposition à piqûre de tique

+

Manifestations cliniques compatibles

+

Démonstration de la borréliose (sérologie)

+

Exclusion autres causes (formes chroniques +++)

> 50% Lyme n'ont pas souvenir de piqûre

Manifestations atypiques possibles

Limites des examens complémentaires

Importance d'assurer un DIAGNOSTIC

Consensus SPILF 2006, O'Connell COID 2010

Neuro-borréliose précoce (J5-M3)

- 5 % après un érythème migrant
- Tableau rarement fébrile
  - Méningo-radiculite sensitive (douloureuse), polyradiculonévrite, plexite, méningite, ménngo-encéphalite, méningo-myélite
  - Paralysie faciale (diplégie faciale +++), ou autres paires crâniennes
- Diagnostic
  - Sensibilité sérologie sanguine 75 à 95 % des cas selon le kit
  - Indication PL (sauf PFP où sérologie positive suffit)
    - Méningite lymphocytaire (peut manquer) normoglycorachique
    - Index anticorps anti-Borrelia: Sérologie et synthèse intra-thécale Ac:
      - (IgG LCR/ IgG sang) / (Albumine LCR/Albumine sang), Se = 75% Spe = 97%
    - PCR LCS: Sensibilité 40% dans les neuro-borrélioses aigues
  - Négativité N'ELIMINE PAS LE DIAGNOSTIC ➔ ttt probabiliste?

Blanc, Neurology 2007; Reco SPILF 2006; HAS 2018

Neuro-borréliose précoce (J5-M3)

Cas particuliers : enfants

→ Chez l'enfant, en cas de paralysie faciale périphérique isolée et unilatérale, sans notion d'antériorité d'érythème migrant et sans signe méningé, même frustre, il est recommandé de pratiquer en première intention une sérologie sanguine (et non une ponction lombaire) :

- en cas de sérologie positive, la ponction lombaire sera réalisée à la recherche d'une méningite ;
- en cas de sérologie initiale négative, un suivi clinique rapproché est nécessaire (recherche d'autres étiologies ou apparition de nouveaux signes neurologiques), de même qu'une nouvelle sérologie sanguine de contrôle à 3 semaines. En cas de séroconversion, la ponction lombaire sera réalisée à la recherche d'une méningite.

- Hors syndrome méningé associé (➔ PL)
  - Si sérologie positive: faire PL pour rechercher méningite
  - Si sérologie négative: pourquoi ne pas faire la PL?
  - Méningite lymphocytaire peut manquer…
  - ➔ Si sérologie négative, faire PL pour index anticorps?

HAS, 2018

Autres atteintes précoces

- Arthrite: 10% des cas de Lyme
  - Mono ou oligo-arthrite aigue/subaigue asymétrique (genou)
  - Liquide purulent (PNN) mais discordance avec absence sepsis/SIB
  - Diagnostic:
    - Sérologie sanguine (même combat)
    - PCR sur liquide synovial Sens. 50-70%
    - Exclusion autres diagnostics

- Rarement (< 5%)
  - Myocardite : BAV, troubles du rythme
  - Atteinte oculaire: Conjonctivite, kératite, uvéite
  - ECM multiples (non centrés par un point de piqure)

  } Sérologie

  - Lymphocytome cutané bénin (Nodule ou plaque érythémateuse indolore - Oreille, aréole, scrotum)

Photos F. STRLE

Lymphocytome cutané bénin

- Diagnostic: Sérologie et biopsie
  - diagnostic différentiel (montre infiltrat lymphocytaire B polyclonal)
  - PCR sur la biopsie cutanée

Photos F. STRLE

Quel traitement dans les formes précoces?

- Etudes européennes, faible niveau de preuve
  - **Atteinte neurologique:**
    - Ceftriaxone 2 g/j (100 mg/kg/j max 2g chez l'enfant) ou Doxycycline 200 mg/j pendant 21 jours

➔ Ⓦ **Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, double-blind, randomised trial**

Unn Ljøstad, Eirik Skogvoll, Randi Eikeland, Rune Midgard, Tone Skarpaas, Åse Berg, Åse Mygland

Lancet Neurol 2008; 7: 690-95

    - Cas particulier de l'enfant avec PFP isolée sans méningite: Amoxicilline 100 mg/kg/j 21 jours
  - **Atteinte rhumatologique:**
    - 1ère ligne: Doxycycline 200 mg/j ou Amoxicilline 3g/j 28 jours
    - 2ème ligne: Ceftriaxone 2g 28 jours

HAS 2018

SPILF 2006, Reco EFNS, EJN 2014

Quel traitement dans les formes précoces?

- **Lymphocytome cutané borrélien:**
  - Doxycycline 200 mg/j 21 jours ou Amoxicilline 3 g/jour (50 mg/kg.j en 3 prises)
  - Alternative si allergie, enfant < 8 ans ou grossesse au T2 et T3: Azithromycine 1000 mg J1 puis 500 mg 9 jours
- **Atteinte cardiaque:**
  - Doxycycline 200 mg/j 21 jours ou Amoxicilline 3 g/jour
  - Ceftriaxone 2g/j initialement si hospitalisation avec possible relais PO
- **Atteinte ophtalmologique** = atteinte neurologique

HAS 2018

Formes tardives → problématique diagnostique

- **Neuro-borréliose chronique (rarissime)**
  1. Polyneuropathie sensitive axonale
  2. Méningo-encéphalite chronique lentement progressive
  - Explorations neurologiques (IRM/EMG) dont:
    - Sérologie dans le sang +
    - PL avec sérologie et synthèse intra-thécale Ac +
      - PCR LCS: Sensibilité 10% dans les neuroborrélioses chroniques
- **Arthrites récidivantes ou chroniques**
  - Mono ou oligo-arthrite non distale
  - Explorations rhumatologiques pour diagnostic étiologique dont:
    - Sérologie dans le sang +
    - +/- PCR liquide synovial: sensibilité 50-70%

Formes tardives ➔ problématique diagnostique

- **Acrodermatite chronique atrophiante (1%)**
  - Lésions érythémateuses initialement oedémateuses puis atrophiques/indurées
  - 50%: douleurs neuropathiques homolatérales
  - Diagnostic: Sérologie et histologie (PCR sur la biopsie)
    - lésions atrophiques, sclérose et dilatations vasculaires

Formes tardives:

1. **Sérologie négative rend le diagnostic peu probable**
2. **LYME EST <u>UN DIAGNOSTIC PARMI D'AUTRES</u> +++++++**

Quel traitement dans les formes tardives?

- **Atteintes neurologiques:**
  - 1ère intention: Pénicilline G 24 MUI/j ou Ceftriaxone 2g/j 28 jours
  - 2ème intention: Doxycycline 200 mg/j 28 jours
- **Atteinte rhumatologique:**
  - 1ère ligne: Doxycycline 200 mg/j 28 jours
  - 2ème ligne: Ceftriaxone 2g/j 28 jours
- **Acrodermatite chronique atrophiante:**
  - 1ère intention: Doxycycline 200 mg/j 28 jours
  - 2ème intention: Ceftriaxone 2g/j 28 jours

HAS 2018

Une autre histoire

- Homme de 60 ans, ATCD « métabolique » (HTA, surpoids, pas de diabète connu), Ingénieur, Toulouse, loisirs « standards »
- Notion de piqures de tiques anciennes et d'érythème migrant traité par 6 semaines d'amoxicilline en 2012
- Consulte car se plaint depuis 1 an, début brutal
  - Asthénie sans amaigrissement. Pas de syndrome fébrile
  - Difficultés d'endormissement
  - Troubles de la concentration et de la mémoire
  - Douleurs articulaires migratrices sans synovite
  - Paresthésies migratrices
- Score d'Horowitz 60

Questionnaire du Dr Horowitz pour la Maladie de Lyme et le Syndrome Infectieux Multi-Systémique (MISDS)

Traduction libre par Mélanie Vachon d'un extrait du livre « Why can't I get better », Richard Horowitz, MD, St-Martin's Press, 2013, pages 34 à 37

SECTION 1 : FRÉQUENCE DES SYMPTÔMES – SCORE 1

Évaluez la fréquence de vos symptômes en fonction des scores suivants :

0 p

SECTION 2 : SYMPTÔME LES PLUS COURAMMENT RENCONTRÉS AVEC LYME – SCORE 2

Pour chacun des points suivants, si vous aviez obtenue une note de 3 pour ce même symptôme en

RÉSULTATS

Si vous avez obtenu un score total de 46 ou plus, il y a de fortes probabilités que vous souffriez de la maladie de Lyme et vous devriez consulter un médecin pour une évaluation plus poussée.

Si vous avez obtenu un score total situé entre 21 et 45, il est possible que vous souffriez de la maladie de Lyme et vous devriez consulter un médecin pour une évaluation plus poussée.

Si vous avez obtenu un score total en-dessous de 21, il est peu probable que vous souffriez de la maladie de Lyme.

19. Raideurs au cou ou dans le dos
20. Douleurs musculaires ou crampes
21. Contractions spontanées dans le visage ou autres muscles
22. Maux de tête
23. Craquements au niveau du cou ou raideurs
24. Picotements, engourdissements, sensation de brûlure, douleur lancinante (coups de couteau)
25. Paralysie faciale (paralysie de Bell)
26. Vision double ou floue
27. Bourdonnements, tintements (sonneries) ou douleurs dans les oreilles
28. Aggravation du mal des transports, vertiges
29. Étourdissements, mauvais équilibre, difficultés à marcher

38 symptômes

transmise par une tique. *1 point*

5. Vous éprouvez des douleurs musculaires migratoires (dont l'emplacement varie). *4 points*
6. Vous éprouvez des douleurs articulaires migratoires. *4 points*
7. Vous éprouvez des sensations de picotements, d'engourdissements, de brûlures qui migrent et/ou vont et viennent. *4 points*

SECTION 4 : ÉTAT DE SANTÉ EN GÉNÉRAL – SCORE 4

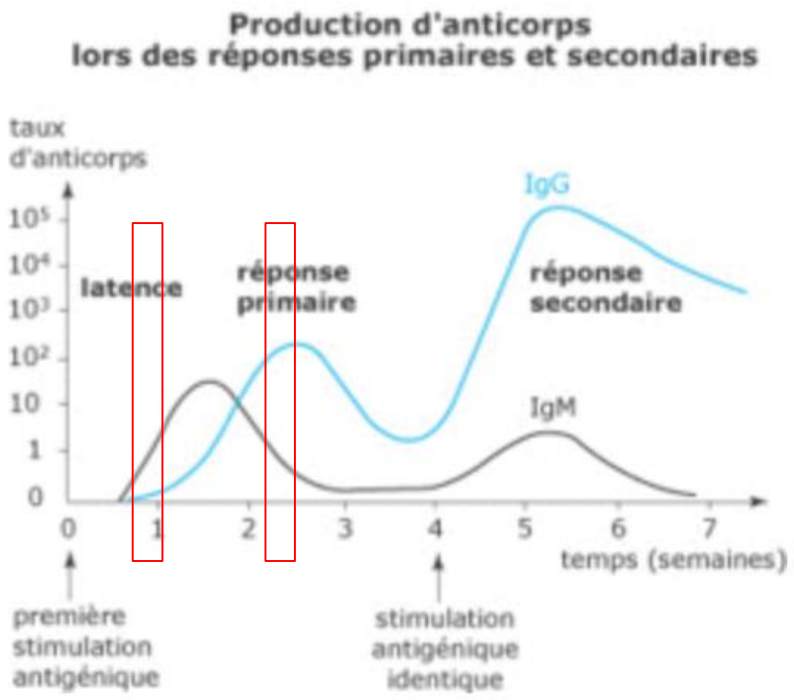
1. À propos de votre état de santé physique : au cours du dernier mois (30 jours), pendant combien de jours estimez-vous ne pas vous être senti en bonne santé physique?
   _____ jours.
   Déterminez le nombre de point accumulés en fonction du nombre total de jours :
   0-5 jours = 1 *point*
   6-12 jours = 2 *points*

Une autre histoire

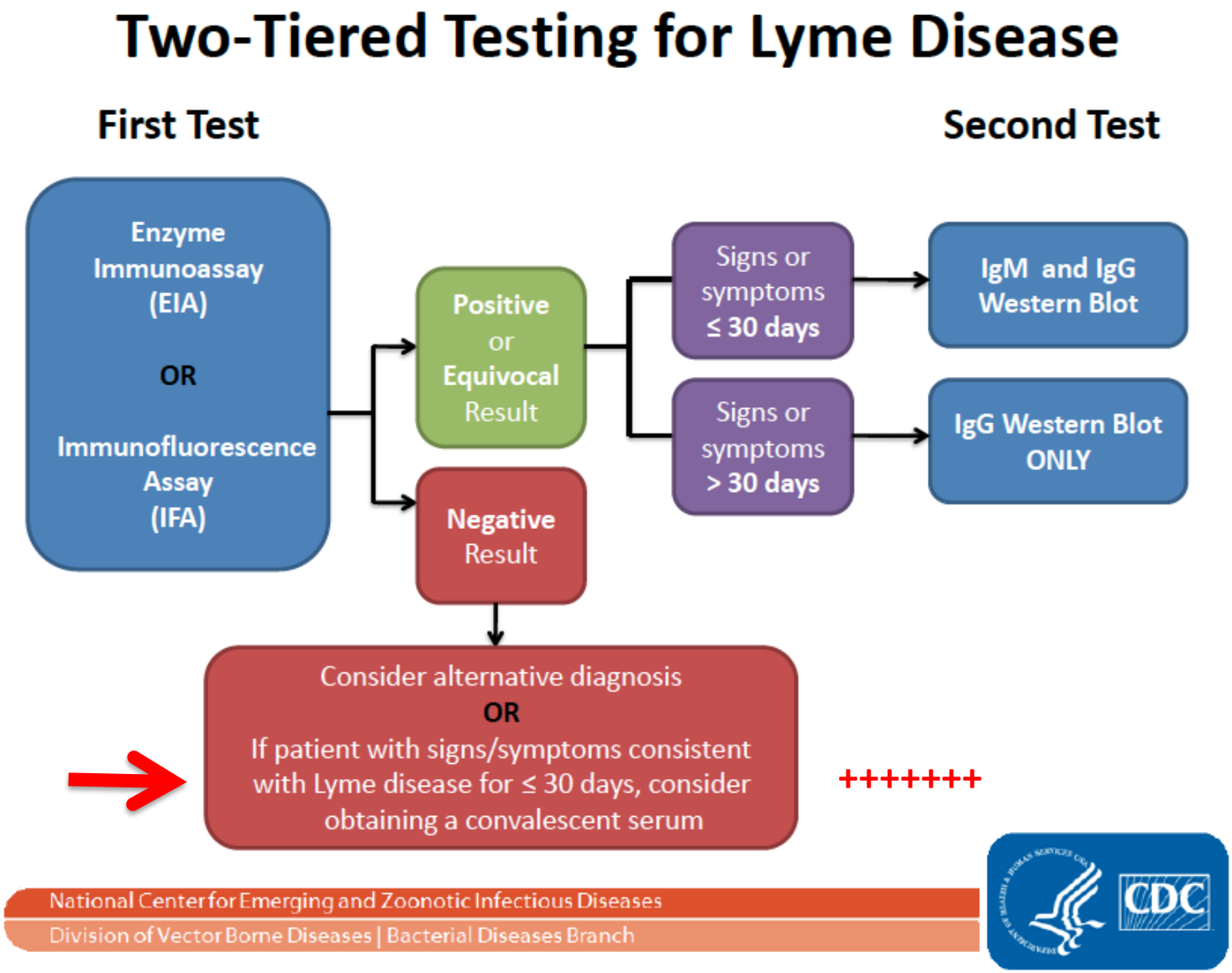
- Homme de 60 ans, ATCD « métabolique » (HTA, surpoids, pas de diabète connu), ingénieur, Toulouse, loisirs « standards »
- Notion de piqures de tiques anciennes et d'érythème migrant traité par 6 semaines d'amoxicilline en 2012
- Consulte car se plaint depuis 1 an, début brutal
  - Asthénie sans amaigrissement. Pas de syndrome fébrile
  - Difficultés d'endormissement
  - Troubles de la concentration et de la mémoire
  - Douleurs articulaires migratrices sans synovite
  - Paresthésies migratrices
  - Score d'Horowitz 60
- 2 ELISA Borrelia +: IgM + 2,2 et 2,4 (N< 2), IgG –
- Examen physique pauvre; Biologie simple normale (NFS, CRP)

Une autre histoire

- 2 ELISA Borrelia +: IgM + 2,2 et 2,4 (N< 2), IgG –
- **Que pensez vous des résultats de la sérologie?**
  1. Probable faux positif des Ig M
  2. Incomplète: ELISA + doit être suivi d'un WB de confirmation



Sérologie borréliose



Une autre histoire

Vous lui expliquez que la sérologie en ELISA est en fait probablement négative, et que vous lui proposez de la contrôler avec un western blot de confirmation

Il vous explique que de toute façon une sérologie Borrelia négative n'écarte pas une maladie de Lyme

Que lui répondez vous?

Qu'il a raison !

Mais que c'est un peu plus compliqué que cela

Valeur diagnostique de la sérologie ?

Méta-analyse sérologies en Europe

Table 4 Summary estimates of sensitivity and specificity for IgM versus IgG versus IGM or IgG (IgT)

		IgM	IgG	IgT
		Estimate (95 % CI)	Estimate (95 % CI)	Estimate (95 % CI)
Erythema migrans	Sensitivity	0.426 (0.361 to 0.494)	0.359 (0.293 to 0.431)	0.606 (0.503 to 0.700)
	Specifcitiy	0.953 (0.924 to 0.971)	0.961 (0.939 to 0.975)	0.919 (0.885 to 0.944)
Neuroborreliosis	Sensitivity	0.600 (0.526 to 0.669)	0.589 (0.515 to 0.659)	0.865 (0.812 to 0.906)
	Specifcitiy	0.949 (0.924 to 0.966)	0.956 (0.935 to 0.971)	0.913 (0.869 to 0.942)
Lyme arthritis	Sensitivity	0.392 (0.279 to 0.517)	0.941 (0.857 to 0.977)	0.945 (0.842 to 0.982)
	Specifcitiy	0.951 (0.881 to 0.980)	0.969 (0.942 to 0.983)	0.921 (0.837 to 0.964)
Acrodermatitis Chronica Atrophicans	Sensitivity	0.184 (0.090 to 0.340)	0.987 (0.821 to 0.999)	0.978 (0.874 to 0.996)
	Specifcitiy	0.965 (0.930 to 0.983)	0.966 (0.952 to 0.976)	0.932 (0.883 to 0.962)
Unspecified Lyme borreliosis*	Sensitivity	0.596 (0.324 to 0.820)	0.557 (0.448 to 0.661)	0.792 (0.960 to 0.867)
	Specifcitiy	0.911 (0.818 to 0.959)	0.986 (0.877 to 0.998)	0.947 (0.725 to 0.992)

IgT refers to assays measuring IgM and IgG simultaneously. 95 % CI = 95 % confidence interval. *Analyses were not possible for healthy controls; these are the estimates for studies including cross-reacting controls

Leeflang, BMC Infectious Diseases 2016

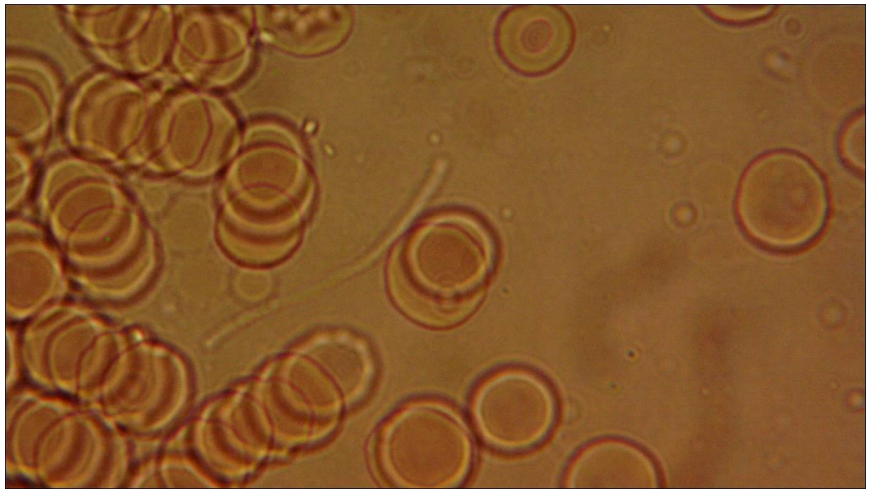
Limites de la sérologie?

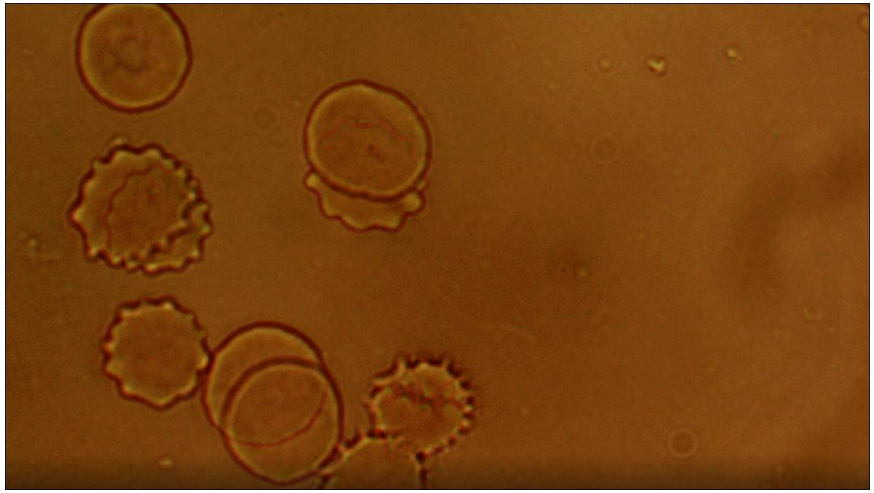
Comme son nom l'indique, il s'agit d'une sérologie !!

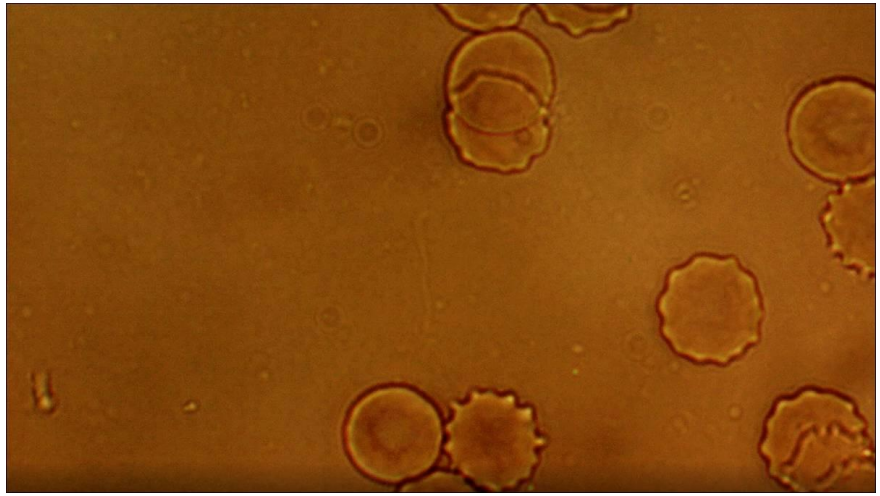
1. Faux négatifs avant 6-8 semaines
   - Sérologie peut être négative dans les borrélioses précoces
     - Négativité n'écarte pas borréliose si tableau compatible (neuroborrélioses!)
   - Mais sensibilité IgG décente si symptômes > 6 semaines
     - ELISA négatif après 6 semaines d'évolution: Borréliose peu probable
2. Sérologie positive n'affirme pas une infection active
   - Ne permet pas de différencier infection active, asymptomatique et cicatrice sérologique (Séroprévalence élevée des sujets sains)
   - Nombreuses réactions croisées
     - Syphilis, EBV, CMV, HIV, HSV, Toxoplama, Paludisme, FR, ACAN
     - IgM faiblement positives persistantes
   - Ne permet pas d'évaluer la réponse au traitement (différence Coxiellose): pas de suivi sérologique après traitement

Une autre histoire

Ce patient s’est (auto-)réalisé un frottis sanguin au microscope à fond noir. En voici les photos (envoyées par mail)







Que lui répondez vous?

Autres examens complémentaires?

- Examens non validés:
  - PCR sur tique, ELISPOT LB, IP lymphocytes NK $CD3^-$ $CD57^{+,}$ PCR sang/urine, antigénurie, examen au microscope à fond noir d'un frottis sanguin

INFECTIOUS DISEASES, 2016
http://dx.doi.org/10.3109/23744235.2016.1144931

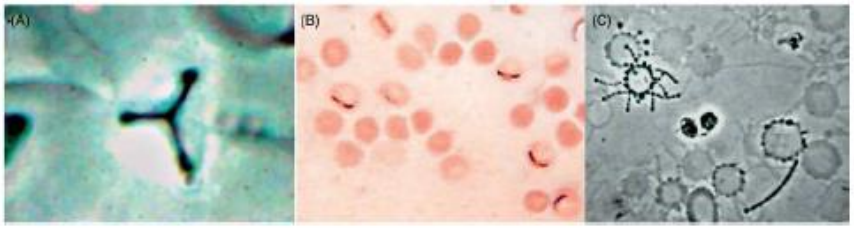
Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

ORIGINAL ARTICLE

Validate or falsify: Lessons learned from a microscopy method claimed to be useful for detecting *Borrelia* and *Babesia* organisms in human blood

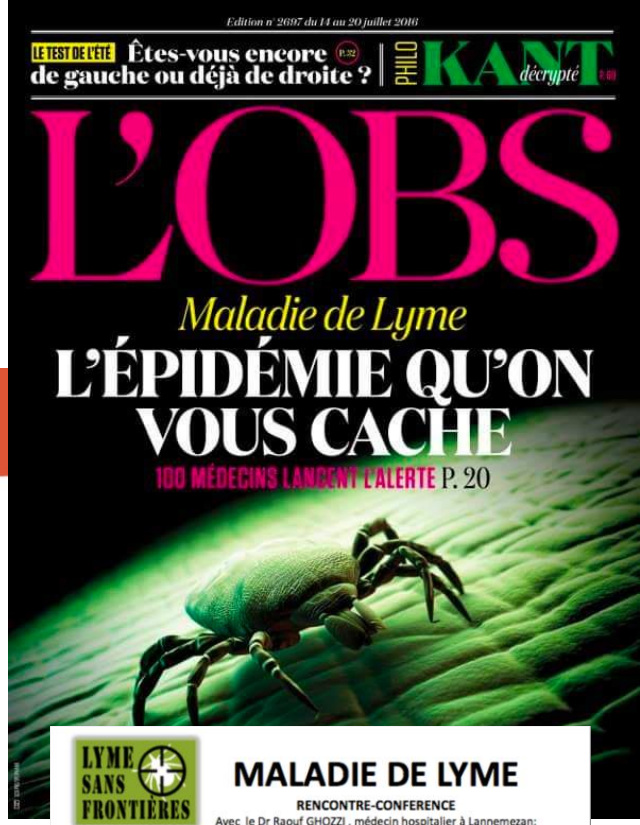
Audun Aase[a], Ondrej Hajdusek[b], Øivind Øines[c], Hanne Quarsten[d], Peter Wilhelmsson[e], Tove K. Herstad[a], Vivian Kjelland[f,g], Radek Sima[b], Marie Jalovecka[b], Per-Eric Lindgren[e,h] and Ingeborg S. Aaberge[a]

Groupe témoin : 88 % de positifs
Groupe infectés : 66 % de positifs



Controverse…

Dr Richard Horowitz



Controverse…

	Borréliose chronique	“Syndrome post-Lyme”
Tableau	Asthénie, algies diffuses, plaintes cognitives, troubles sommeil, irritabilité Pas d’anomalie objective clinique ou paraclinique	
Controverse porte sur…	Insuffisance diagnostique de la sérologie “Lyme à sérologie négative”	> 6 mois post-BL. Rôle pathogène de Borrelia résiduelles? Aucun substrat physiopathologique

CAT (HCSP 2014)	• Clinique compatible - sérologie négative OU clinique peu compatible - sérologie positive: « Le bénéfice du doute peut justifier un traitement anti-infectieux »
	DOXY 28j 1 FOIS
	• **Clinique peu compatible – sérologie négative: Pas de traitement sans diagnostic**
		• 5 études randomisées
		  • ATB IV ou PO vs placebo
		  • 4, 8 voire 12 semaines
		  • Doxy+Clarithro+HCQ
		  • Absence d’intérêt, effets secondaires
		• Diagnostic différentiel: Fibromyalgies / Comorbidités psychiatriques

Limite	Effet anti-inflammatoire de la DOXY?	

Hassett Am J Med 2008,Klempner NEJM 2001, Kaplan Neurology 2003, Krupp Neurology 2003, Fallon Neurology 2008, **Berende, NEJM 2016**

Approach to diagnosing Lyme disease misses a large proportion of cases

Numerous????

Richard I Horowitz *internist*

Hudson Valley Healing Arts Center, New York, NY 12538, USA

Reference?

Many physicians who care for patients with Lyme disease and who have followed the decades long debate on appropriate diagnosis and treatment agree that a new approach is needed.[1] Numerous scientific papers have shown that the two tiered testing strategy for diagnosing *Borrelia burgdorferi* misses a large proportion of cases.[2] This approach cannot diagnose new species of borrelia, including *B miyamotoi* and *B burgdorferi* sensu lato, which are also known to cause chronic illness.[3 4] Persistence of borrelia has also been recently reported by Johns Hopkins researchers, and mechanisms of persistence have included immune evasion and formation of biofilms. The Centers for Disease Control and Prevention recently reported a 320% increase in the number of Lyme cases over the past two decades,[5] so without a fundamental shift in the medical paradigm that we use to diagnose and treat Lyme disease the number of people chronically disabled from this illness will greatly increase.

Competing interests: None declared.

1 Borgermans L, Perronne C, Balicer R, et al. Lyme disease: time for a new approach? *BMJ* 2015;351:h6520. (3 December.)
2 Ang CW, Notermans DW, Hommes M, et al. Large differences between test strategies for the detection of anti-Borrelia antibodies are revealed by comparing eight ELISAs and five immunoblots. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011;30:1027-32.
3 Branda JA, Rosenberg ES. Borrelia miyamotoi: a lesson in disease discovery. *Ann Intern Med* 2013;159:61-2.
4 Rudenko N, Golovchenko M, Vancova M, et al. Isolation of live Borrelia burgdorferi sensu lato spirochetes from patients with undefined disorders and symptoms not typical for Lyme borreliosis. *Clin Microbiol Infect* 2015; published online 7 Dec.
5 Kugeler KJ, Farley GM, Forrester JD, et al. Geographic distribution and expansion of human Lyme disease, United States. *Emerg Infect Dis* 2015;21:1455-7. http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/21/8/14-1878_article.

Cite this as: *BMJ* 2016;352:i113

© BMJ Publishing Group Ltd 2016

International Journal of General Medicine

Dovepress
open access to scientific and medical research

Open Access Full Text Article

ORIGINAL RESEARCH

Empirical validation of the Horowitz Multiple Systemic Infectious Disease Syndrome Questionnaire for suspected Lyme disease

the scale and evaluated discriminant validity with the Big Five personality characteristics. The third study compared a sample of 236 patients with confirmed Lyme disease with an online sample of 568 healthy individuals.

Discussion: The results consistently demonstrated that the HMQ accurately differentiated those with Lyme disease from healthy individuals. Three migratory pain survey items (persistent muscular pain, arthritic pain, and nerve pain/paresthesias) robustly identified individuals with verified Lyme disease. The results support the use of the HMQ as a valid, efficient, and low-cost screening tool for medical practitioners to decide if additional testing is warranted to distinguish between Lyme disease and other illnesses.

Controverse…

Les dérives…

Recommandation de bonne pratique – Borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques

Prévention des maladies vectorielles à tiques (MVT)

Juin 2018

HAS HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Il est recommandé d'informer le patient de ne pas utiliser les autotests sur la maladie de Lyme disponibles en vente libre.

TOUTE MA PHARMACIE.co

Connexion (vide)

NOS UNIVERS ... IRE ANTI-RONFLEMENT

SANTE

…CTION PRÉCOCE
…ORRELIA EN CAS DE
…QUES - 1 TEST

…s | Donnez votre avis

…02 | Voir toutes les produits MEDISUR |

…e **test de Medisur** à domicile est capable de détecter des anticorps spécifiques dirigés contre la **bactérie Borrelia**. Cette bactérie est présente dans les tiques et peut infecter l'homme en cas de morsure. Elle s'attaque au système nerveux et peut entraîner des désordres neurologiques graves. Le dépistage précoce permet un traitement spécifique avec des antibiotiques qui éliminera l'infection.

Plus de détails

16,90 €

1 AJOUTER AU PANIER

PAIEMENT SÉCURISÉ 100%

LIVRAISON 48H

POINTS DE FIDÉLITÉ

TWEET PARTAGER GOOGLE+

Les conséquences des dérives…

Morbidity and Mortality Weekly Report
MMWR / June 16, 2017 / Vol. 66 / No. 23

Serious Bacterial Infections Acquired During Treatment of Patients Given a Diagnosis of Chronic Lyme Disease — United States

Natalie S. Marzec, MD[1]; Christina Nelson, MD[2]; Paul Ravi Waldron, MD[3]; Brian G. Blackburn, MD[4]; Syed Hosain, MD[5]; Tara Greenhow, MD[6]; Gary M. Green, MD[6]; Catherine Lomen-Hoerth, MD, PhD[7]; Marjorie Golden, MD[8]; Paul S. Mead, MD[2]

Patient A

A woman in her late 30s with fatigue and joint pain received a diagnosis of chronic Lyme disease, babesiosis, and *Bartonella* infection by a local physician. Despite multiple courses of oral antibiotics, her symptoms worsened, and a peripherally inserted central catheter (PICC) was placed for initiation of IV antibiotic treatment. After 3 weeks of treatment with IV ceftriaxone and cefotaxime, the patient's joint pain continued, and she developed fever and rash. She became hypotensive and tachycardic and was hospitalized in an intensive care unit, where she was treated with broad spectrum IV antibiotics and required mechanical ventilation and vasopressors. Despite maximal medical support, she continued to worsen and eventually died. The patient's death was attributed to septic shock related to central venous catheter–associated bacteremia.

Patient D

A woman in her 50s developed progressive weakness, swelling, and tingling in her extremities and received a tentative diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Despite various treatments over a 5-year period, her symptoms did not substantially improve, and a diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis was made.

The patient was subsequently evaluated by another physician and was told she had chronic Lyme disease, babesiosis, and Rocky Mountain spotted fever. Initial treatment with herbs and homeopathic remedies had no effect. She was treated with IV ceftriaxone and oral trimethoprim-sulfamethoxazole, acyclovir, fluconazole, and tinidazole. After 7 months of intensive antimicrobial treatment, her pain improved, but the weakness worsened. She discontinued treatment after developing *C. difficile* colitis that caused severe abdominal cramps and diarrhea. The *C. difficile* infection became intractable, and her symptoms persisted for over 2 years, requiring prolonged treatment. The patient subsequently died from complications of amyotrophic lateral sclerosis.

Conclusion

Tableau clinique +++

Compatible
- Précoce: EM, Neuro-B, arthrite, LCB
- Tardif: Arthrite, neuro-B, ACA

Non compatible
↓
Pas de sérologie
Diagnostic +++

Ex. complémentaires
- Sérologie (sauf EM)
- LCS, liq articulaire, biopsie cutané
- Diagnostics différentiels +++

Si sérologie faite

Sérologie + (parfois -)
Pas de D^ic différentiel
↓
ttt d'épreuve
- Efficace → Suivi
- Inefficace → Diagnostics différentiels, Pas d'ATB prolongée

Sérologie +
Pas de D^ic différentiel
↓
Un seul ttt d'épreuve
- Efficace → Suivi
- Inefficace → Diagnostics différentiels, Pas d'ATB prolongée

Sérologie - → Diagnostics différentiels, Pas d'ATB prolongée

Conclusion

- Etre clinique
- Etre critique pour interpréter la sérologie
  - Borréliose séronégative possible dans les atteintes précoces
  - Sérologie négative rend peu probable une borréliose après 6-8 semaines d'évolution des symptômes
- Borréliose fait partie des hypothèses diagnostiques
  - Méningite/méningo-encéphalite à liquide clair
  - Arthrite aigue ou chronique
  - MAIS N'EST QU'UNE HYPOTHESE DIAGNOSTIQUE PARMI D'AUTRES
- « Pas d'antibiotique sans diagnostic »

Merci de votre attention

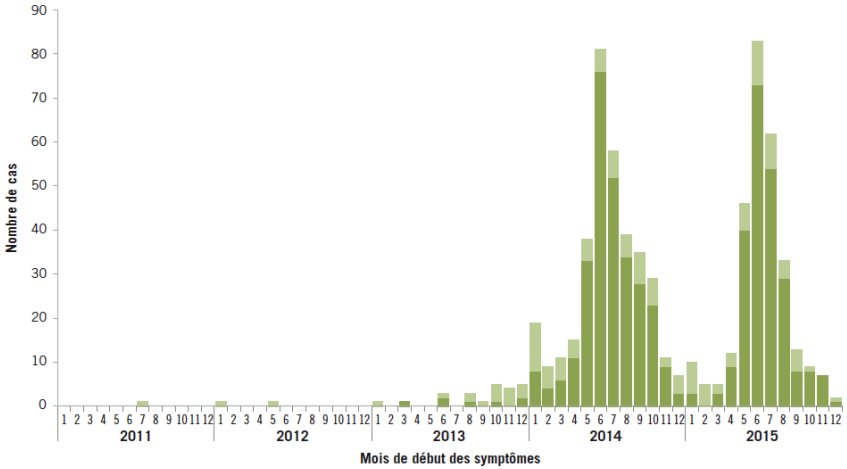
Stanek CMI 2011 & Lancet 2012
O'Connell Curr Op Inf Dis 2010
Consensus SPILF 2006
Avis HCSP mars 2014 et HAS 2018

Autres facteurs de risque

- France: 29 000 cas par an
  - 46 cas /100 000 hab
  - Alsace: 180 à 232/ 100 000 hab
- Activités et période à risque
  - Stade (nymphe), activité et conditions climatiques (Eté, < 1500 m), densité et type de végétation (forêt)

1. Séjour forestier (Profession ou loisir)
   - Séroprévalence: Forestiers: 14 à 22 % (Citadin: 3 à 4 %)
2. Période à risque: Juin-aout

Figure 2 : Distribution des cas certains et possibles par date de début des signes cliniques et selon la forme clinique.
Étude ALSA(CE)TIQUE. Janvier 2014 – décembre 2015 (n = 672)*



Rizzoli Euro Surveill 2011

Quel traitement dans les formes précoces?

- **Atteinte rhumatologique:**

L'évolution de l'épanchement est lente : disparition au bout de 3 mois à 6 mois.

→ En cas de récidive des symptômes ou de nouveaux symptômes :

- rechercher un diagnostic différentiel ;
- prendre un avis rhumatologique sur l'intérêt d'un nouveau prélèvement de liquide articulaire ;
- si la PCR est toujours positive 3 semaines après la fin du traitement antibiotique, une deuxième ligne de traitement antibiotique doit être proposée avec une molécule différente de la première.

L'arthrite réfractaire est définie comme ayant résisté à deux cures d'antibiotiques bien conduites avec une PCR sur le liquide intra-articulaire négative. Dans cette situation, un diagnostic différentiel doit être évoqué et un avis spécialisé est indispensable.

Les infiltrations intra-articulaires de corticoïdes peuvent constituer un traitement d'appoint des arthrites réfractaires après deux lignes d'antibiothérapie, sur avis spécialisé.

→ Ces thérapeutiques ne doivent pas être proposées :

- tant que la PCR est positive dans le liquide synovial ;
- moins de 3 semaines après la fin d'un traitement antibiotique.

Le traitement par corticothérapie générale n'est pas recommandé.

HAS 2018

Sérologie au CHU de Toulouse

- ELISA (IgG):
  - Technique: LIAISON XL, DiaSORIN®
  - Sensibilité: ECM 66,3%; neuroborréliose 90,8%; Arthrite 93,6%

- Si ELISA +: confirmation par Western-blot
  - Immunoblot commercial Virotech®, CNR
  - Spécificité 98%
  - Sensibilité: stade primaire 40%; neuroborréliose 93%, arthrite 97%

Dr D. DUBOIS

Controverse…

Les dérives…

Electrophotonique Ingénierie

Laboratoire d'imagerie macroscopique par effet de couronne

Maladie de Lyme
et co-infections
ou Maladies Vectorielles à Tiques (MVT)

Comment participer à l'étude en cours ?

Étude placée sous l'autorité médicale et scientifique du **Pr. Christian PERRONNE** (*Chef du Département des maladies infectieuses et tropicales au CHU Raymond Poincaré de GARCHES*) et du **Dr Raouf GHOZZI** (*PH – Médecine interne au CH de LANNEMEZAN*)

L'étude dans la pratique…

DÉROULEMENT CHRONOLOGIQUE

Dans le cas d'une maladie vectorielle à tique avérée ou suspectée chez l'un de vos patients, vous pouvez l'inviter à nous contacter de votre part pour intégrer l'étude en cours (05 63 81 99 63).

Un premier rendez-vous sera donné à votre patient.
Au cours de celui-ci :

- il signera d'abord une note d'information accompagnée d'un formulaire de consentement pour la participation à une étude biomédicale. (*Outre son consentement, cette note stipule toutes les garanties prises pour préserver son anonymat et le strict respect du secret médical*) ;
- Il remplira une grille d'évaluation clinique comportant 79 questions dont 71 avec auto-évaluation des intensités, fréquences et périodicités de ses symptômes ;
- Les captations photoniques de ses doigts seront réalisées en laboratoire ;
- Il lui sera ensuite proposer l'évaluation* thérapeutique de l'appareil à micro-courants « Vital Harmony » durant un mois.

Un second rendez-vous lui sera proposé.
A l'exception de la note d'information, les mêmes opérations seront réitérées. Un graphe comparatif entre le premier questionnaire clinique et le second lui sera remis. Un commentaire verbal d'évaluation expérimentale de l'évolution des infections détectées (s'il y a lieu) lui sera également fait.

A votre demande, nous vous transmettrons tous les éléments relatifs à votre patient dans le cadre de cette étude.

L'étude en cours…

INTITULÉ

Détection des borrélioses et des maladies vectorielles à tique par imagerie macroscopique par effet de couronne et évaluation thérapeutique non invasive d'un appareil à micro-courants « VITAL HARMONY »

- ***Étude validée par le CCTIRS*** (*Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé*) – Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche – Direction de la recherche et de l'innovation.
- ***Etude déclarée à la CNIL***

Etape 1
Détection photonique

Etape 2
Évaluation thérapeutique

Renforcement
du système de défense naturelle

Savez-vous que le corps humain contient près de dix fois plus de cellules bactériennes que de cellules le constituant ?

Savez-vous encore que, lorsqu'elles se trouvent dans un milieu propice, les bactéries et autres virus peuvent se multiplier à une vitesse vertigineuse en doublant leur population toutes les 20 minutes ?

Si la plupart de ces micro-organismes sont inoffensifs, voire utiles, certains d'entre eux sont pathogènes et à l'origine de maladies infectieuses telles que le rhume, la grippe ou encore la rougeole pour ne citer que les plus courantes.

Les blessures bénignes, telles que des coupures, ouvrent encore la porte à d'autres espèces qui peuvent rapidement proliférer.

Avec Vital Harmony et son programme de renforcement du système de défense naturelle :

- Vous éliminerez rapidement et naturellement la plupart de ces parasites courants qui empoisonnent et handicapent votre vie quotidienne.

- Tonus et vitalité caractérisent cet outil performant qui vous rendra davantage de services que vous ne l'imaginez !

Les caractéristiques
de Vital Harmony

Programmes
- Anti-stress
- Retour à un sommeil naturel
- Élimination des maux de tête
- Renforcement du système de défense naturelle

Fonctionnalités
- Sélecteur de programmes
- Capteur de pouls
- Détecteur de sensibilité dermique
- Affectation automatique des temps d'utilisation

→ *Ergonomique*
→ *Grande simplicité d'utilisation*
→ *Garantie un an*

NOTE

Vital Harmony est un appareil de Bien-Être répondant aux normes électromédicales (CEI 60601) et conforme aux directives CE.
En présence d'un quelconque problème de santé, utilisez cet appareil uniquement après avoir consulté votre médecin.

Pour plus d'informations...

Consultez votre revendeur habituel
ou visitez notre site de vente en ligne :
http://www.biomos.fr

CE

Vital HARMONY
by BIOMOS Technology

Solutions de Bien-Être et de confort naturel

Renforce
le système de défense naturelle

Combat
insomnies, migraines, stress

Fabriqué en France

Les micro-courants au service de votre Bien-Être

Depuis plus d'un siècle, la science connaît les bienfaits des très faibles courants pour stimuler l'organisme.

Ils œuvrent avec une grande efficacité pour, par exemple, accélérer les cicatrisations ou fortifier le système de défense naturelle.

De récentes études en neurosciences montrent encore que les micro-courants peuvent agir avec bénéfice sur le cerveau pour renforcer certaines fonctions fragilisées par notre mode de vie stressant.

Qu'est-ce qu'un micro-courant ?

Un micro-courant est un courant de très faible intensité généralement utilisé pour reproduire les courants électriques cellulaires.

Mis à part, parfois, quelques légers picotements, ils sont totalement imperceptibles et sans danger pour la santé.

Intérêts des micro-courants

- Ils stimulent efficacement l'organisme et ses processus d'autoréparation.
- Ils sont totalement indolores et sans effet secondaire.

Les micro-courants constituent une solution douce, efficace et naturelle pour aider votre organisme à renforcer ses défenses et surmonter une trop grande fatigue physique ou intellectuelle.

Comment les micro-courants agissent-ils ?

D'un point de vue biologique, il est désormais prouvé scientifiquement que toute cellule vivante se caractérise par une importante activité électrique.

De l'ordre de quelques micro-volts, cette activité naturelle, à la fois changeante et très complexe, tient au fait que le corps humain est en grande partie constitué d'eau saline (plus de 70%).

Avec ces micro-courants naturels et les différents champs électromagnétiques tout aussi naturels qui en découlent, la Nature a développé un excellent système d'information et d'échange pour optimiser l'équilibre physico-chimique du corps.

Ainsi, en utilisant harmonieusement de semblables micro-courants, l'organisme réagit, d'abord au niveau des tissus puis de chaque cellule, pour gérer les informations qu'il reçoit.

Ces informations, liées essentiellement aux fréquences utilisées, induisent une cascade de réactions dont l'effet biologique est de consolider ou rétablir une fonction déficiente tout en éliminant ses facteurs parasites.

Vital Harmony, des innovations majeures

Pour lutter efficacement et naturellement contre la migraine, le stress et l'insomnie, Vital Harmony utilise les micro-courants de manière intelligente.

Des programmes adaptés

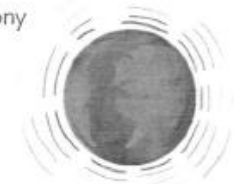
Parce que chaque personne est unique, notre technologie l'est aussi. Elle prend en compte votre pouls cardiaque et les caractéristiques de votre peau pour transférer les fréquences bénéfiques à votre Bien-Être.

En toute simplicité, choisissez le programme que vous souhaitez utiliser. Celui-ci s'adapte alors pour optimiser votre temps de séance (7-14 ou 21 mn).
Il ne vous reste qu'à prendre en main les poignées et à vous relaxer pendant que les micro-courants agissent pour vous !

Un champ électromagnétique 100% naturel

Notre planète est vivante et généreuse d'énergies dans lesquelles nous baignons. Ainsi, l'activité cérébrale qui caractérise notre cerveau est en relation avec certaines ondes naturelles dont la source se trouve au cœur même de la Terre : les ondes Schumann. Mais la pollution électro-magnétique que nous subissons en permanence peut altérer cette harmonie.

Pour votre Bien-Être, Vital Harmony accompagne chacune de vos séances en générant automatiquement un champ d'énergie destiné à vous reconnecter naturellement à la symphonie des ondes vitales de la Terre.



Controverse…

Les dérives…

Methods: Internet searches using the Google search engine were performed to identify the websites of clinics and services that marketed nonantimicrobial therapies for Lyme disease.

Lantos, Clin Infect Dis 2015

Table 1. Examples of Alternative Medical Therapies Marketed to Patients for the Treatment of Lyme Disease

Categories of Therapy	Examples
Oxygen	Hyperbaric oxygen Hydrogen peroxide Ozone
Energy and radiation	Ultraviolet light Photon therapy "Cold" lasers Saunas and steam rooms "Rife" therapy (electromagnetic frequency treatments) Magnets
Metal/chelation	Mercury chelation and removal Dimercaptosuccinic acid (DMSA) 2,3-Dimercapto-1-propanesulfonic acid (DMPS) Alpha lipoic acid (ALA) Ethylene diamine tetraacetic acid (EDTA) Removal of dental amalgam Colloidal silver Bismuth
Nutritional supplements	Vitamins C and B12 Herbs Garlic, cilantro, Chlorella, Sarsaparilla, Andrographis, Turmeric, Olive leaf, Cat's claw Burnt mugwort (moxibustion) Glutathione Fish oil Magnesium Salt
Biological and pharmacologic	Urotherapy (urine ingestion) Enemas Bee venom Hormonal therapy Dihidroepiandrostenedione, Pregnenolone, Cortisone, Hydrocortisone Synthetic thyroid hormone Lithium orotate Olmesartan Cholestyramine Naltrexone Sodium chlorite (bleach) Intravenous immune globulin (IVIG) Apheresis Stem cell transplantation

Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

Médecine et maladies infectieuses 46 (2016) 343–345

Médecine et maladies infectieuses

Éditorial

Position de la Société de pathologie infectieuse de langue française à propos de la maladie de Lyme

Lyme disease: The French Infectious Diseases Society's statement

Plan national de lutte contre la maladie de Lyme et les maladies transmissibles par les tiques 2016

Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE
DES AFFAIRES SOCIALES
ET DE LA SANTÉ

- **Axe 1**: Améliorer la surveillance vectorielle et les mesures de lutte contre les tiques
- **Axe 2**: Renforcer la surveillance et la prévention des maladies transmises par les tiques
- **Axe 3:** Améliorer et uniformiser la prise en charge des malades (sollicitation SPILF)
  - Bilan standardisé des infections transmises par les tiques
  - Elaboration d'un PNDS
  - Statut ALD via l'HAS
- **Axe 4:** Améliorer les tests diagnostiques
  - CNR et ANSM
- **Axe 5**: Mobiliser la recherche sur les maladies transmises par les tiques
  - Projet OH TICKS (ANR)
  - PHRC 2017: cohorte des patients exposés

15. Autres agents transmis par les tiques?

Oui, mais il s'agit de maladies infectieuses, pas d'un autre fantasme

Maladies	Clinique	Diagnostic	Traitement
Babésiose *Babesia divergens* et *B. microti*	Fièvre, lombalgies, céphalées, anémie hémolytique, ictère, HSMG (splenectomisé ++)	Frottis sanguin Sérologie	Macrolides
Fièvre Q *Coxiella burnetii*	• Aigue: pneumopathie, hépatite, fièvre isolée • Chronique: endocardite à hémocultures négatives	Sérologie	Doxycycline + Hydroxychloroquine
Ehrlichiose *Anaplasma* spp	Sd pseudogrippal fébrile, lymphopénie, thrombopénie, cytolyse	Sérologie +/- PCR	Doxycycline
Tularémie *Francisella tularensis*	Forme ulcéro-ganglionnaire	Sérologie PCR sur gglion	Fluoroquinolones +/- aminosides
Encéphalite à tique TBE virus	Sd fébrile aigu, intervalle libre, méningo-encéphalite	Sérologie +/- PCR Ponction lombaire	

Valeur diagnostique de la sérologie ?

Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 73 (2012) 246–251

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Diagnostic Microbiology and Infectious Disease

journal homepage: www.elsevier.com/locate/diagmicrobio

Evaluation of commercial screening tests and blot assays for the diagnosis of Lyme borreliosis☆

Laurent Busson [a,*], Marijke Reynders [b], Sigi Van den Wijngaert [a], Hafid Dahma [a], Marc Decolvenaer [a], Liesbet Vasseur [a], Olivier Vandenberg [a,c]

Table 2
Overall sensitivity, specificity, positive, and negative predictive value, and specificity in the control group.

	Screening tests				Blot assays									
	Diasorin liaison		Euroimmun anti-Borrelia		Virotech Line WE 222		Virotech Line WE 224-5		Mikrogen recomLine		Euroimmun Euroline-RN-AT		Viramed ViraStripe	
	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM
Overall sensitivity (%)	100	92.31	100	100	100	100	95	100	100	100	100	100	100	100
Overall specificity (%)	91.39	67.11	97.44	91.62	95.36	96.32	99.33	94.9	98.01	82.42	94.89	90.68	95.65	76.84
Specificity in control group (%)	95.83	85.11	100	97.96	97.92	100	100	100	95.74	93.48	97.87	95.65	97.96	87.76
Positive Predictive Value (%)	60.61	19.35	84	53.33	74.07	71.43	95	61.9	86.96	32.56	75.86	51.61	75.86	28.07
Negative Predictive Value (%)	100	99.03	100	100	100	100	99.33	100	100	100	100	100	100	100

Problème: 50% des kits utilisés en labo de ville ne sont PAS VALIDES!

- Savoir refaire la sérologie dans un laboratoire « agréé »

Busson, DMID 2012