

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2024–2025

N° 80

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Julie Morel

**PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25 OCTOBRE
2024**

**Internalisation des sérologies bactériennes au CHU
de Tours : de la prescription à l'interprétation**

JURY

**Président : Pr. Philippe LANOTTE, PU-PH, Bactériologie–Virologie et Hygiène
hospitalière, CHU de Tours et Faculté de Pharmacie de Tours**

**Membres : Dr. Cécile LE BRUN (Directrice), PH, Bactériologie–Virologie et
Hygiène hospitalière, CHU de Tours**

**Dr. Adeline PASTUSZKA (Membre), PH, Bactériologie–Virologie et
Hygiène hospitalière, CHU de Tours**

**Dr. Claudia CARVALHO–SCHNEIDER (Membre), PH, Maladies
infectieuses et Tropicales, CHU de Tours**

ANNEE : 2024 - 2025

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAudeau, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

ENSEIGNANTS

16 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAIE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAudeau	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

33 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DELAIE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE

Mise à jour - septembre 2024

DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	<i>Filière Officine</i>
---------------	----------	-------------------------

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

GERBIER	Soledad	ANGLAIS
---------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE

Mise à jour - septembre 2024



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

***D'**honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;*

***D'**exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*

***De** ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;*

***En** aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;*

***De** ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;*

***De** faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;*

***De** coopérer avec les autres professionnels de santé ;*

***Que** les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.*

Date : 25 octobre 2024

*L'étudiante
Madame Julie Morel*

*Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND*

Remerciements

Au Professeur Lanotte, mes 6 mois au sein de votre laboratoire ont été importants et m'ont permis de m'autonomiser en bactériologie, merci pour la confiance que vous m'avez accordée pendant ce semestre. Vos conseils et enseignements ont été précieux (je me rappellerai toujours grâce à vous la signification des lettres BBA sur les géloses !). Je suis honorée que vous ayez accepté de juger ce travail et de présider mon jury.

A Cécile, pour avoir accepté de diriger ma thèse. Je te remercie pour ta disponibilité et ton aide précieuse pour ce travail. Tes connaissances et tes conseils avisés durant mon semestre au labo m'ont permis de progresser.

A Adeline, merci pour tes conseils et enseignements lors de mon semestre parmi vous. Merci d'avoir accepté de juger ce travail et de faire partie de mon jury.

Au Docteur Claudia Carvalho-Schneider, merci d'avoir accepté de juger ce travail et de faire partie de mon jury.

A l'ensemble du laboratoire de bactériologie de Bretonneau, merci pour ce semestre passé avec vous, j'ai vraiment apprécié travailler et partager des moments avec vous tous.

Aux différents CNR (Marseille, Nîmes, Strasbourg, Pasteur), merci pour vos réponses à mes interrogations sur les différentes sérologies bactériennes.

A mes co-internes Tourangeaux : Carla, Arthur, Nico, Victor, Clem, Clara, Pauline, Susu, Capu et les autres. Merci pour ces semestres d'internat à vos côtés, j'ai vraiment apprécié travailler avec vous et apprendre à vous connaître, on aura bien rigolé ! Je vous souhaite le meilleur.

A mes copains de la fac d'Angers : Nico, Manet, Ben, Sullivan, Flo, Loul. Merci pour tous ces moments inoubliables de rire, de fiesta (oui le déli était un peu notre deuxième maison), mais de travail aussi évidemment.

A mes meilleures amies angevines, Marine, Clara et Eva. Merci pour votre soutien sans faille et votre présence tout au long de ces années d'études, merci de m'accompagner depuis toujours. Vous êtes comme des sœurs.

A Caro, ma coloc, merci pour ces moments passés ensemble depuis la P2, qu'est-ce qu'on aura ri. Le début des révisions de l'internat aura très mal commencé, avec plus de soirées au déli qu'à la BU mais on se sera bien rattrapées quand même, la preuve chère consœur !!!

A la famille Morin, merci pour votre soutien et votre accueil. Je suis chanceuse d'être tombée dans une super famille comme la vôtre.

A mes frères Tanguy et Pierre, pour votre présence et votre amour. Merci de toujours être là pour moi.

A mes parents, pour votre amour et soutien inconditionnel depuis toujours. Pour votre présence et votre aide que ce soit au niveau personnel ou professionnel. Si j'en suis là aujourd'hui, c'est en grande partie grâce à vous, vous m'avez transmis votre attrait pour les métiers de la santé et m'avez encouragé du début jusqu'à la fin.
Merci pour tout. Je vous aime.

A Baptiste, mon mari depuis peu. Je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu m'as apporté. Cette année 2024 aura été mouvementée, se marier et écrire sa thèse en même temps ce n'est pas de tout repos ! Mais grâce à ton aide précieuse et ton soutien, ça l'a fait (désolée encore pour toutes ces crises de stress).
Merci pour ces années de bonheur ensemble, hâte de vivre les prochaines. Je t'aime.

Résumé

Les infections bactériennes représentent un problème de santé mondial. Leur diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et d'imagerie. Celui-ci conditionne la prise en charge du patient. En microbiologie, il existe deux principales approches diagnostiques d'une infection bactérienne : le diagnostic direct par culture ou biologie moléculaire, et le diagnostic indirect, appelé sérologie. Au CHU de Tours, les sérologies pour la maladie de Lyme et la syphilis sont réalisées au sein du laboratoire de Bactériologie-Virologie. Les autres demandes sont encore envoyées à des laboratoires extérieurs. L'acquisition récente de l'automate VirClia[®] LOTUS va permettre d'internaliser un panel plus large de sérologies. Dans le cadre de cette internalisation, le premier objectif de cette thèse est de réaliser une revue de la littérature à propos des différentes sérologies, afin de mener à une juste prescription des services cliniques. Les informations recueillies sont classées dans un tableau récapitulatif. Le second objectif de ce travail est de proposer une aide à la validation biologique des résultats sous forme de logigrammes et de phrases de conclusion. Ces supports de base pourront être adaptés au fil du temps par les biologistes selon les retours d'expérience.

Mots-clés : Sérologie, bactéries, laboratoire, prescriptions, interprétations

Abstract

Bacterial infections are a major health concern in the world. Their diagnosis is based on a range of clinical, biological and imaging criteria and impact the patient's care and management. In microbiology, there are 2 main diagnosis approaches for bacterial infections: direct diagnosis through culture or molecular biology and indirect diagnosis, called serology. At Tours' hospital, Lyme and syphilis' serologies are managed by the bacteriology-virology lab. Other ones are still sent to external laboratories. The recent acquisition of VirClia® LOTUS automaton will allow to incorporate a larger panel of serologies. In the frame of this internalization, the first objective of this thesis is to realize a literature review regarding the serologies, in order to conduct to a correct prescription in clinical services. The gathered informations are sorted in a summary table. The second objective of this work is to provide a support to biological confirmation of results through flow charts and concluding statements. These basis supports would be adapted over the time and usage by biologists based on their feedback and experience.

Keywords: Serology, bacterium, laboratory, prescription, interpretation.

Table des matières

Liste des abréviations	12
Table des figures	13
Table des tableaux.....	14
Introduction.....	15
1. Généralités sur les sérologies bactériennes	17
1.1. Définition	17
1.2. Principales techniques utilisées	17
1.3. Intérêts	20
1.4. Limites.....	20
1.3. Pertinence des sérologies bactériennes selon le REMIC.....	21
2. Aide à la prescription des sérologies bactériennes	22
2.1. <i>Bartonella</i> spp	22
2.1.1. Généralités	22
2.1.2. Indication de la sérologie dans le diagnostic	23
2.1.3. Tests sérologiques	23
2.1.4. Performances des tests	24
2.2. <i>Brucella</i> spp	25
2.2.1. Généralités	25
2.2.2. Indication de la sérologie dans le diagnostic.....	25
2.2.3. Tests sérologiques	26
2.2.4. Performances des tests	27
2.3. <i>Borrelia</i> spp.....	28
2.3.1. Généralités	28
2.3.2. Indication de la sérologie dans le diagnostic	29
2.3.3. Tests sérologiques	30
2.3.4. Performances des tests	30
2.4. <i>Coxiella burnetii</i>	31
2.4.1. Généralités	31
2.4.2. Indication de la sérologie dans le diagnostic	31
2.4.3. Tests sérologiques	33
2.4.4. Performances des tests	33
2.5. <i>Francisella tularensis</i>	33
2.5.1. Généralités	33
2.5.2. Indication de la sérologie dans le diagnostic.....	34
2.5.3. Tests sérologiques	35
2.5.4. Performances des tests	35
2.6. <i>Leptospira</i> spp	35
2.6.1. Généralités	35
2.6.2. Indication de la sérologie dans le diagnostic	36
2.6.3. Tests sérologiques	37
2.6.4. Performances des tests	38
2.7. <i>Rickettsia</i> spp.....	38
2.7.1. Généralités	38
2.7.2. Indication de la sérologie dans le diagnostic	39

2.7.3.	Tests sérologiques	40
2.7.4.	Performances des tests	40
2.8.	<i>Treponema pallidum</i>	41
2.8.1.	Généralités	41
2.8.2.	Indication de la sérologie dans le diagnostic	42
2.8.3.	Tests sérologiques	43
2.8.4.	Performances des tests	44
2.9.	<i>Helicobacter pylori</i>	45
2.9.1.	Généralités	45
2.9.2.	Indication de la sérologie dans le diagnostic	46
2.9.3.	Tests sérologiques	47
2.9.4.	Performances des tests	47
2.10.	<i>Legionella spp</i>	47
2.10.1.	Généralités	47
2.10.2.	Indication de la sérologie dans le diagnostic	48
2.10.3.	Tests sérologiques	49
2.10.4.	Performance des tests	49
2.11.	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	49
2.11.1.	Généralités	49
2.11.2.	Indication de la sérologie dans le diagnostic	50
2.11.3.	Tests sérologiques	50
2.11.4.	Performances des tests	50
2.12.	Tableau récapitulatif	51
3.	Aide à l'interprétation des sérologies bactériennes	52
3.1.	<i>Bartonella spp</i>	52
3.1.1.	Dépistage par le LOTUS	52
3.1.2.	Logigrammes pour la validation biologique	53
3.1.3.	Proposition de phrases de conclusion pour la sérologie de dépistage	54
3.2.	<i>Brucella spp</i>	56
3.2.1.	Dépistage par le LOTUS	56
3.2.2.	Logigramme pour la validation biologique	56
3.2.3.	Proposition de phrases de conclusion pour la sérologie de dépistage	57
3.3.	<i>Borrelia spp</i>	58
3.3.1.	Dépistage par le LOTUS	58
3.3.2.	Logigramme pour la validation biologique	59
3.3.3.	Proposition de phrases de conclusion pour la sérologie	60
3.4.	<i>Coxiella burnetii</i>	60
3.4.1.	Dépistage par le LOTUS	60
3.4.2.	Logigramme pour la validation biologique	61
3.4.3.	Proposition de phrases de conclusion pour la sérologie de dépistage	62
3.5.	<i>Francisella tularensis</i>	63
3.5.1.	Dépistage par le LOTUS	63
3.5.2.	Logigramme pour la validation biologique	63
3.5.3.	Proposition de phrases de conclusion pour la sérologie de dépistage	64
3.6.	<i>Leptospira spp</i>	64
3.6.1.	Dépistage par le LOTUS	64
3.6.2.	Logigramme pour la validation biologique	65
3.6.3.	Proposition de phrases de conclusion pour la sérologie de dépistage	66
3.7.	<i>Rickettsia spp</i>	66

3.7.1.	Dépistage par le LOTUS	66
3.7.2.	Logigramme pour la validation biologique	67
3.7.3.	Proposition de phrases de conclusion pour la sérologie de dépistage.....	68
3.8.	<i>Treponema pallidum</i>	69
3.8.1.	Dépistage par CMIA-Alinity	69
3.8.2.	Logigramme pour la validation biologique	69
3.8.3.	Proposition de phrases de conclusion pour la sérologie	70
3.9.	<i>Helicobacter pylori</i>	71
3.9.1.	Dépistage par le LOTUS	71
3.9.2.	Logigramme pour la validation biologique	72
3.9.3.	Proposition de phrases de conclusion pour la sérologie de dépistage.....	72
3.10.	<i>Legionella spp</i>	73
3.10.1.	Dépistage par le LOTUS	73
3.10.2.	Logigramme pour la validation biologique	73
3.10.3.	Proposition de phrases de conclusion pour la sérologie de dépistage.....	74
3.11.	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	74
3.11.1.	Dépistage par le LOTUS	74
3.11.2.	Logigramme pour la validation biologique	75
3.11.3.	Proposition de phrases de conclusion pour la sérologie de dépistage.....	76
Discussion.....		77
Conclusion.....		80
Bibliographie.....		81

Liste des abréviations

Ac : Anticorps.
Ag : Antigène.
ASDOR : Antistreptodornases.
ASLO : Antistreptolysine O.
CHU : Centre Hospitalier Universitaire.
CLIA : Chemiluminescence enzyme immunoassay
CMIA : Chemiluminescent microparticle assay.
CNR : Centre National de Référence.
DMAE : 2-Diméthylaminoéthanol.
DOM-TOM : Départements d’Outre-Mer-Territoires d’Outre-Mer.
ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay.
Fièvre Q : Fièvre Query.
GNO : Gélose nutritive ordinaire
HAS : Haute Autorité de Santé.
HSH : Hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes.
IFI : Immunofluorescence Indirecte.
IgA : Immunoglobuline A.
IgG : Immunoglobuline G.
IgM : Immunoglobuline M.
IPP : Inhibiteur de la pompe à protons.
LAR: Lymphangitis-associated rickettsiosis.
LBA : Lavage broncho-alvéolaire.
LCR : Liquide Céphalo-Rachidien
MALT : Mucosa-associated lymphoid tissue.
MAT : Micro-Agglutination Test.
MGC : Maladie des griffes du chat.
PCR : Polymerase Chain Reaction.
PMO : Prélèvement multi-organes.
REMIC : Référentiel en microbiologie médicale.
RPR : Rapid plasma reagin
SAW : Séro-agglutination de Wright.
Spp : Species plurimae.
TNT : Test à antigène non tréponémique.
TSST-1: Toxic shock syndrome toxin-1.
TT : Test à antigène tréponémique.
UV: Ultraviolets.
VDRL: Venereal disease research laboratory.
WB: Western blot.

Table des figures

Figure 1 : Schéma explicatif du fonctionnement d'un test ELISA ^[8]	17
Figure 2 : Schéma explicatif du fonctionnement d'un test CLIA (Chemiluminescence enzyme immunoassay) ^[9]	18
Figure 3 : Schéma explicatif du principe de l'immunofluorescence indirecte ^[10]	18
Figure 4 : Schéma explicatif du principe de l'agglutination ^[11]	19
Figure 5 : Schéma explicatif du principe d'un western blot ^[12]	19
Figure 6 : <i>Bartonella henselae</i> en immunofluorescence indirecte ^[27]	24
Figure 7 : Cinétique d'évolution des anticorps au cours de la brucellose ^[50]	27
Figure 8 : Cinétique des anticorps et phase de positivité de la culture et de la PCR lors d'une fièvre Q aiguë ^[78]	32
Figure 9 : Chronologie des prélèvements à effectuer pour le diagnostic de la leptospirose ^[97]	37
Figure 10 : Les différentes techniques microbiologiques utilisables pour porter un diagnostic en fonction de l'évolution des signes cliniques ^[104, 107]	40
Figure 11 : Sérologie et stades de la syphilis ^[117]	43
Figure 12 : Répartition des méthodes de diagnostic des cas de légionellose en Europe (2011-2015) ^[132]	48
Figure 13 : Répartition des méthodes de diagnostic des cas de légionellose en France (1998 – 2022) ^[133]	49
Figure 14 : Logigramme d'aide à la validation biologique de la sérologie <i>Bartonella</i> spp. (MGC)	53
Figure 15 : Logigramme d'aide à la validation biologique de la sérologie <i>Bartonella</i> spp. (endocardite)	53
Figure 16 : Logigramme d'aide à la validation biologique de la sérologie <i>Brucella</i> spp	56
Figure 17 : Logigramme d'aide à la validation biologique de la sérologie <i>Borrelia</i> spp	59
Figure 18 : Logigramme d'aide à la validation biologique de la sérologie <i>Coxiella burnetii</i>	61
Figure 19 : Logigramme d'aide à la validation biologique de la sérologie <i>Francisella tularensis</i>	63
Figure 20 : Logigramme d'aide à la validation biologique de la sérologie <i>Leptospira</i> spp	65
Figure 21 : Logigramme d'aide à la validation biologique de la sérologie <i>Rickettsia</i> spp	67
Figure 22 : Logigramme d'aide à la validation biologique de la sérologie <i>Treponema pallidum</i>	69
Figure 23 : Logigramme d'aide à la validation biologique de la sérologie <i>Helicobacter pylori</i> .72	
Figure 24 : Logigramme d'aide à la validation biologique de la sérologie <i>Legionella</i> spp	73
Figure 25 : Logigramme d'aide à la validation biologique de la sérologie <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	75

Table des tableaux

Tableau 1 : Classification par pertinence des sérologies bactériennes issue du REMIC ^[13]	21
Tableau 2 : Sensibilité des tests sérologiques, type d'anticorps présents et examens complémentaires dans les trois phases de la borréliose de Lyme ^[67]	29
Tableau 3 : Principales caractéristiques des pathologies associées à des rickettsies en France ^[104]	39
Tableau 4 : Sensibilité et spécificité des tests sérologiques pour la syphilis ^[119]	45
Tableau 5 : Tableau récapitulatif des indications de prescription des sérologies bactériennes internalisées au CHU de Tours.....	51
Tableau 6 : Table d'aide à l'interprétation des résultats de sérologie <i>Bartonella</i> spp. (MGC).54	
Tableau 7 : Table d'aide à l'interprétation des résultats de sérologie <i>Bartonella</i> spp. (endocardite).....	55
Tableau 8 : Table d'aide à l'interprétation des résultats de sérologie <i>Brucella</i> spp.....	57
Tableau 9 : Table d'aide à l'interprétation des résultats de sérologie <i>Borrelia</i> spp	60
Tableau 10 : Table d'aide à l'interprétation des résultats de sérologie <i>Coxiella burnetii</i>	62
Tableau 11 : Table d'aide à l'interprétation des résultats de sérologie <i>Francisella tularensis</i> .64	
Tableau 12 : Table d'aide à l'interprétation des résultats de sérologie <i>Leptospira</i> spp	66
Tableau 13 : Table d'aide à l'interprétation des résultats de sérologie <i>Rickettsia</i> spp	68
Tableau 14 : Table d'aide à l'interprétation des résultats de sérologie <i>Treponema pallidum</i> . 70	
Tableau 15 : Table d'aide à l'interprétation des résultats de sérologie <i>Treponema pallidum</i> (cas particuliers)	71
Tableau 16 : Table d'aide à l'interprétation des résultats de sérologie <i>Helicobacter pylori</i>	72
Tableau 17 : Table d'aide à l'interprétation des résultats de sérologie <i>Legionella</i> spp	74
Tableau 18 : Table d'aide à l'interprétation des résultats de sérologie <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	76

Introduction

Depuis toujours, les maladies infectieuses représentent un problème de santé mondial. Aujourd'hui, les techniques de diagnostic et les traitements anti-infectieux ont permis de considérablement réduire leur impact. Néanmoins, les phénomènes de mondialisation, flux migratoire et de réchauffement climatique continuent de placer les maladies infectieuses comme une importante cause de décès. A l'heure actuelle, les infections bactériennes restent la première cause de maladies infectieuses. En 2019, une étude menée sur 13,7 millions de décès liés à des maladies infectieuses retrouvait que les infections bactériennes étaient responsables de 56,2% d'entre eux^[1], plaçant les infections bactériennes comme la deuxième cause de mortalité dans le monde après les maladies cardiovasculaires^[2]. Leur prise en charge la plus adéquate et la plus rapide possible est donc un enjeu majeur de santé publique.

Le diagnostic d'une infection bactérienne donnée repose habituellement sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et sur l'imagerie. Du fait de la diversité des bactéries et des réactions de l'organisme vis-à-vis d'elles, les méthodes de diagnostic bactériologiques sont variées et présentent des performances différentes. En biologie, on distingue deux principales approches diagnostiques d'une infection bactérienne^[3] :

- Le diagnostic direct par culture ou biologie moléculaire, qui permet de mettre en évidence la bactérie ou son génome à partir de prélèvements divers (sang, urines, biopsies tissulaires...).
- Le diagnostic indirect, essentiellement sérologique, qui met en évidence la réponse de l'organisme à l'infection en révélant la présence d'anticorps orientés contre la bactérie (réaction immunitaire).

Les sérologies bactériennes peuvent être une alternative intéressante aux méthodes diagnostiques directes, qui peuvent parfois être mises en défaut pour certaines bactéries. Les techniques indirectes sont ainsi fréquemment utilisées en routine dans les laboratoires afin d'aider au diagnostic microbiologique des infections bactériennes.

Au CHU de Tours, seules les sérologies pour la maladie de Lyme et la syphilis sont actuellement réalisées au sein du laboratoire de bactériologie-virologie. Les autres demandes de sérologies bactériennes sont envoyées dans des laboratoires extérieurs. Ces envois extérieurs incluent une revue de prescription, une préparation des envois et un délai de rendu des résultats important, ce qui peut avoir un impact délétère sur la prise en charge du patient. Grâce à l'acquisition récente de l'automate VirClia[®] LOTUS (Vircell, Espagne), un panel plus large de sérologies bactériennes va être internalisé au CHU de Tours.

L'objectif de cette thèse, dans le cadre de l'internalisation des sérologies bactériennes, est de décrire l'ensemble des indications de ces sérologies et d'apporter des recommandations pratiques sur l'interprétation des résultats. Cela permettra de faciliter l'implémentation de cette nouvelle activité aussi bien pour les services prescripteurs que pour les biologistes au sein du laboratoire.

Pour débiter, il sera fait un bref rappel sur les généralités concernant les sérologies bactériennes. Dans un second temps, l'ensemble des sérologies internalisées seront décrites en se basant sur les données de la littérature afin de faciliter une juste prescription. Enfin, chacune des sérologies bactériennes sera accompagnée d'une aide à l'interprétation destinée au laboratoire de bactériologie.

1. Généralités sur les sérologies bactériennes

1.1. Définition

Lors d'une infection bactérienne, l'organisme réagit vis-à-vis d'un antigène étranger par une réponse immune spécifique, c'est alors que des anticorps sont synthétisés. Les anticorps de classe immunoglobuline M (IgM) apparaissent en premier, et sont progressivement remplacés par les anticorps de classe immunoglobuline G (IgG) ^[4], qui sont présents plus longtemps et qui peuvent jouer un rôle protecteur.

Le diagnostic indirect ou sérologie vise à rechercher ces anticorps présents dans le sérum, ou plus rarement dans d'autres fluides biologiques.

1.2. Principales techniques utilisées

Il existe plusieurs techniques sérologiques disponibles. Les principales sont les méthodes immuno-enzymatiques et associées, l'immunofluorescence, l'agglutination et l'immuno-empreinte ^[5].

Les techniques immuno-enzymatiques et associées sont des tests où le sérum du patient est mis au contact d'antigènes bactériens qui sont fixés sur un support. Pour les tests de type ELISA (Enzyme Linked Immusorbent Assay), il y a fixation des anticorps du patient sur ces antigènes et révélation par une antiglobuline marquée par une enzyme modifiant un substrat en métabolite coloré, fluorescent ou luminescent ^[6,7].

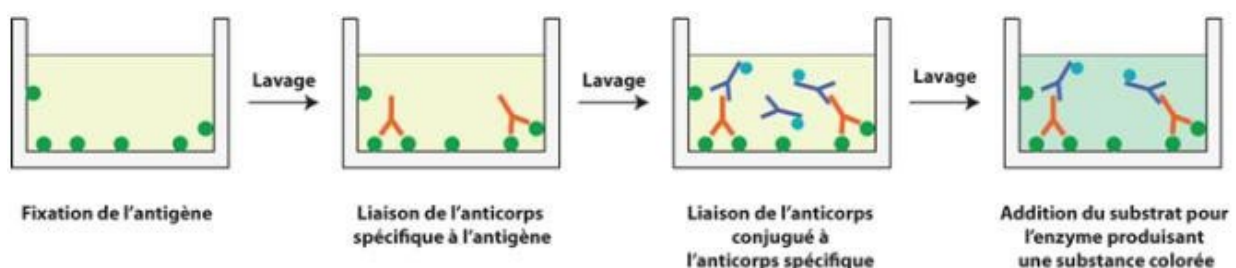


Figure 1 : Schéma explicatif du fonctionnement d'un test ELISA ^[8]

La technique d'immunoanalyse par chimiluminescence est fondée sur le même principe que l'ELISA. Des antigènes bactériens sont fixés sur des particules magnétiques et les anticorps du patient viennent s'y fixer. La révélation se fait par une antiglobuline marquée par un conjugué qui va être activé et produire un signal de chimiluminescence. C'est le principe de dosage de l'automate LOTUS.

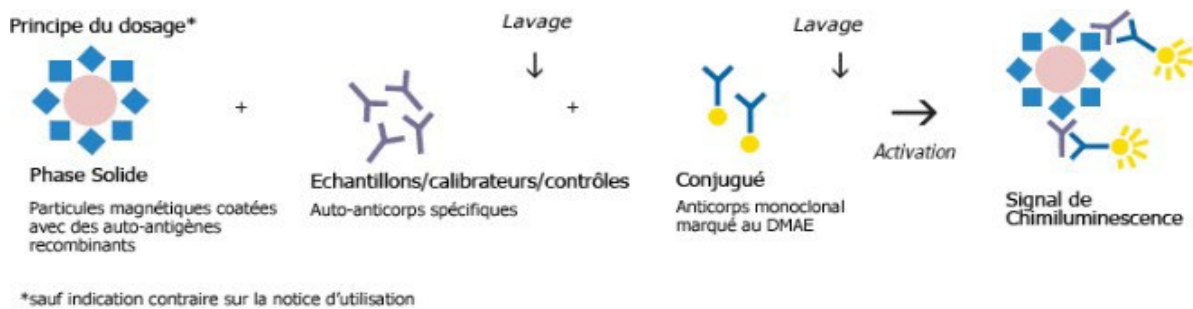


Figure 2 : Schéma explicatif du fonctionnement d'un test CLIA (Chemiluminescence enzyme immunoassay) ^[9]

L'immunofluorescence indirecte (IFI) consiste à déposer le sérum du patient sur une lame où sont fixés des antigènes bactériens. Les anticorps spécifiques du patient sont révélés grâce à des anticorps secondaires couplés à des fluorochromes.

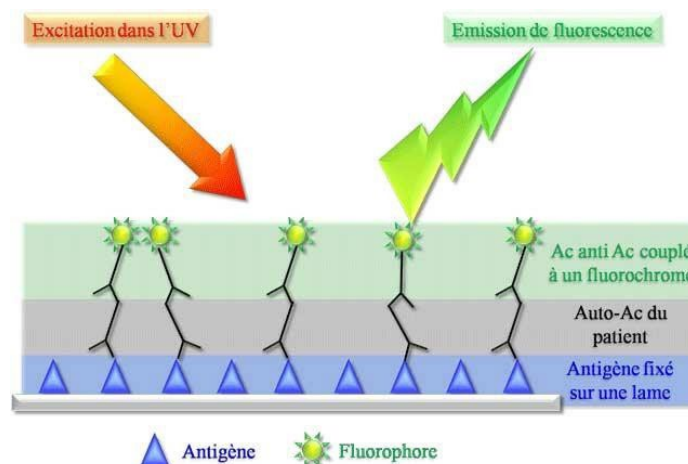


Figure 3 : Schéma explicatif du principe de l'immunofluorescence indirecte ^[10]

Le principe de l'agglutination repose sur la mise en évidence d'un agglutinat qui résulte de la formation de complexe entre les anticorps du patient et des particules (latex, gélatine, hématies...) sensibilisées par des antigènes bactériens [6].

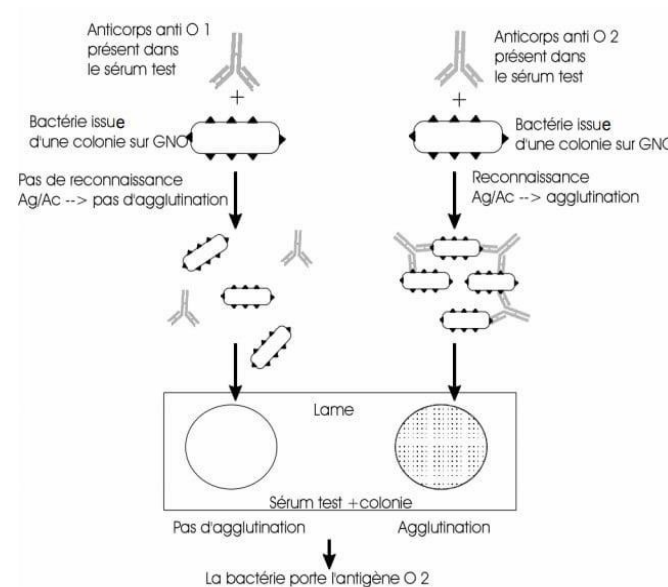


Figure 4 : Schéma explicatif du principe de l'agglutination [11]

L'immunoempreinte (western blot ou immunoblot) est souvent utilisée comme technique de confirmation. Différentes protéines antigéniques de l'agent pathogène sont séparées puis transférées sur une membrane en nitrocellulose. Les anticorps du patient forment un complexe immun avec les antigènes fixés, et sont révélés par une antiglobuline marquée par une enzyme ou une autre substance [6].

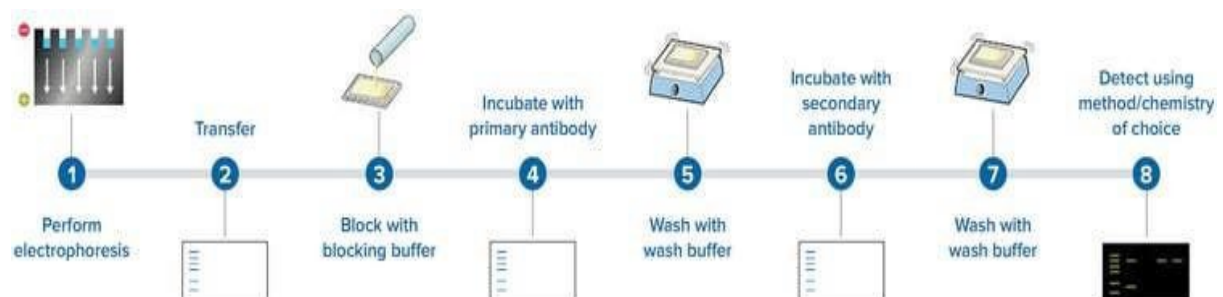


Figure 5 : Schéma explicatif du principe d'un western blot [12]

1.3. Intérêts

Lors d'une infection bactérienne, la recherche directe du germe est à privilégier. Néanmoins, elle n'est pas toujours réalisable ou pertinente, comme dans les situations suivantes ^[13] :

- Bactéries présentes en faible quantité, décapitées par un traitement antibiotique précoce
- Croissance difficile ou impossible (germes intra cellulaires)
- Prélèvements invasifs nécessaires
- Suivi thérapeutique

Dans ces cas, la sérologie aide au diagnostic et au suivi d'une infection. Cette technique a l'avantage de se réaliser aisément à partir de sang et rapidement.

La sérologie, par son caractère rétrospectif, permet également de mener des enquêtes épidémiologiques afin d'évaluer la situation immunitaire d'une population vis-à-vis d'un agent pathogène et de déterminer le statut vaccinal d'un patient.

1.4. Limites

La sérologie présente des limites qui rendent son interprétation complexe ^[13,14] :

- Elle n'est réalisable qu'après une période d'exposition à l'agent infectieux qui permet d'induire la production d'anticorps. Généralement cette période correspond au délai d'apparition des IgM et est de l'ordre de 8 à 10 jours. Les nouvelles techniques de diagnostic direct reposant notamment sur la biologie moléculaire permettent un diagnostic plus rapide et tendent donc à « reléguer » l'utilisation de la sérologie.
- Pour confirmer un diagnostic biologique, la sérologie doit être réalisée en général sur deux sérums prélevés à distance afin de mettre en évidence une séroconversion ou une augmentation significative du titre des anticorps.
- L'intensité de la réponse immunitaire vis-à-vis du pathogène est variable selon les conditions de prolifération de l'agent pathogène, le caractère localisé ou invasif de l'infection et l'état immunitaire du patient.

- Les techniques sont nombreuses et peu standardisées, avec des performances très variables.
- La spécificité des sérologies peut se retrouver altérée par les réactions croisées. Celles-ci apparaissent lorsque les structures antigéniques d'une bactérie pathogène présentent des similitudes avec des espèces du même genre ou de genres différents.

1.3. Pertinence des sérologies bactériennes selon le REMIC

Les différentes sérologies bactériennes ont été classées selon leur pertinence dans le REMIC (Référentiel en microbiologie médicale).

Tableau 1 : Classification par pertinence des sérologies bactériennes issue du REMIC ^[13]

Sérologies utiles	Sérologies utiles selon le contexte	Sérologies inutiles
<i>Bartonella</i> spp.	<i>Campylobacter</i>	<i>Bordetella pertussis</i>
<i>Brucella</i> spp.	<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Borrelia</i> spp.	<i>Chlamydia psittaci</i>	<i>Listeria</i> spp.
<i>Coxiella burnetii</i>	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Mycoplasmes génitaux
<i>Francisella</i> spp.	<i>C. diphtheriae</i> , <i>C. tetani</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>Haemophilus</i> spp. (statut vaccinal)	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Helicobacter pylori</i> (enfant)	<i>Helicobacter pylori</i> (adulte)	<i>Pasteurella</i> spp.
<i>Leptospira</i> spp.	<i>Legionella</i> spp.	<i>Shigella</i> spp.
Rickettsies	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Staphylocoques (hors contexte choc toxique avec la recherche d'Ac anti-toxine TSST-1)
<i>Treponema pallidum</i>	<i>Salmonella</i>	Streptocoques (ASLO, ASDORnase)
	<i>Yersinia</i>	Tuberculose, mycobactérioses
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (infection pulmonaire chez un patient atteint de mucoviscidose)

Actuellement au CHU de Tours, les sérologies réalisées sont celles de *Borrelia* spp. et *Treponema pallidum*. Avec l'arrivée du LOTUS, l'ensemble des sérologies « utiles » selon le REMIC pourront être internalisées ainsi que plusieurs sérologies considérées comme « utiles selon le contexte », telles que *Helicobacter pylori*, *Legionella* spp. et *Mycoplasma pneumoniae*.

2. Aide à la prescription des sérologies bactériennes

Une revue de la littérature a été effectuée pour l'ensemble des sérologies qui seront réalisées au CHU de Tours afin de guider au mieux les services cliniques prescripteurs des sérologies bactériennes. Une connaissance des signes cliniques associés à l'infection, de l'épidémiologie et de la place de la sérologie dans le diagnostic est indispensable pour une juste prescription. A l'issue de cette revue, un tableau récapitulatif simplifié sera proposé.

2.1. *Bartonella* spp.

2.1.1. Généralités

Il existe plusieurs formes de bartonelloses humaines. Les présentations cliniques sont variables en fonction du statut immunitaire et de l'espèce en cause.

Bartonella henselae est l'espèce la plus fréquemment retrouvée et est associée à la maladie des griffes du chat (MGC) ^[15]. La transmission se fait par griffure ou morsure de chats asymptomatiques, mais porteurs de la bactérie. Les patients présentent une papule au site d'inoculation, puis une adénopathie localisée, accompagnée ou non de signes généraux ^[16]. La maladie peut toucher tous les âges mais est retrouvée plus fréquemment chez les enfants et adolescents.

Bartonella quintana est responsable de la fièvre des tranchées et se transmet par les poux de corps, dans des conditions d'hygiène précaires ^[17]. La présentation clinique regroupe des céphalées, une éruption maculopapulaire sur le tronc, des frissons et une fièvre récidivante. Le plus souvent, les infections à *B. henselae* ou *B. quintana* guérissent spontanément mais elles peuvent dans de rares cas devenir chroniques et entraîner des endocardites chez les valvulopathes ^[17,18], ou des bactériémies chroniques pour *B. quintana*.

Les patients immunodéprimés peuvent développer des pélioses hépatiques (*B. henselae*) ou encore des angiomatoses bacillaires (*B. henselae* et *B. quintana*) ^[19].

2.1.2. Indication de la sérologie dans le diagnostic

Le diagnostic direct d'une infection à *Bartonella* par culture n'est pas réalisé en routine. La culture est possible à partir de biopsies et de prélèvements tissulaires, mais celle-ci est longue et difficile, elle n'est réalisée que dans les laboratoires spécialisés [16,20, 21]. Concernant les hémocultures en cas de bactériémie et d'endocardite, elles sont généralement négatives. Les systèmes automatisés ne détectent pas la croissance bactérienne de *Bartonella* spp. [22].

La biologie moléculaire contribue beaucoup au diagnostic et montre de bonnes performances, cependant elle nécessite des prélèvements obtenus par méthode invasive (ponction ganglionnaire pour une MGC, valve cardiaque pour une endocardite...). Elle reste la méthode de choix pour le diagnostic microbiologique d'une maladie des griffes du chat.

La sérologie est devenue une méthode largement utilisée dans le diagnostic des bartonelloses, notamment en cas d'endocardite à hémocultures négatives. Les anticorps dirigés contre les espèces de *Bartonella* apparaissent environ une semaine après l'apparition des symptômes. En moyenne, les IgM persistent jusqu'à 3 mois [23, 24] et les IgG jusqu'à 5 à 7 mois après l'exposition. En cas de forme chronique, les anticorps peuvent persister pendant des années.

2.1.3. Tests sérologiques

Le dépistage de la maladie des griffes du chat peut être réalisé dans les laboratoires en routine par des techniques immuno-enzymatiques et associées qui détectent les IgM et les IgG [25] dirigées contre *B. henselae*. Le LOTUS permet une détection qualitative séparée des IgM et des IgG anti-*B. henselae*.

Lors d'une suspicion d'endocardite, *B. henselae* et *B. quintana* peuvent être en cause. Bien que la sérologie de dépistage mise en place au CHU de Tours utilise des antigènes de *B. henselae*, il est intéressant de la réaliser au vu des réactions croisées entre les deux espèces de *Bartonella*.

L'immunofluorescence indirecte est la méthode de référence [20, 26], elle permet de confirmer un résultat ainsi que de titrer les anticorps. Cette technique est réalisée au CNR de Marseille et permet de titrer les IgG dirigées contre *B. quintana* et *B. henselae*. Les antigènes déposés sur les lames sont obtenus par culture sur milieux gélosés ou sur lignée cellulaire.

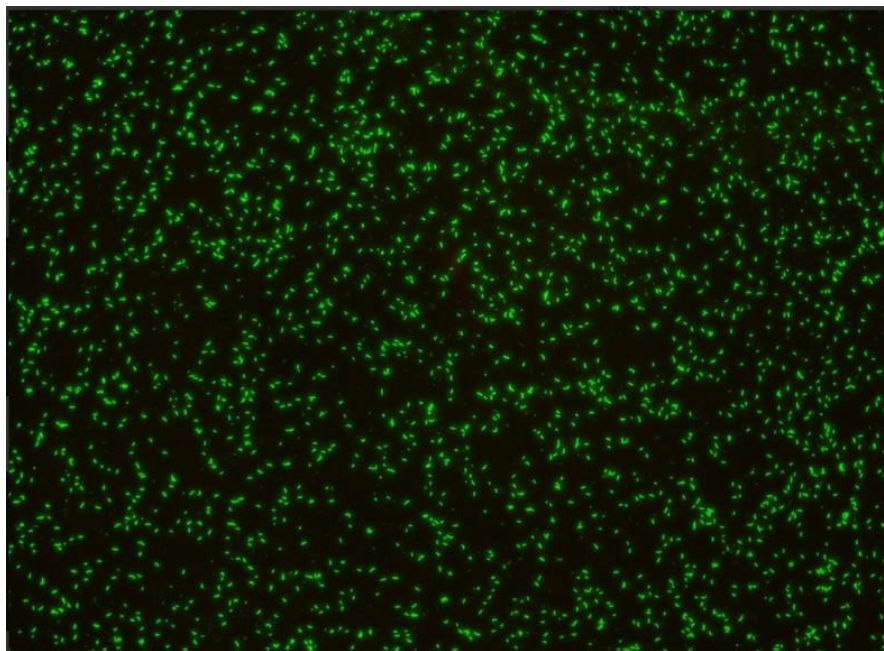


Figure 6 : Bartonella henselae en immunofluorescence indirecte^[27]

En cas de potentiel doute sur une réaction croisée ou en cas de profil non spécifique, un immunoblot avec adsorption croisée^[28] peut être réalisé au CNR^[22]. Il permet de déterminer l'espèce en cause.

2.1.4. Performances des tests

Les performances des tests sont très variables selon la population étudiée, les définitions de la maladie et les techniques utilisées. En effet, il existe de multiples études sur les performances de l'ELISA et de l'IFI, les valeurs de sensibilité pour ces techniques sont comprises entre 50 et 80% et de spécificité entre 90 et 100%^[20]. Selon le fournisseur, la détection d'IgG anti-*B. henselae* par le LOTUS montre une sensibilité de 69 à 85% et une spécificité de 70 à 83%. La détection d'IgM anti-*B. henselae* présente une sensibilité de 92% et une spécificité de 91%.

Il faut noter qu'il existe des réactions croisées avec *Coxiella burnetii*, *Chlamydia pneumoniae* et des pathologies auto-immunes qui sont responsables d'une baisse de spécificité des tests^[29]. Les espèces de *B. henselae* et *B. quintana* peuvent également croiser entre elles.

2.2. *Brucella* spp.

2.2.1. Généralités

La brucellose est une anthroponose, causée par une bactérie du genre *Brucella*, majoritairement *Brucella melitensis* [30, 31].

Les animaux domestiques comme les bovins, porcins, ovins et caprins constituent le principal réservoir de la maladie. L'homme est un hôte accidentel [32] et la contamination se fait par voie cutanéomuqueuse au contact d'animaux infectés, ou bien de façon indirecte par ingestion d'aliments contaminés ou inhalations de poussière [33]. La brucellose est asymptomatique dans 95% des cas [34]. En cas de forme symptomatique, l'infection évolue habituellement en 3 phases distinctes.

La première est la brucellose aiguë qui correspond à une phase de bactériémie : une fièvre permanente ou ondulante apparaît, et peut être accompagnée de sueurs nocturnes, de myalgies et d'arthralgies [35, 36].

La phase suivante est la brucellose subaiguë où des localisations secondaires apparaissent. Elle peut durer quelques mois [37]. Les localisations sont essentiellement ostéoarticulaires, mais peuvent également être uro-génitales, digestives, neuroméningées, cardiaques, cutanées ou pulmonaires [38].

Enfin, des cas de brucellose chronique existent, en cas d'évolution prolongée de plus d'un an [33, 39]. Cette phase n'est pas obligatoire, elle est caractérisée par une asthénie physique et psychique, appelée « patraquerie brucellienne » [40].

En France, la brucellose est une maladie à déclaration obligatoire. Son incidence a diminué ces dernières années, on compte moins de 50 cas déclarés par an [30]. On retrouve de rares cas autochtones dans les territoires d'outre-mer et dans les régions montagneuses. La brucellose reste un problème de santé mondial, en particulier dans les régions où l'agriculture et l'élevage sont prédominants [41].

2.2.2. Indication de la sérologie dans le diagnostic

Il existe différentes approches pour faire le diagnostic microbiologique de brucellose : le diagnostic direct par culture, direct rapide par méthode moléculaire ou le diagnostic indirect par sérologie [42].

Le diagnostic de certitude est fondé sur l'isolement en culture de la bactérie ^[43]. La réalisation d'hémocultures aérobies est la méthode de référence à la phase aiguë avec une sensibilité de 80%, mais celle-ci diminue et est inférieure à 50% lors des phases subaiguë ou chronique ^[33]. Lors de la phase subaiguë, la culture est réalisable à partir de prélèvements issus des localisations secondaires (liquide articulaire, LCR, ganglion...). Elle nécessite cependant des temps d'incubation prolongés, des milieux spécifiques, engendre un risque pour le personnel de laboratoire et a montré une faible sensibilité ^[44]. Le diagnostic par biologie moléculaire est possible à partir de sang (avec une sensibilité plus faible de celle des hémocultures), suppurations ou de biopsies tissulaires et est réalisé au CNR des *Brucella*.

La sérologie n'est pas la méthode diagnostique de premier choix ^[45] et n'est indiquée que lorsque les cultures sont négatives ou non réalisées. La détection des anticorps spécifiques est possible en moyenne 2 à 3 semaines après l'infection ^[33, 46]. Les IgM sont détectables à partir du 10^{ème} jour après le début des signes cliniques, suivies par les IgG. Les IgM disparaissent en quelques mois et ne sont généralement plus présentes lors de la phase subaiguë, et il ne persiste que les IgG qui peuvent être encore présentes lors de la phase chronique ^[47].

2.2.3. Tests sérologiques

Il existe plusieurs tests sérologiques pour aider au diagnostic indirect d'une infection à *Brucella* ^[43]. Des méthodes immuno-enzymatiques et associées comme le LOTUS permettent de détecter les IgG et les IgM séparément ^[44]. Elles peuvent être utilisées en technique de dépistage dans les laboratoires. En cas de résultat positif, il convient d'envoyer le sérum au CNR de Nîmes pour confirmation par d'autres techniques.

Au CHU de Nîmes, la technique du rose Bengale, l'immunocapture et des techniques immuno-enzymatiques sont réalisées. La technique de rose Bengale ou antigène tamponné (ETA) est une technique de criblage rapide par agglutination sur lame ou sur carte. Le sérum du patient est mis au contact d'une suspension de *Brucella* inactivées et colorées au rose Bengale. Elle détecte la présence d'IgG et d'IgM. C'est une technique qui se positive en 3 semaines et reste positive longtemps (plus d'un an après la fin de la bactériémie) ^[34, 48]. L'immunocapture est une technique qui permet la détection et le titrage d'anticorps anti-*Brucella* totaux ^[49].

La séro-agglutination de Wright (SAW) était la technique de référence mais elle n'est plus réalisée en raison d'un arrêt de commercialisation des réactifs.

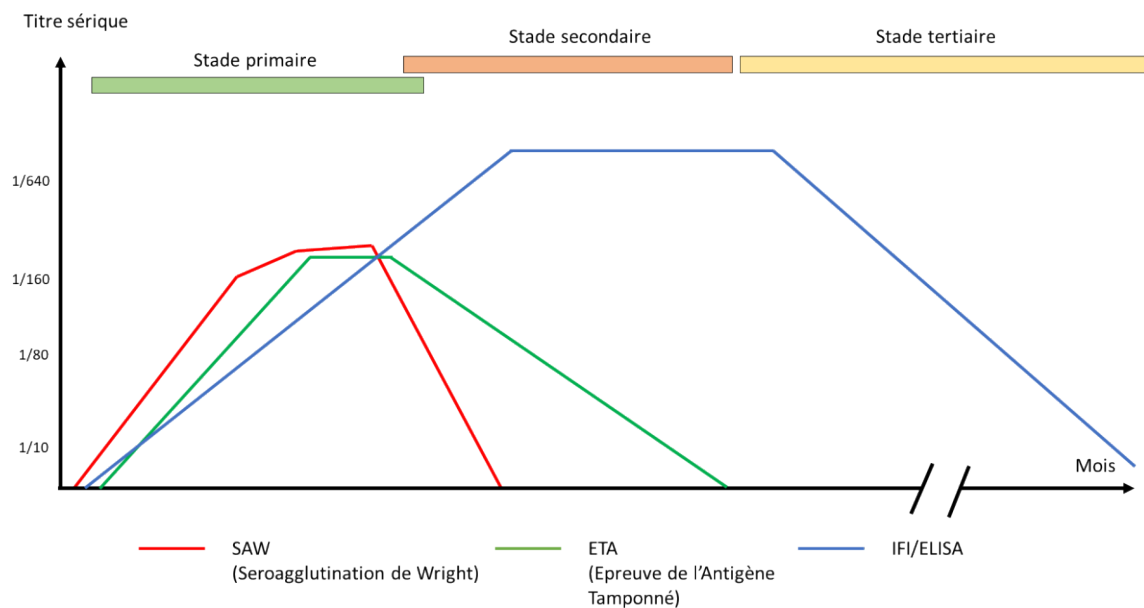


Figure 7 : Cinétique d'évolution des anticorps au cours de la brucellose ^[50]

2.2.4. Performances des tests

La comparaison des performances des techniques a été réalisée, mais la diversité des scénarios, des seuils, des populations étudiées empêche d'avoir une vision comparative juste des résultats.

Il faut noter qu'il existe de nombreuses réactions croisées avec d'autres bactéries (*Yersinia* spp., *Francisella tularensis*), ou encore avec des maladies auto-immunes, qui peuvent être à l'origine de faux positifs et donc d'une baisse de spécificité ^[42, 51].

Le LOTUS présente selon les études du fournisseur, de bonnes performances avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 98% pour la détection des IgM, et une sensibilité ainsi qu'une spécificité de 100% pour la détection des IgG.

Les performances individuelles des techniques utilisées par le CNR ont été évaluées. Le criblage par rose Bengale a une sensibilité de 97% et une spécificité de 94%. L'immunocapture, L'ELISA IgM et l'ELISA IgG présentent respectivement des sensibilités de 82%, 74%, 72% et une spécificité de 99% pour les 3 techniques.

Le CNR, afin d'augmenter les performances et de limiter le nombre de faux positifs dus aux réactions croisées nombreuses, décide de réaliser l'ensemble des techniques pour chaque demande. Les performances retrouvées pour l'association de la sérologie par rose Bengale, immunocapture et ELISA sont de 90,5% pour la sensibilité et de 99,7% pour la spécificité ^[41].

2.3. *Borrelia* spp.

2.3.1. Généralités

La maladie de Lyme est une zoonose bactérienne transmise à l'homme par piqûre de tiques infectées, du genre *Ixodes* ^[52]. Cette infection est causée par des bactéries du genre *Borrelia*. En Europe, les souches pathogènes sont regroupées sous l'appellation *Borrelia burgdorferi* sensu lato. L'infection évolue en trois phases : localisée, disséminée précoce et disséminée tardive.

La phase localisée se traduit la plupart du temps par un érythème migrant, d'évolution centrifuge ^[53, 54]. L'érythème migrant apparaît 3 à 30 jours après la piqûre et peut durer plusieurs semaines voire plusieurs mois, puis disparaît spontanément.

En Europe, environ 10% des infections évoluent vers une forme disséminée en l'absence de traitement ^[55, 56]. Cette valeur est cependant à prendre avec précaution, puisque l'épidémiologie de la borréliose de Lyme varie fortement selon les régions de l'Europe ^[57]. La phase disséminée précoce peut survenir en quelques semaines à quelques mois ^[58], on observe une bactériémie transitoire asymptomatique ou pauci symptomatique, qui peut être suivie par diverses manifestations : neuroborréliose, arthrite, lymphocytome borrélien, cardite ...

L'infection peut également évoluer vers une forme disséminée tardive des mois ou des années après le début de l'infection non traitée, avec des possibles manifestations neurologiques, articulaires ou cutanées ^[53, 59].

Le pic de fréquence de la maladie de Lyme se situe entre le début du printemps et la fin de l'automne, ce qui correspond à l'activité maximale des tiques. En France, l'incidence est en hausse, étant passée d'une moyenne de 51 cas/100,000 habitants en 2015 à 104/100,000 habitants en 2018. Cette estimation est supérieure dans les régions de l'est du centre ^[60, 61].

2.3.2. Indication de la sérologie dans le diagnostic

La mise en évidence directe de la bactérie par culture n'est pas réalisée en routine, elle nécessite un milieu spécifique et un microscope à fond noir ou à contraste de phase. Les techniques sont relativement performantes à partir de biopsie cutanée, mais manquent de sensibilité sur les autres prélèvements ^[56]. Elles sont réalisées au CNR des *Borrelia* à Strasbourg. Les techniques moléculaires sont intéressantes dans des cas bien définis et sur des prélèvements adéquats (biopsie cutanée en cas d'érythème migrant, liquide articulaire ou biopsie synoviale en cas d'arthrite par exemple) mais ne sont pas utilisées en pratique courante pour effectuer le diagnostic de l'infection ^[62, 63, 64]. Ces PCR peuvent être réalisées au CHU de Tours.

La sérologie est au premier plan du diagnostic de la maladie de Lyme. Elle n'est pas utile au stade précoce localisé puisque l'érythème migrant permet de faire le diagnostic, et que le risque de faux négatifs dû à l'absence d'anticorps est très élevé ^[53]. Le diagnostic indirect a son intérêt à partir de la phase disséminée. Les anticorps de type IgM apparaissent 2 à 4 semaines après l'infection, les IgG après 6 semaines ^[65]. Les IgG persistent toute la vie alors que les IgM deviennent le plus souvent indétectables au stade avancé de la maladie ^[66]. Le suivi sérologique du traitement n'est pas intéressant pour la borréliose de Lyme.

Tableau 2 : Sensibilité des tests sérologiques, type d'anticorps présents et examens complémentaires dans les trois phases de la borréliose de Lyme ^[67]

Stade	Manifestations cliniques	Sensibilité	Indication de la sérologie	Classe d'anticorps	Examens complémentaires
Phase localisée primaire	Érythème migrant	± 50%	Non	IgM	PCR sur biopsie si forme atypique
Phase disséminée précoce	Atteintes neurologiques ou neuroborréliose aiguë ¹	70-90%	Oui ² dans le sang ET dans le LCR	IgM ou IgG selon la durée de la maladie Synthèse intrathécale spécifique	PCR dans le LCR (seulement si <3 semaines d'évolution)
	Atteintes articulaires ³	>95%	Oui dans le sang	IgG	PCR dans le liquide articulaire
Phase disséminée tardive	Acrodermatite chronique atrophiante	>95%	Oui	IgG	Biopsie cutanée : PCR et histologie
	Autres atteintes neurologiques ⁴ ou articulaires ⁵ => examens biologiques identiques à la phase disséminée précoce				

2.3.3. Tests sérologiques

Les méthodes de diagnostic indirect utilisées pour la maladie de Lyme reposent sur un test de dépistage type immuno-enzymatique et sur une confirmation par immuno-empreinte [68].

Le LOTUS permet une détection qualitative des IgG par CLIA. L'immuno-empreinte est utilisée comme test de confirmation si le résultat du test de dépistage est positif ou incertain. Au CHU de Tours, le kit *Borrelia* Europe plus TpN17 line Immunoblot IgG (Virotech) permet la détection qualitative et semi-quantitative d'IgG anti-*Borrelia burgdorferi* dans le sérum.

En cas de suspicion de neuroborréliose, un dosage comparé sang et LCR (synthèse intrathécale) peut être effectué [69]. Il faut dans ce cas doser en parallèle les anticorps anti-*Borrelia* dans le sang et le LCR, puis ajuster sur la teneur en albumine/immunoglobulines dans le sang et dans le LCR pour pouvoir faire le comparatif. La recherche des IgG spécifiques dans le sérum ainsi que le western blot sont réalisés au laboratoire de bactériologie-virologie de Tours. Les dosages des immunoglobulines et de l'albumine dans le LCR sont réalisés au sein du laboratoire de biochimie. Le dosage des IgG spécifiques dans LCR ainsi que les calculs des index de synthèse intrathécale sont effectués par le CNR *Borrelia* de Strasbourg.

2.3.4. Performances des tests

La sensibilité de la sérologie est en général inférieure à 50% lors de la phase localisée précoce, celle-ci augmente au cours de l'évolution de l'infection. La spécificité est comprise entre 75 et 99% à ce stade. Les performances des tests sont plus élevées lors de la phase disséminée. En effet, lors d'atteinte cardiaque ou neurologique, la sensibilité des tests est comprise entre 69 et 97%, et la spécificité est de 99%. Les performances sont également meilleures lors d'arthrite ou de manifestations neurologiques plus tardives, on retrouve une sensibilité comprise entre 78 et 100% et une spécificité de 99% [70].

Concernant les techniques utilisées au CHU de Tours, la détection d'IgG par le LOTUS présente une sensibilité de 89% et une spécificité de 98% selon le fournisseur. L'immunoblot *Borrelia* Europe plus TpN17 Line a une sensibilité qui dépasse 99,9% et une spécificité de 98%.

De manière générale, la spécificité peut être entravée du fait de réactions croisées : avec *H. pylori*, *T. pallidum*, *T. denticola*, ou encore des maladies auto-immunes [70].

2.4. *Coxiella burnetii*

2.4.1. Généralités

La fièvre Q est une infection zoonotique causée par *Coxiella burnetii*. Cette bactérie infecte de nombreux mammifères ruminants qui constituent le réservoir principal ^[71]. Ces animaux excrètent *C. burnetii* dans l'environnement via leurs urines, fèces, laits et autres fluides biologiques. Le plus souvent, la transmission à l'homme se fait par inhalation d'aérosols contaminés ^[72]. Les professionnels travaillant avec les animaux ou leur environnement sont particulièrement à risque. La bactérie est très hautement infectieuse et une seule bactérie peut engendrer une infection symptomatique.

La fièvre Q aiguë est symptomatique dans 40% des cas ^[73] et peut provoquer une fièvre ou un syndrome pseudo-grippal. Plus rarement, on peut observer des complications comme une pneumopathie interstitielle sévère, une hépatite, une méningo-encéphalite, une atteinte cardiaque ou une éruption fébrile. Dans la majorité des cas, la fièvre Q aiguë est spontanément résolutive ^[72].

Jusqu'à 5% des personnes infectées peuvent développer une fièvre Q chronique ^[74]. Ce passage à la chronicité a le plus souvent lieu chez des patients immunodéprimés ou ayant un terrain favorable. On retrouve des cas d'endocardites chez les valvulopathes, d'infections vasculaires en cas de prothèse. Il existe également un risque d'accouchement prématuré et d'avortement lorsque l'infection survient pendant la grossesse.

En France, il y a entre 250 et 300 cas de fièvre Q par an, mais cette incidence est sûrement sous-estimée en raison du nombre de cas asymptomatiques ^[75].

2.4.2. Indication de la sérologie dans le diagnostic

Le diagnostic direct par culture de *C. burnetii* n'est pas réalisé en routine car celle-ci n'est possible que sur cellules d'eucaryotes ou œufs embryonnés et nécessite un laboratoire spécialisé de niveau 3. En effet, la culture cellulaire présente un risque de contamination élevé pour le personnel de laboratoire. Elle n'est réalisée qu'au CNR et est utilisée afin d'obtenir des souches et de les étudier quant à leur virulence, leur sensibilité aux antibiotiques ou sur le plan épidémiologique.

Le diagnostic par biologie moléculaire est possible sur sang total ou sérum et permet une détection plus précoce que par sérologie et est donc à privilégier en phase aiguë précoce (jusqu'au 17^e jour au plus tard). Cependant, il devient moins sensible quand la sérologie se positive, la bactérie n'étant plus présente dans le sang circulant ^[76]. La PCR peut également être réalisée sur biopsies diverses, et est particulièrement utile sur valve cardiaque en cas d'endocardite. Ces techniques sont réalisées au CHU de Tours.

C'est le diagnostic indirect par sérologie qui est le plus utilisé pour le diagnostic microbiologique de la fièvre Q. *C. burnetii* présente 2 phases antigéniques I et II. Les anticorps dirigés contre la phase II sont prédominants lors de la phase aiguë de la maladie, alors que les anticorps dirigés contre la phase I prédominent lors de la phase chronique ^[77]. Les anticorps de type IgM apparaissent 2 semaines après l'apparition des premiers signes cliniques et disparaissent en général au cours des 4 mois suivant l'infection. Les IgG apparaissent environ 3 semaines après le début des signes cliniques ^[71].

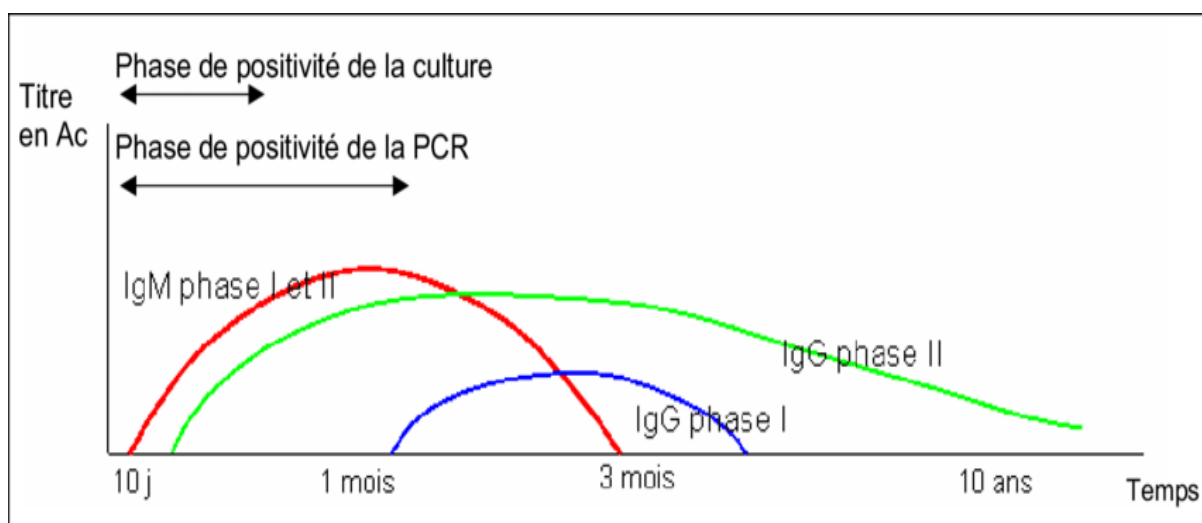


Figure 8 : Cinétique des anticorps et phase de positivité de la culture et de la PCR lors d'une fièvre Q aiguë ^[78]

2.4.3. Tests sérologiques

Les tests actuellement utilisés comprennent les méthodes type immuno-enzymatiques et l'immunofluorescence indirecte.

Les techniques immuno-enzymatiques type ELISA permettent de détecter séparément les IgM et les IgG. Elles utilisent des antigènes recombinants à base de protéines de *C. burnetii*. Ces tests peuvent être utiles pour le dépistage. Le LOTUS permet la détection des IgM et des IgG de phase II, séparément. En cas de résultat positif, il convient de confirmer le résultat et de titrer les anticorps par IFI.

L'immunofluorescence indirecte est la technique de référence réalisée au CNR de Marseille, et permet de détecter et de titrer les IgM, IgG et IgA dirigées contre les antigènes de phase I et II. Des antigènes de phase I et de phase II sont positionnés sur des puits individuels d'une lame.

2.4.4. Performances des tests

La comparabilité des performances des tests peut être difficile, elles dépendent des stades de la maladie, des kits et antigènes utilisés, de l'origine géographique des patients.

Dans une étude sur l'infection aiguë à *C. burnetii*, l'immunofluorescence indirecte a montré une sensibilité de 100% et une spécificité de 95,3% pour la détection des IgM de phase II, et la technique ELISA une sensibilité et spécificité de 85,7% et 97,6%^[79]. Le LOTUS présente selon les données du fournisseur une sensibilité de 95% et une spécificité de 100% pour les IgM de phase II, et une sensibilité de 90% et une spécificité de 100% pour les IgG de phase II.

Des réactions croisées avec des espèces de *Bartonella* ou *Legionella* peuvent survenir^[80].

2.5. *Francisella tularensis*

2.5.1. Généralités

La tularémie est une zoonose causée par *Francisella tularensis*. Deux sous espèces sont responsables d'infections humaines^[81]. *F. tularensis* *susbp. tularensis* est un agent potentiel de la menace biologique qui fait partie de la liste des Microorganismes et Toxines (MOT)^[82] hautement pathogènes pour l'homme, et *F. tularensis* *susbp. holarctica* est celle qui représente la majorité des souches en France.

Les principaux réservoirs de cette bactérie sont les rongeurs (lièvres, lapins, mulots...) et les arthropodes. La transmission à l'Homme se fait par contact direct avec un animal porteur vivant ou mort. Elle est possible par piquûre d'arthropodes vecteurs, morsure de chat ou de chien mais aussi par ingestion d'aliments/eau contaminés et par inhalation d'aérosols.

La présentation clinique précoce correspond à un syndrome pseudo-grippal avec fièvre, frissons, myalgies et arthralgies. La maladie peut ensuite se présenter sous différentes formes : ulcéro-glandulaire, lymphadénopathie isolée, forme oropharyngée ou oculoglandulaire. Il existe également des formes pulmonaires chez l'immunodéprimé ^[83].

La tularémie est une maladie à déclaration obligatoire et une maladie professionnelle en France. Il y a entre 50 et 100 cas déclarés par an. Dans les régions de l'ouest et du nord, un pic est observé pendant l'hiver alors que dans l'est et dans le sud, il y a des cas toute l'année ^[84]. Les professionnels comme les agriculteurs, vétérinaires, cuisiniers sont plus exposés au risque de tularémie, les chasseurs et randonneurs également.

2.5.2. Indication de la sérologie dans le diagnostic

La sérologie est la technique la plus utilisée pour diagnostiquer la tularémie. En effet, la culture est fastidieuse et entraîne des risques pour le personnel de laboratoire, elle nécessite un laboratoire de sécurité microbiologique de niveau 3. Pour la culture comme pour les techniques de biologie moléculaire, il faut disposer de prélèvements de tissus infectés (ganglion, lésion cutanée, LBA...) ^[83, 85, 86].

La sérologie est indiquée à partir de la 3^{ème} semaine après l'apparition de la maladie ^[87]. Les anticorps apparaissent 10 à 15 jours après le début des signes cliniques ^[88]. Le titre maximal est obtenu après 3 à 4 semaines et ces anticorps persistent à long terme (plusieurs mois voire années).

2.5.3. Tests sérologiques

Des techniques de type immuno-enzymatiques ou associées sont utilisées comme test de dépistage. Elles permettent de détecter les anticorps spécifiques IgM et IgG dans les 2 semaines suivant les premiers symptômes. Le LOTUS permet également de détecter les anticorps dirigés contre *F. tularensis* (IgM + IgG).

En cas de résultat positif, il convient de confirmer le résultat. Au CNR de Grenoble, ils utilisent l'immunofluorescence indirecte. Cette technique permet la détection et le titrage des IgM et IgG séparément, à partir d'un antigène de production locale (souche de *F. tularensis subsp. holarctica*) [88].

2.5.4. Performances des tests

Les performances des tests sont difficiles à déterminer pour cette pathologie qui reste rare, et les techniques sont peu standardisées. Les valeurs sont variables selon les tests utilisés, les pays, la forme clinique.

Le LOTUS présente selon le fournisseur, une sensibilité de 100% et une spécificité de 100%. D'après les données de la littérature, l'ELISA a une sensibilité allant de 80,2 à 100% et une spécificité allant de 76,6% à 100%. L'IFI a une sensibilité comprise entre 49,4% et 100% et une spécificité comprise entre 92 et 100% [89].

De manière générale, la spécificité diagnostique est entravée à cause de la persistance à long terme des anticorps [89] ainsi que de la présence de réactions croisées (*Brucella melitensis*, *Yersinia enterocolitica* O :9, *Proteus vulgaris*...) [88].

2.6. *Leptospira* spp.

2.6.1. Généralités

La leptospirose est une zoonose due à des bactéries du genre *Leptospira*, dont la principale espèce pathogène pour l'homme est *Leptospira interrogans*. Les principaux réservoirs de ces spirochètes sont les mammifères ; principalement les rongeurs, qui excrètent les leptospires dans leurs urines. La bactérie peut alors résider plusieurs mois dans le milieu extérieur humide [90].

La transmission à l'Homme se produit par contact direct avec un animal infecté, ou par contact indirect via le sol ou l'eau contaminée par l'urine d'un animal infecté ^[91]. Les personnes pratiquant des activités de baignade et de loisirs en eau douce sont exposées au risque de leptospirose, les professionnels comme les vétérinaires, éleveurs et les égoutiers sont également particulièrement à risque.

La présentation clinique de la maladie est variable et peut aller d'un syndrome pseudo-grippal à une atteinte fulminante multi organes potentiellement mortelle ^[92]. La forme modérée de l'infection débute par une fièvre élevée associée à des maux de tête, des douleurs musculaires et articulaires diffuses. Elle peut évoluer vers une atteinte hépatique, rénale, parfois pulmonaire ou méningée. Elle peut se compliquer d'un syndrome hémorragique ^[93].

Cette maladie est de répartition mondiale. En France métropolitaine, elle touche environ 600 personnes par an et jusqu'à 1000 dans les DOM-TOM ^[93]. C'est une maladie à déclaration obligatoire depuis 2023 ^[94]. Dans les régions tropicales, il y a une recrudescence de la leptospirose lors de la saison des pluies. Dans les pays tempérés, la majorité des cas se produit pendant la période estivo-automnale.

2.6.2. Indication de la sérologie dans le diagnostic

La leptospirose est diagnostiquée en laboratoire via des méthodes directes comprenant la culture et/ou la biologie moléculaire ou via des méthodes indirectes comme la sérologie.

La PCR est possible sur sang, urines et LCR et est réservée au CNR et à quelques laboratoires spécialisés en microbiologie moléculaire, dont le laboratoire de bactériologie du CHU de Tours. La culture est longue et fastidieuse, nécessitant des milieux spécifiques et des repiquages itératifs ainsi qu'un microscope à fond noir.

La sérologie est donc largement utilisée pour le diagnostic de leptospirose, elle est indiquée à partir du 7^{ème} jour suivant l'apparition des premiers signes cliniques. Durant la première semaine de l'infection, la bactérie est présente dans le sang et donc possiblement détectable par biologie moléculaire. Une PCR sur sang est réalisable durant la première semaine, et sur les urines jusqu'à 15 jours après le début de l'infection. Les anticorps n'apparaissent et n'augmentent qu'entre le 5^{ème} et le 7^{ème} jour après l'apparition des symptômes ^[95]. Les IgM apparaissent en premier lors de l'infection et disparaissent après plusieurs mois ^[96].

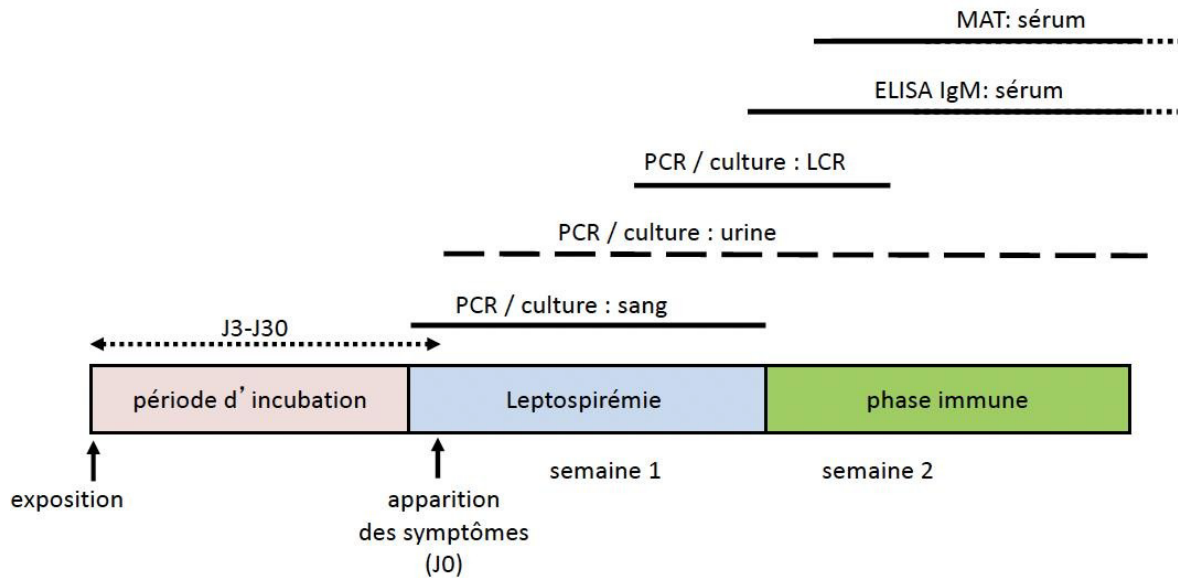


Figure 9 : Chronologie des prélèvements à effectuer pour le diagnostic de la leptospirose ^[97]

2.6.3. Tests sérologiques

Il existe deux grandes catégories de tests sérologiques réalisés afin de mettre en évidence des anticorps dirigés contre les leptospires : les tests immuno-enzymatiques et le test de micro-agglutination (MAT pour Micro-Agglutination Test ou Test de Martin et Pettit) qui reste la technique de référence ^[98].

Les tests sérologiques de type immuno-enzymatiques comme celui réalisé par le LOTUS, permettent de détecter les IgM. Ils emploient une préparation antigénique de *Leptospira biflexa* (non pathogène pour l'homme), qui réagit avec plusieurs espèces de leptospires responsables d'infections ^[99].

Lorsque ce test est positif, le sérum est envoyé au CNR à l'institut Pasteur afin de réaliser un test de MAT pour confirmation, titration des anticorps et identification du séro groupe ^[100]. Le test de micro-agglutination consiste à faire réagir le sérum du patient avec des cultures vivantes de leptospires, l'agglutination est visualisée sur microscope à fond noir. Ce test n'est pas spécifique aux IgM (il détecte les IgM et les IgG) et ne permet pas forcément de différencier une infection aiguë d'une infection ancienne ^[101].

2.6.4. Performances des tests

Les performances des techniques immuno-enzymatiques sont variables selon les études, en raison d'un manque de standardisation ^[100]. Elles dépendent du stade de la maladie et de l'antigène utilisé dans le test. Dans la littérature, la sensibilité des tests ELISA est comprise entre 75 et 100 % et la spécificité se situe entre 78 et 98 % ^[100, 102]. Selon le fournisseur, la détection des IgM par le LOTUS montre une sensibilité de 86% et une spécificité de 98%.

La sensibilité de la technique de micro-agglutination pour le diagnostic de la leptospirose est variable : de 45 à 100 %. La spécificité de cette méthode est également hétérogène (de 57 à 97 %) ^[100]. Elle dépend certainement des antigènes utilisés et de l'épidémiologie régionale.

2.7. *Rickettsia* spp.

2.7.1. Généralités

Les rickettsioses sont des zoonoses causées par les rickettsies et sont transmises à l'Homme par des arthropodes vecteurs, par voie cutanée ou conjonctivale ^[103]. Les rickettsies sont classées en deux groupes principaux : le groupe typhus épidémique et le groupe des fièvres boutonneuses. Les bactéries du groupe typhus ne sont trouvées aujourd'hui que dans les pays de niveau socio-économique faible. On retrouve en France majoritairement les espèces du groupe boutonneux.

L'infection se manifeste généralement par un syndrome pseudo grippal d'apparition brutale associé à une éruption cutanée quelques jours plus tard. Une escarre peut également se développer au site d'inoculation ^[104]. Des complications peuvent survenir : insuffisance rénale, pneumopathie, myocardite, méningo-encéphalite ^[105] ...

La fièvre boutonneuse méditerranéenne est la forme la plus retrouvée en France et est causée par *Rickettsia conorii* ^[103]. Elle touche l'homme préférentiellement de mai à octobre et est transmise par la tique du chien *Rhipicephalus sanguineus*. D'autres espèces de rickettsies sont présentes en France et peuvent être évoquées en fonction de certaines particularités cliniques (Tableau 3).

Tableau 3 : Principales caractéristiques des pathologies associées à des rickettsies en France
[104]

Espèce	Particularités cliniques	Région	Pathologie associée
<i>R. conorii</i>	Uvéite	Pourtour méditerranéen Europe centrale Afrique	Fièvre boutonneuse méditerranéenne
<i>R. sibirica mongolitimonae</i>	Lymphangite (50% des cas)	Asie, Europe, Afrique subsaharienne	LAR
<i>R. slovaca/R. raoultii/R. rioja</i>	Escarre d'inoculation au scalp Lymphadénopathie	France, Suisse, Slovaquie	TIBOLA/DEBONEL/SENLAT
<i>R. helvetica</i>	Symptômes variés, atteinte cardiaque	Europe	Fièvre boutonneuse
<i>R. aeschlimannii</i>		Corse	Fièvre boutonneuse
<i>R. africae</i>		Afrique, Antilles, Réunion	Fièvre à tique africaine
<i>R. rickettsii</i>		Amérique centrale et du Nord, Guyane	Fièvre pourprée des montagnes rocheuses

2.7.2. Indication de la sérologie dans le diagnostic

Les méthodes diagnostiques directes sont fastidieuses et ne sont pas réalisées en routine. En effet, la culture des rickettsies ; qui est la technique de référence, ne peut être réalisée sur des milieux ordinaires. Elle est réalisée sur cellules eucaryotes, les rickettsies sont ensuite mises en évidence par immunofluorescence ou par amplification génique. La biologie moléculaire est possible à partir de biopsies cutanées ou de sang mais n'est réalisée qu'au CNR.

C'est pour ces raisons que la sérologie est la méthode la plus utilisée pour le diagnostic de l'infection [105]. Elle est indiquée à partir de la 2^{ème} semaine de la maladie. En effet, les anticorps n'apparaissent pas avant le 7^{ème} jour suivant l'apparition des symptômes, et ils peuvent rester détectables pendant des mois pour les IgM ou des années pour les IgG [106].

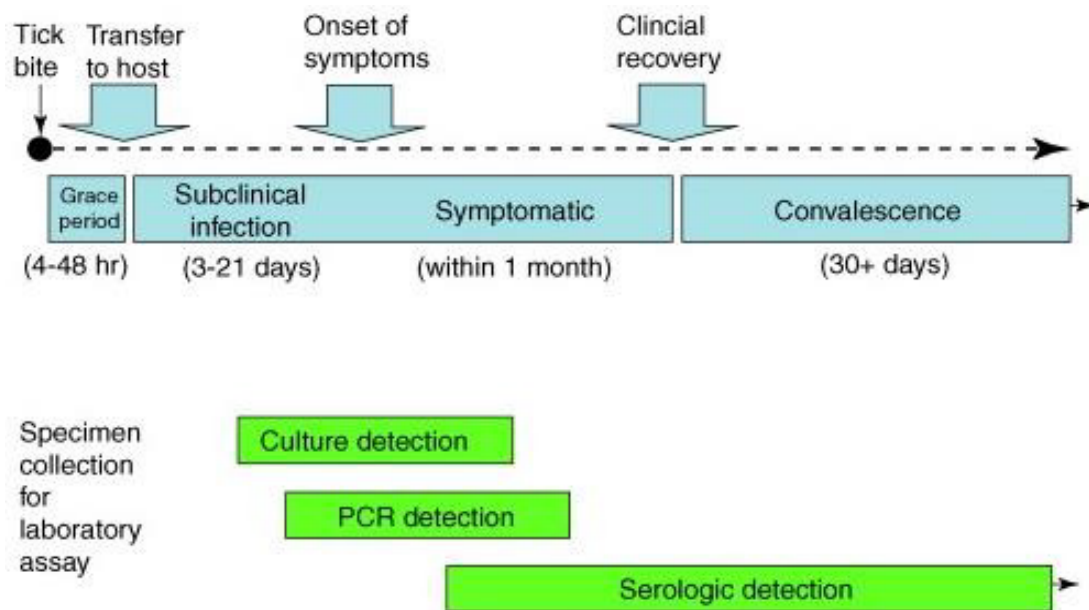


Figure 10 : Les différentes techniques microbiologiques utilisables pour porter un diagnostic en fonction de l'évolution des signes cliniques ^[104, 107]

2.7.3. Tests sérologiques

Des techniques de dépistage type immuno-enzymatiques permettent de rechercher les IgG et les IgM. Le LOTUS permet également la recherche séparée d'IgM et d'IgG dirigées contre *R. conorii*.

En cas de résultat positif ou douteux, il convient d'envoyer le sérum au CNR de Marseille pour confirmation par immunofluorescence indirecte. La méthode de référence reste l'IFI qui détecte également les IgG et les IgM dirigées contre différentes espèces de rickettsies et permet un titrage des anticorps. Au CNR, l'IFI peut être complétée par un western blot après adsorption croisée afin de préciser l'espèce ^[76, 108].

2.7.4. Performances des tests

Les performances sont variables et dépendent des antigènes utilisés dans les tests, du stade de la maladie, du pays dans lequel le test est réalisé. Les techniques ELISA pour les fièvres boutonneuses ont montré une sensibilité comprise entre 83 et 100% et une spécificité comprise entre 87 et 100% ^[105].

La détection d'IgM et d'IgG par le LOTUS montre une sensibilité ainsi qu'une spécificité de 100% selon les données du fournisseur. L'immunofluorescence présente de bonnes performances avec une sensibilité supérieure à 97% et une spécificité supérieure à 99% [104].

La spécificité des tests est diminuée par l'existence de nombreuses réactions croisées entre les espèces du groupe boutonneux et le groupe typhus, ainsi qu'entre les espèces du même groupe.

2.8. *Treponema pallidum*

2.8.1. Généralités

Treponema pallidum est l'agent infectieux responsable de la syphilis [109]. C'est une infection qui se transmet majoritairement lors de relations sexuelles (orales, vaginales, anales) ou par l'intermédiaire de produits sanguins. La maladie évolue en plusieurs stades et peut affecter tous les organes du corps [110].

La syphilis primaire correspond au stade du chancre qui apparaît en moyenne après 21 jours au point d'inoculation. Il peut être accompagné d'adénopathies satellites. Sans traitement, le chancre est spontanément résolutif en 4 à 6 semaines [111, 112].

Lors de la syphilis secondaire, on peut observer une éruption maculopapuleuse diffuse ainsi que des manifestations cliniques systémiques non spécifiques. Cette phase apparaît chez ¼ des patients non traités, 2 à 8 semaines après la disparition du chancre primaire. Ces signes disparaissent sans traitement en 1 à 2 ans [110].

La syphilis latente précoce est définie comme une infection asymptomatique de moins d'un an d'évolution. La syphilis latente tardive évolue depuis plus d'un an et est également asymptomatique.

Enfin, environ 1/3 des patients finissent par développer une syphilis tertiaire, des mois ou années après l'infection initiale. Durant cette phase, on peut observer des complications neurologiques, cardiaques, cutanées [110] ...

Il existe également un risque de transmission lors de la grossesse. Le passage transplacentaire du tréponème peut être responsable de mort fœtale in utero ou à la naissance, de prématurité ou d'une forme congénitale de syphilis. Les symptômes chez l'enfant peuvent s'exprimer précocement, au cours des 3 premiers mois ou tardivement, après 2 ans. Les manifestations cliniques sont variables, et peuvent comprendre des éruptions cutanées, des anomalies oculaires, hématologiques ou osseuses ^[113, 114].

En France, l'incidence des cas de syphilis diagnostiqués en 2022 est de 10 pour 100 000 personnes, âgées de plus de 15 ans. Ce taux est en augmentation en particulier chez les hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes. Le nombre de cas de syphilis congénitale varie entre 21 et 46 selon les années ^[115].

2.8.2. Indication de la sérologie dans le diagnostic

Le diagnostic biologique de la syphilis s'effectue principalement grâce à des tests sérologiques. En effet, la culture est impossible et les autres méthodes de diagnostic direct comme la biologie moléculaire ou la microscopie sur fond noir ne sont pas réalisées en routine et ne permettent pas de différencier les espèces de tréponèmes ^[112, 116]. Elles sont réalisables sur un prélèvement de chancre, de lésion cutanée ou plus rarement sur LCR, liquide amniotique, humeur vitrée.

La sérologie a donc un grand intérêt et est la méthode la plus utilisée pour le diagnostic biologique de la syphilis lorsque l'on suspecte la maladie, à tous les stades. Elle est également largement utilisée dans d'autres situations :

- Surveillance du traitement
- Dépistage obligatoire : femme enceinte 1^{er} trimestre, don du sang, prélèvements multi organes
- Dépistage recommandé : personnes à risque (HSH, travailleurs du sexe, personnes ayant rapports à risque)

Les anticorps tréponémiques deviennent détectables 2 à 4 semaines ^[111] après l'exposition au micro-organisme. Les IgM apparaissent précocement et disparaissent entre 1 à 2 ans après l'exposition, tandis que les IgG perdurent tout au long de la vie.

Les anticorps non tréponémiques apparaissent 10 à 20 jours après l'apparition du chancre.

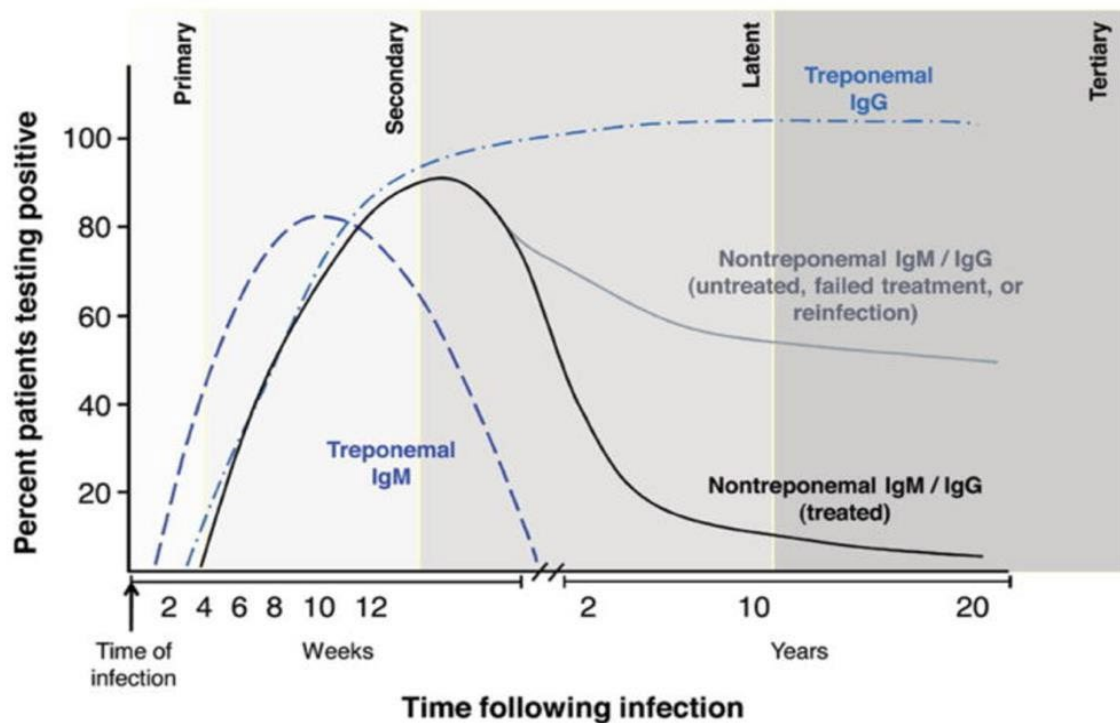


Figure 11 : Sérologie et stades de la syphilis ^[117]

2.8.3. Tests sérologiques

De nombreux tests sérologiques sont disponibles pour le diagnostic biologique de la syphilis. On distingue deux groupes de techniques selon l'antigène utilisé ^[118]. Il existe des tests à antigène tréponémique (TT) et les tests à antigène non tréponémique (TNT).

Le test de première intention est un test tréponémique de type immuno-enzymatique et associé. Il permet de détecter les anticorps (IgM + IgG) de façon qualitative. Il se positive lors de la première semaine d'évolution du chancre. De nombreux tests commerciaux utilisent des antigènes tréponémiques purifiés ou recombinants. Au CHU de Tours, c'est la technique CMIA-Alinity (Chemiluminescent magnetic microparticle immunoassay) de chez Abbott qui est utilisée.

En cas de positivité du test tréponémique, un test non tréponémique est effectué. Les TNT sont des tests d'agglutination effectués à partir de sérums dilués en série, et détectent les anticorps totaux (IgG et IgM) dirigés contre la cardiolipine. Les anticorps ne sont pas spécifiques de *Treponema pallidum*. Les résultats sont quantitatifs et exprimés en titre. Le RPR (Reagine plasma rapid) et le VDRL (Venereal disease research laboratory) se positivent 10 à 20 jours après l'apparition du chancre, ce sont les premières techniques à se négativer après traitement ^[111, 112]. Elles permettent le suivi de l'efficacité thérapeutique et la détection d'une éventuelle recontamination. C'est le RPR (RPR Card Test for Syphilis, Arlington Scientific) qui est utilisé au CHU de Tours.

En cas de sérologie positive ou douteuse, un immunoblot (TT) peut être réalisé et permet de mettre en évidence les IgG et/ou les IgM. Le sérum du patient est incubé avec des bandelettes sur lesquelles sont fixés différents antigènes de *Treponema pallidum*.

Concernant les suspicions de neurosyphilis, la sérologie dans le sérum est réalisée au CHU de Tours et la recherche dans le LCR est effectuée au CNR à l'hôpital Cochin par PCR et sérologie.

2.8.4. Performances des tests

Les performances des tests sérologiques dépendent des stades de la maladie et des kits utilisés ^[109]. Les tests tréponémiques sont plus sensibles au début de la maladie.

D'après le fournisseur de l'Alinity utilisé au CHU de Tours, la sensibilité est de 100% et la spécificité est supérieure à 99%. Les performances du RPR ne sont pas mentionnées sur la notice.

Une étude a regroupé les performances des tests RPR et des techniques immuno-enzymatiques selon les stades de l'infection. La sensibilité varie de 73% à 100% pour le RPR, de 64% à 93% pour la détection d'IgM par EIA et est de 100% pour la détection d'IgG par EIA. Concernant la technique CLIA, la sensibilité varie de 98% à 100%. Les valeurs de spécificité sont comprises entre 95% et 99% selon les techniques. Le détail des valeurs est disponible dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4 : Sensibilité et spécificité des tests sérologiques pour la syphilis ^[119]

Test	Sensitivity during stage of infection, % (range)				Specificity, % (range)
	Primary	Secondary	Latent	Late	
Nontreponemal tests					
VDRL [14]	78 (74–87)	100	96 (88–100)	71 (37–94)	98 (96–99)
TRUST [14]	85 (77–86)	100	98 (95–100)	NA	99 (98–99)
RPR [14]	86 (77–99)	100	98 (95–100)	73	98 (93–99)
Early treponemal tests					
MHA-TP [15]	76 (69–90)	100	97 (97–100)	94	99 (98–100)
TPPA [16]	88 (86–100)	100	100	NA	96 (95–100)
TPHA [17]	86	100	100	99	96
FTA-ABS [14]	84 (70–100)	100	100	96	97 (94–100)
Enzyme immunoassays					
IgG-ELISA [18]	100	100	100	NA	100
IgM-EIA [19]	93	85	64	NA	NA
ICE [20]	77	100	100	100	99
Immunochemiluminescence assays					
CLIA [21]	98	100	100	100	99

NOTE. CLIA, chemiluminescence assay; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; EIA, enzyme immunoassay; FTA-ABS, fluorescent treponemal antibody absorption assay; ICE, immune-capture EIA; MHA-TP, microhemagglutination assay for *Treponema pallidum*; NA, not available; TPHA, *T. pallidum* hemagglutination assay; TPPA, *T. pallidum* particle agglutination; TRUST,

Il faut noter qu’aucune technique utilisée ne permet de différencier *T. pallidum* des autres tréponèmes non vénériens. Il existe également un risque de faux positifs avec le RPR en cas d’infections bactériennes (borréliose, tuberculose...), virales (mononucléose infectieuse, hépatite...), parasitaires (paludisme) ou encore avec certains états physiologiques ou pathologiques (grossesse, maladie auto-immune, toxicomanie...) ^[112, 120].

2.9. *Helicobacter pylori*

2.9.1. Généralités

Helicobacter pylori est une bactérie qui colonie la muqueuse de l’estomac. La transmission se fait par voie féco-orale ou oro-orale le plus souvent dans l’enfance, et la bactérie persiste toute la vie en l’absence de traitement ^[121]. *H. pylori* a été déclaré comme agent carcinogène de classe I.

La plupart du temps, cette bactérie provoque une gastrite chronique asymptomatique chez le patient. Dans 5 à 10% des cas, un ulcère gastrique ou duodénal se développe. Seul 1% des patients développent un adénocarcinome gastrique ou un lymphome de MALT ^[122]. La prévalence de maladie en France est de l'ordre de 30% dans la population.

2.9.2. Indication de la sérologie dans le diagnostic

Le diagnostic biologique de l'infection s'effectue par des méthodes invasives (biopsies par fibroscopie, à visée anatomopathologique et bactériologique) et non invasives (sérologie, test respiratoire à l'urée marquée, recherche d'antigènes dans les selles) ^[123].

La sérologie est une technique non invasive et rapide qui permet la détection dans le sérum des anticorps spécifiques dirigés contre *H. pylori*, c'est le seul test qui n'est pas perturbé par la prise d'inhibiteurs de pompe à protons (IPP) ou d'antibiotiques. En effet, si un délai de 4 semaines sans antibiotiques et un délai de 2 semaines sans IPP n'est pas respecté, les autres tests peuvent rendre des résultats faussement négatifs ^[124].

L'HAS recommande la sérologie en première intention chez les patients sans symptômes digestifs, dans les cas suivants ^[125] :

- Moins de 40-45 ans, apparentés à un patient ayant eu un cancer gastrique
- Antécédents d'ulcère sans preuve d'éradication de *H. pylori*
- Purpura thrombopénique idiopathique

La sérologie peut également être recommandée comme test diagnostique en cas d'utilisation récente d'IPP ou d'antibiotiques, d'ulcère hémorragique ou quand l'inoculum bactérien est faible (cancer gastrique, lymphome du MALT, atrophie gastrique) et que les autres techniques s'avèrent inefficaces.

Les IgG apparaissent 3 semaines après le début de l'infection ^[126]. La sérologie ne permet pas de distinguer une infection ancienne et une infection active du fait de la persistance des anticorps pendant plusieurs années même après éradication de la bactérie. Elle ne présente aucun intérêt dans le contrôle de l'éradication de *H. pylori*.

2.9.3. Tests sérologiques

Les techniques de diagnostic indirect permettent la détection d'IgG dirigées contre *H. pylori* [124]. Les tests utilisés reposent sur des techniques de type immuno-enzymatiques. Le LOTUS permet également la détection d'IgG.

La sérologie permet de faire un dépistage, en cas de résultat positif il est recommandé de pratiquer une endoscopie avec biopsies afin de rechercher *H. pylori*.

2.9.4. Performances des tests

Les performances sont variables selon l'épidémiologie régionale, les tests et antigènes utilisés. La sensibilité de l'ELISA peut aller de 80 à 95% et la spécificité de 80 à 95% [126].

La détection d'IgG par le LOTUS présente une sensibilité de 100% et une spécificité de 100% selon le fournisseur.

2.10. *Legionella* spp.

2.10.1. Généralités

La légionellose est une infection causée par les bactéries du genre *Legionella* qui se développent dans des environnements chauds et humides. La transmission à l'Homme se fait par inhalation d'aérosols d'eau contaminée [127].

La maladie se manifeste le plus souvent par une infection pulmonaire de type pneumopathie avec éventuellement une atteinte multi systémique [128]. Historiquement, l'infection à *Legionella* se présentait comme deux entités cliniques distinctes : la maladie du légionnaire avec l'atteinte pulmonaire, et la fièvre de Pontiac avec des symptômes pseudo-grippaux [127]. La majorité des cas de légionellose sont causés par *Legionella pneumophila* de séro groupe 1 [129].

La légionellose est une maladie à déclaration obligatoire. Chaque année, 1800 cas de légionellose en moyenne sont déclarés en France [130]. Les cas peuvent survenir tout au long de l'année, mais l'incidence est plus élevée pendant la période estivale.

2.10.2. Indication de la sérologie dans le diagnostic

Actuellement, environ 80% des diagnostics biologiques de légionellose sont obtenus par recherche d'antigènes solubles de *Legionella pneumophila* sérotype 1 dans les urines. La culture et/ou la biologie moléculaire à partir d'échantillons respiratoires sont également utiles car elles permettent de détecter l'ensemble des espèces et des sérogroupes de *Legionella*^[131]. De plus, l'isolement des souches en culture permet de réaliser des enquêtes épidémiologiques pour trouver la source des légionelles impliquées dans les infections. La PCR sur prélèvement d'origine respiratoire permet un diagnostic direct plus rapide.

L'indication de la sérologie dans le diagnostic est très limitée aussi bien dans le scope européen (Figure 12) qu'en France (Figure 13).

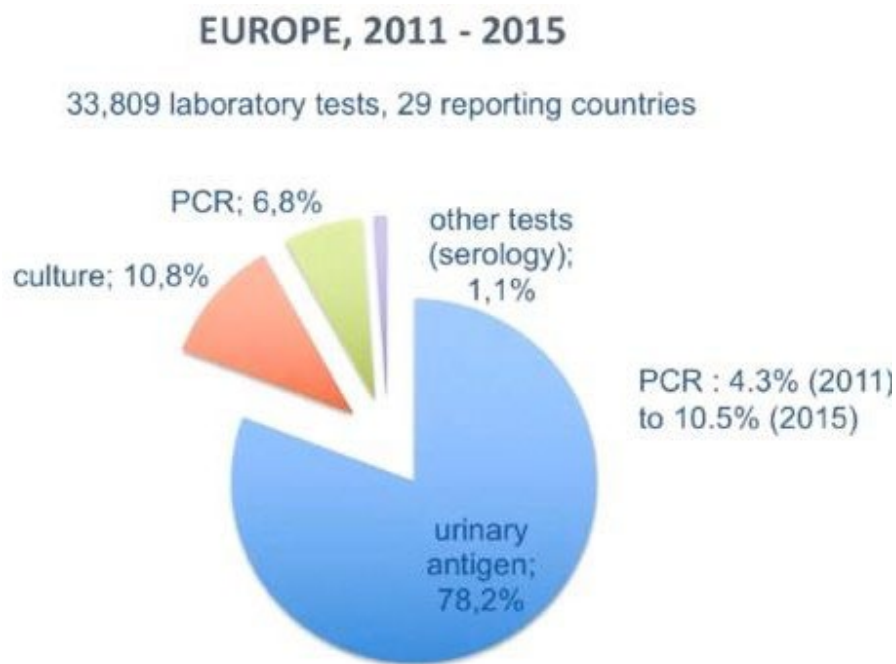


Figure 12 : Répartition des méthode de diagnostic des cas de légionellose en Europe (2011-2015)^[132]

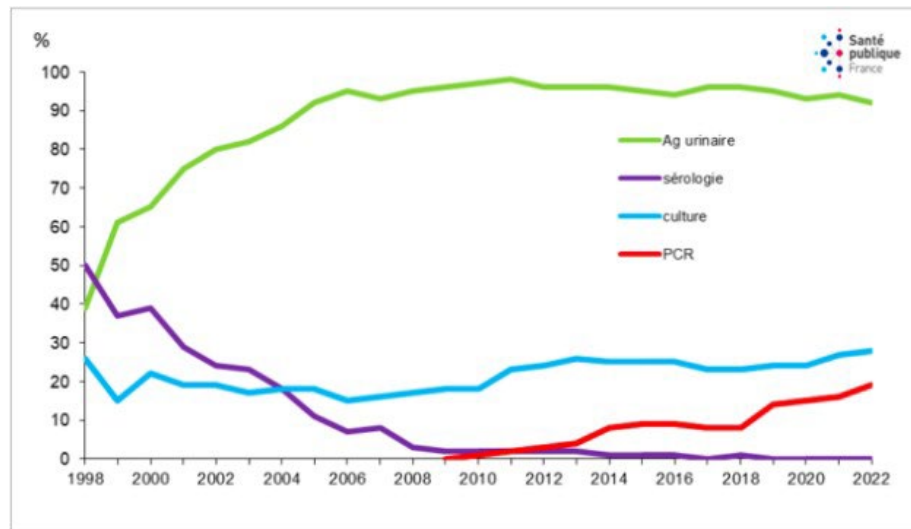


Figure 13 : Répartition des méthodes de diagnostic des cas de légionellose en France (1998 – 2022)^[133]

La recherche d'anticorps anti-*L. pneumophila* est réservée aux cas de forte suspicion de légionellose, quand l'antigénurie est négative ou non réalisée, et qu'il n'y a pas de prélèvement respiratoire disponible pour le diagnostic microbiologique. La sérologie permet un diagnostic assez tardif voire rétrospectif de la maladie et n'a souvent pas d'impact majeur sur la thérapeutique, elle possède surtout une valeur épidémiologique ^[134]. Les anticorps apparaissent généralement entre 1 à 2 semaines après le début des symptômes ^[135] et atteignent un pic 4 à 5 semaines plus tard. Leur disparition est variable selon les patients, allant de 2 à 18 mois.

2.10.3. Tests sérologiques

La sérologie comporte un premier test immuno-enzymatique de dépistage effectué sur un mélange antigénique qui vise à rechercher les anticorps IgM et IgG dirigés contre les sérogroupes 1 à 6 de *Legionella pneumophila*. Le LOTUS permet également de détecter les anticorps (IgG et IgM non séparément) de *Legionella pneumophila* séro groupe 1 à 6.

En cas de dépistage positif, la confirmation et le titrage des anticorps par immunofluorescence indirecte sont effectués par le CNR de Lyon. La détermination de l'espèce et du séro groupe de légionelle est également réalisée ^[136].

2.10.4. Performance des tests

Les performances restent variables selon les tests utilisés. La spécificité de la sérologie en globalité varie entre 95 et 100% ^[137 – 140] bien qu'il existe des réactions croisées au sein du genre *Legionella* et avec d'autres espèces bactériennes (*Pseudomonas* spp., *Mycoplasma* spp., *Campylobacter* spp., *Chlamydia* spp, *Coxiella burnetii*...). La sensibilité est plus faible et varie entre 40 à 80% ^[139].

Selon le fournisseur du LOTUS, la sensibilité du test est de 100% et la spécificité de 100%.

2.11. *Mycoplasma pneumoniae*

2.11.1. Généralités

Mycoplasma pneumoniae est une bactérie qui se transmet via de fines gouttelettes, lors de contacts interhumains rapprochés ^[141]. Le plus souvent, l'infection se traduit par des manifestations respiratoires (bronchites, trachéobronchites, pneumonies atypiques) d'évolution favorable dans la majorité des cas ^[142, 143]. *M. pneumoniae* peut être également responsable de manifestations extra respiratoires et entrainer des complications cardiaques, neurologiques, hématologiques ou cutanées ^[142]. L'infection est fréquente chez l'enfant et le jeune adulte, mais peut toucher tous les âges.

2.11.2. Indication de la sérologie dans le diagnostic

Pour réaliser le diagnostic microbiologique d'une infection respiratoire à *Mycoplasma pneumoniae*, la biologie moléculaire à partir d'un prélèvement d'origine respiratoire reste la méthode de choix. La culture est longue, fastidieuse et nécessite des milieux spécifiques ^[142].

Le diagnostic indirect par sérologie peut être utilisé mais ne permet le plus souvent qu'un diagnostic à posteriori ^[144]. Lors d'une primo-infection, les anticorps apparaissent 7 à 10 jours après les premiers signes cliniques, pour atteindre un pic entre la 3^{ème} et la 6^{ème} semaine. Leur taux diminue en quelques mois, voire une année ^[141, 145]. Les IgM sont les premières à apparaître, suivies par les IgG. Les IgM ne sont généralement pas présentes lors d'une réinfection, c'est pourquoi leur détection est plus appropriée chez les enfants.

2.11.3. Tests sérologiques

La technique de fixation du complément détecte sans distinction les IgG et IgM. Elle utilise un extrait glycolipidique de *Mycoplasma pneumoniae* ou le micro-organisme entier ^[141]. Cette technique était la technique de référence, et est maintenant remplacée par les techniques immuno-enzymatiques.

Aujourd'hui, les techniques immuno-enzymatiques et associées ; comme le LOTUS, sont les plus utilisées et permettent la détection séparée des IgG et IgM ^[146].

2.11.4. Performances des tests

La technique de fixation du complément manque de sensibilité et de spécificité. Il existe des réactions croisées multiples, notamment avec *Mycoplasma genitalium* ^[147].

Le LOTUS a une sensibilité de 100% et une spécificité de 98% pour la détection d'IgM, et une sensibilité de 98% ainsi qu'une spécificité de 100% pour la détection d'IgG, selon les données du fournisseur.

Tableau 5 : Tableau récapitulatif des indications de prescription des sérologies bactériennes internalisées au CHU de Tours.

Sérologie	Contexte clinique	Contexte épidémiologique	Quand prélever ?	Technique sérologique de dépistage	Confirmation sérologique
<i>Bartonella henselae</i> - Maladie des griffes du chat	Papule au site d'inoculation, adénopathie +/- signes généraux	Griffure ou morsure de chat	A partir du 7e jour suivant l'apparition des symptômes	CLIA (Tours)	Non
<i>Bartonella henselae/quintana</i> Forme chronique	Endocardite (valvulopathie), bactériémie chronique	Griffure ou morsure de chat (<i>B. henselae</i>), hygiène précaire (<i>B. quintana</i>)	A partir du 7e jour suivant l'apparition des symptômes	CLIA (Tours)	Oui. IFI (CNR)
<i>Brucella</i> spp.	Phase aiguë : fièvre, sueurs nocturnes, malgies, arthralgies Phase subaiguë : localisations ostéoarticulaires, digestives, neuroméningées, cardiaques, pulmonaires, cutanées Phase chronique : asthénie physique et psychique	Notion de voyage et contacts avec bovins, ovins, caprins infectés ou ingestion aliments (lait non pasteurisé, crudités, viande insuffisamment cuite)	A partir de la 3e semaine suivant l'apparition des symptômes	CLIA (Tours)	Oui. Agglutination sur lame + ELISA + immunocapture (CNR)
<i>Borrelia</i> spp.	Notion d'érythème migrant Manifestations diverses : neurologiques, articulaires, cutanées	Morsure de tique, balade en forêt	A partir de la phase disséminée précoce (quelques semaines à quelques mois après la morsure)	CLIA (Tours)	Oui. Immunoblot (Tours). Envoi LCR/sérum au CNR si neuroborréliose
<i>Coxiella burnetii</i>	Fièvre, syndrome pseudo-grippal Complications : pneumopathie, hépatite, méningo-encéphalite, éruption fébrile Forme chronique : endocardite (valvulopathie), infection vasculaire (prothèse)	Contact avec animaux infectés ou leur environnement	A partir de la 3e semaine suivant l'apparition des symptômes	CLIA (Tours)	Oui. IFI (CNR)
<i>Francisella tularensis</i>	Syndrome pseudo-grippal précoce Adénopathie + ulcère cutané, conjonctivite, pharyngite, formes pulmonaires chez ID	Contact avec animal porteur vivant ou mort (lièvre, mulots ..), piqure d'arthropode, ingestion aliments ou eau contaminés	A partir de la 3e semaine suivant l'apparition des symptômes	CLIA (Tours)	Oui. IFI (CNR)
<i>Leptospira</i> spp.	Syndrome pseudo-grippal +/- atteinte hépatique, rénale, hémorragique, pulmonaire ou méningée	Contact avec les rongeurs ou environnement contaminé par urine de rongeurs (activités en eau douce, vétérinaires, égoûtières...)	A partir du 7e jour suivant les premiers symptômes.	CLIA (Tours)	Oui. Test de micro agglutination (CNR)
<i>Rickettsia</i> spp.	Syndrome pseudo-grippal, éruption cutanée +/- escarre Complications : insuffisance rénale, pneumopathie, myocardite, méningo-encéphalite	Notion de voyage Piqure de tique pour groupe boutonneux	A partir du 7e jour suivant l'apparition des symptômes	CLIA (Tours)	Oui. IFI (CNR)
<i>Treponema pallidum</i>	Chancres, éruption cutanée diffuse, signes neurologiques, oculaires	Rapports sexuels à risque, grossesse, dons du sang, PMO	A partir de la 3e semaine après l'exposition	CMIA (Tours)	Oui. RPR +/- immunoblot (Tours). Envoi LCR au CNR si neurosyphilis
<i>Helicobacter pylori</i>	Gastrite, ulcère gastro-duodénal, cancer gastrique, lymphome du MALT, PTI Prise récente d'IPP ou d'antibiotiques			CLIA (Tours)	Non
<i>Legionella</i> spp.	Syndrome pseudo-grippal ou pneumopathie et absence de prélèvements respiratoires ou antigénurie négative ou non réalisée	Inhalation d'aérosols (eau douce contaminée, systèmes d'air conditionné)	A partir de la 2e semaine suivant l'apparition des symptômes	CLIA (Tours)	Oui. IFI
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Pneumopathie et absence de prélèvements respiratoires Manifestations extra respiratoires : neurologiques, cutanées, hématologiques, cardiaques		A partir de la 2e semaine suivant l'apparition des symptômes	CLIA (Tours)	Non

3. Aide à l'interprétation des sérologies bactériennes

Après avoir revu les généralités et les indications concernant les sérologies bactériennes internalisées, il est essentiel de faire un point concernant l'interprétation des résultats par le biologiste. Une aide à l'interprétation et à la validation des résultats sous forme de logigrammes, accompagnés de phrases de conclusion est proposée. Ce travail a été réalisé en se basant sur les données de la littérature et les recommandations des différents centres nationaux de référence. Il pourra être amené à évoluer avec la pratique.

3.1. *Bartonella* spp.

3.1.1. Dépistage par le LOTUS

La technique vise à rechercher séparément les IgM et les IgG anti-*Bartonella henselae*. Les anticorps apparaissent environ une semaine après l'apparition des symptômes. Les IgM persistent jusqu'à 3 mois après l'exposition et les IgG jusqu'à 5 à 7 mois. Les anticorps peuvent persister pendant des années en cas de forme chronique.

La sérologie peut être négative si le sérum a été prélevé trop tôt après l'apparition des symptômes. Dans ce cas, il est conseillé de répéter la sérologie 15 jours plus tard.

Maladie des griffes du chat

En cas de résultat positif ou douteux, il n'y a pas d'envoi du sérum au CNR. En présence de ganglion, une PCR sur ponction de celui-ci permettrait de confirmer le diagnostic.

Endocardite

En cas de suspicion d'endocardite, les espèces *B. henselae* et *B. quintana* peuvent être en cause. Il existe des réactions croisées entre les deux espèces, il est donc utile de faire un dépistage par le LOTUS.

En cas de sérologie positive ou douteuse, il convient d'envoyer le sérum au CNR pour analyse par immunofluorescence indirecte. La technique permet un titrage des anticorps dirigés contre les deux espèces.

Des seuils sont définis par le CNR, pour être en faveur ou non d'une endocardite. Si du matériel post opératoire est disponible, une PCR sur valve cardiaque permettrait de confirmer le diagnostic.

3.1.2. Logigrammes pour la validation biologique

Maladie des griffes du chat

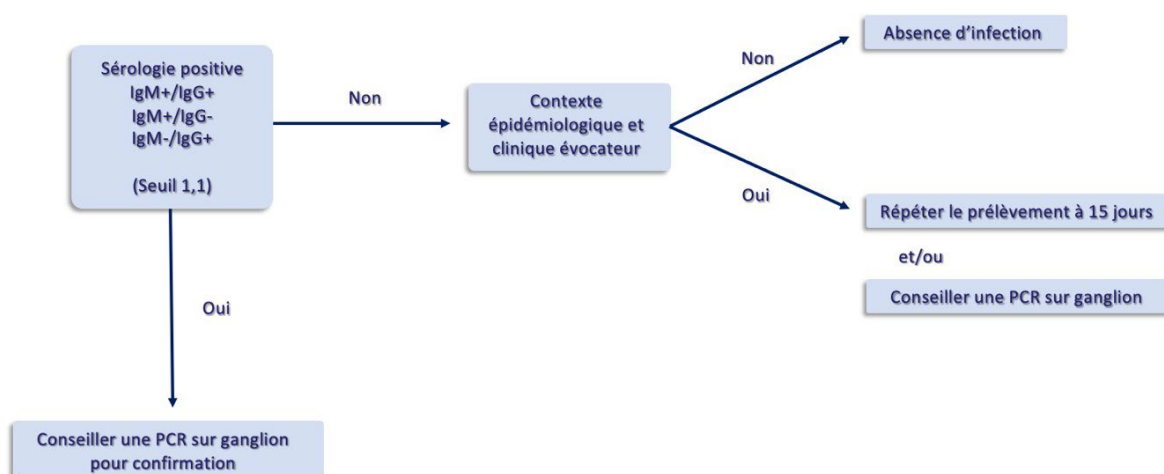


Figure 14 : Logigramme d'aide à la validation biologique de la sérologie *Bartonella spp.* (MGC).

En cas de sérologie douteuse, la conduite à tenir est la même que pour une sérologie positive.

Endocardite

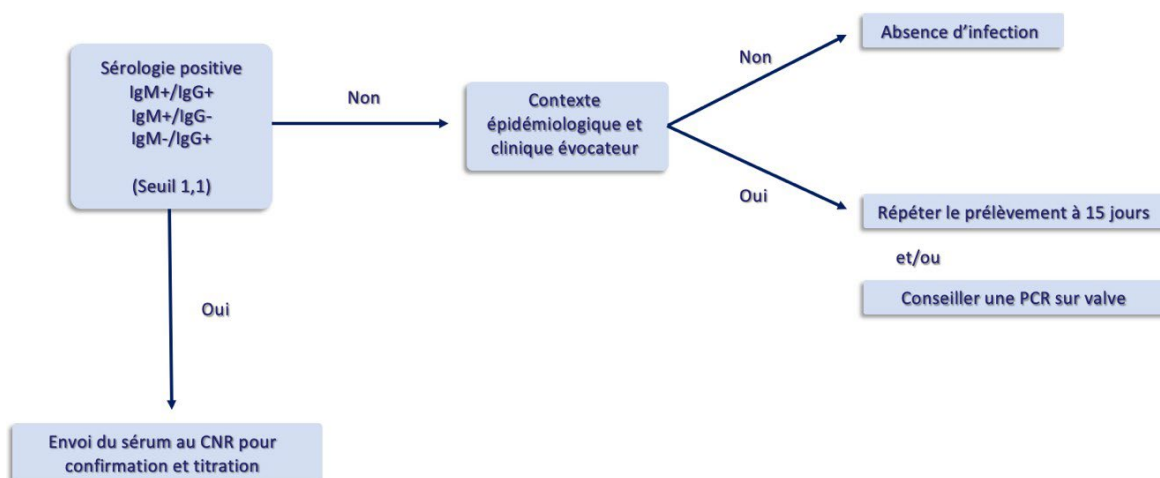


Figure 15 : Logigramme d'aide à la validation biologique de la sérologie *Bartonella spp.* (endocardite).

En cas de sérologie douteuse, la conduite à tenir est la même que pour une sérologie positive.

3.1.3. Proposition de phrases de conclusion pour la sérologie de dépistage

Maladie des griffes du chat

IgM	IgG	Interprétation
-	-	Absence d'anticorps anti-<i>Bartonella henselae</i>. Ce résultat ne peut exclure une infection débutante. Prélèvement à répéter 15 jours plus tard si le contexte clinique le justifie. Si présence d'un ganglion, une PCR sur ponction de celui-ci permettrait d'effectuer le diagnostic.
+	+	Présence d'anticorps anti-<i>Bartonella henselae</i>. Profil sérologique compatible avec une infection à <i>Bartonella henselae</i>, à interpréter en fonction du contexte clinique et en fonction des réactions croisées connues. Si présence d'un ganglion, une PCR sur ponction de celui-ci permettrait de confirmer le diagnostic.
+	-	Présence d'IgM anti-<i>Bartonella henselae</i> sans IgG. Profil sérologique compatible avec une infection récente à <i>Bartonella henselae</i> (ou possible faux positif), à interpréter en fonction du contexte clinique et en fonction des réactions croisées connues. Si présence d'un ganglion, une PCR sur ponction de celui-ci permettrait de confirmer le diagnostic.
-	+	Présence d'IgG anti-<i>Bartonella henselae</i> sans IgM. Profil sérologique compatible avec une infection à <i>Bartonella henselae</i>, à interpréter en fonction du contexte clinique et en fonction des réactions croisées connues. Si présence d'un ganglion, une PCR sur ponction de celui-ci permettrait de confirmer le diagnostic.

Tableau 6 : Table d'aide à l'interprétation des résultats de sérologie *Bartonella* spp. (MGC).

Endocardite

IgM	IgG	Interprétation
-	-	Absence d'anticorps anti-<i>Bartonella henselae</i>. Ce résultat ne peut exclure une infection débutante. Prélèvement à répéter 15 jours plus tard si le contexte clinique le justifie. Si du matériel post opératoire est disponible, une PCR sur valve cardiaque permettrait d'effectuer le diagnostic.
+	+	Présence d'anticorps anti-<i>Bartonella henselae</i>. Profil sérologique compatible avec une infection à <i>Bartonella</i>, à interpréter en fonction du contexte clinique et en fonction des réactions croisées connues. Envoi du sérum au CNR pour confirmation du résultat et titrage des anticorps. Prélèvement à répéter 15 jours plus tard pour suivre l'évolution des anticorps. Si du matériel post opératoire est disponible, une PCR sur valve cardiaque permettrait de confirmer le diagnostic.
+	-	Présence d'IgM anti-<i>Bartonella henselae</i> sans IgG. Profil sérologique compatible avec une infection à <i>Bartonella</i> (ou possible faux positif), à interpréter en fonction du contexte clinique et en fonction des réactions croisées connues. Envoi du sérum au CNR pour confirmation du résultat et titrage des anticorps. Prélèvement à répéter 15 jours plus tard pour suivre l'évolution des anticorps. Si du matériel post opératoire est disponible, une PCR sur valve cardiaque permettrait de confirmer le diagnostic.
-	+	Présence d'IgG anti-<i>Bartonella henselae</i> sans IgM. Profil sérologique compatible avec une infection à <i>Bartonella</i>, à interpréter en fonction du contexte clinique et en fonction des réactions croisées connues. Envoi du sérum au CNR pour confirmation du résultat et titrage des anticorps. Prélèvement à répéter 15 jours plus tard pour suivre l'évolution des anticorps. Si du matériel post opératoire est disponible, une PCR sur valve cardiaque permettrait de confirmer le diagnostic.

Tableau 7 : Table d'aide à l'interprétation des résultats de sérologie *Bartonella* spp. (endocardite).

Cas particulier : Discordance entre le dépistage du LOTUS et résultat du CNR, modification du commentaire : Probable fausse réactivité du test de dépistage ou infection débutante.
Prélèvement à répéter 15 jours plus tard si la clinique le justifie

3.2. *Brucella* spp.

3.2.1. Dépistage par le LOTUS

La technique vise à rechercher séparément les IgM et les IgG anti-*Brucella*. La détection des anticorps est possible en moyenne 2 à 3 semaines après l'infection. Les IgM se négativent assez rapidement, les IgG peuvent persister pendant plus d'un an.

La sérologie peut être négative si le sérum a été prélevé trop tôt après l'apparition des symptômes. Dans ce cas, il est conseillé de répéter la sérologie 15 jours plus tard.

En cas de sérologie positive ou douteuse, il convient d'envoyer le sérum au CNR de Nîmes afin de confirmer le résultat par d'autres techniques : agglutination sur lame, immunocapture et tests ELISA.

Le diagnostic peut être effectué grâce à des hémocultures prélevées lors de la phase aiguë et/ou des prélèvements issus des localisations secondaires destinés à la culture et PCR lors de la phase subaiguë.

3.2.2. Logigramme pour la validation biologique

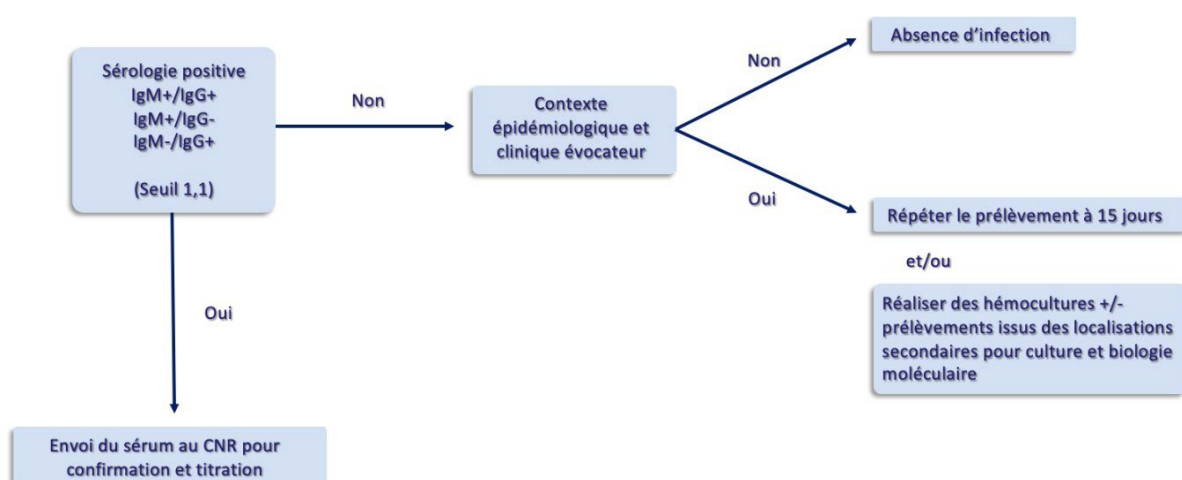


Figure 16 : Logigramme d'aide à la validation biologique de la sérologie *Brucella* spp.

En cas de sérologie douteuse, la conduite à tenir est la même que pour une sérologie positive.

Tout cas de brucellose confirmé ou probable doit être déclaré obligatoirement à l'ARS, par le biologiste ou le médecin.

3.2.3. Proposition de phrases de conclusion pour la sérologie de dépistage

IgM	IgG	Interprétation
-	-	Absence d'anticorps anti-<i>Brucella</i>. Ce résultat ne peut exclure une infection débutante. Prélèvement à répéter 15 jours plus tard si le contexte clinique le justifie. Selon le stade de la maladie, des hémocultures et/ou des prélèvements issus des localisations secondaires peuvent être effectués pour culture et biologie moléculaire.
+	+	Présence d'anticorps anti-<i>Brucella</i>. Profil sérologique compatible avec une infection à <i>Brucella</i>, à interpréter en fonction du contexte clinique et en fonction des réactions croisées connues. Envoi du sérum au CNR pour confirmation du résultat et titrage des anticorps. Prélèvement à répéter 15 jours plus tard pour suivre l'évolution des anticorps. Selon le stade de la maladie, des hémocultures et/ou des prélèvements issus des localisations secondaires peuvent être effectués pour culture et biologie moléculaire.
+	-	Présence d'IgM anti-<i>Brucella</i> sans IgG. Profil sérologique compatible avec une infection récente à <i>Brucella</i> (ou possible faux positif), à interpréter en fonction du contexte clinique et en fonction des réactions croisées connues. Envoi du sérum au CNR pour confirmation du résultat et titrage des anticorps. Prélèvement à répéter 15 jours plus tard pour suivre l'évolution des anticorps. Selon le stade de la maladie, des hémocultures et/ou des prélèvements issus des localisations secondaires peuvent être effectués pour culture et biologie moléculaire.
-	+	Présence d'IgG anti-<i>Brucella</i> sans IgM. Profil sérologique compatible avec une infection à <i>Brucella</i>, à interpréter en fonction du contexte clinique et en fonction des réactions croisées connues. Envoi du sérum au CNR pour confirmation du résultat et titrage des anticorps. Prélèvement à répéter 15 jours plus tard pour suivre l'évolution des anticorps. Selon le stade de la maladie, des hémocultures et/ou des prélèvements issus des localisations secondaires peuvent être effectués pour culture et biologie moléculaire.

Tableau 8 : Table d'aide à l'interprétation des résultats de sérologie *Brucella* spp.

Cas particulier : Discordance entre le dépistage du LOTUS et résultat du CNR, modification du commentaire : Probable fausse réactivité du test de dépistage ou infection débutante. Prélèvement à répéter 15 jours plus tard si la clinique le justifie

3.3. *Borrelia* spp.

3.3.1. Dépistage par le LOTUS

La technique vise à rechercher IgG anti-*Borrelia burgdorferi*. La détection des anticorps de type IgG est possible en moyenne 6 semaines après la piqûre de tique. En cas d'érythème migrant typique, le diagnostic est essentiellement clinique et non sérologique.

La sérologie peut être négative si le sérum a été prélevé trop tôt après l'apparition des symptômes. Dans ce cas, il est conseillé de répéter la sérologie 3 semaines plus tard.

En cas de sérologie positive ou douteuse, il convient de confirmer le résultat par un western blot réalisé au CHU de Tours.

En cas de sérologie positive et de suspicion de neuroborréliose, il convient de doser les immunoglobulines et l'albumine sur sang et LCR en biochimie à Tours, et d'envoyer les prélèvements par la suite au CNR des *Borrelia* (penser à joindre la fiche de renseignement disponible sur le site du CNR).

3.3.2. Logigramme pour la validation biologique

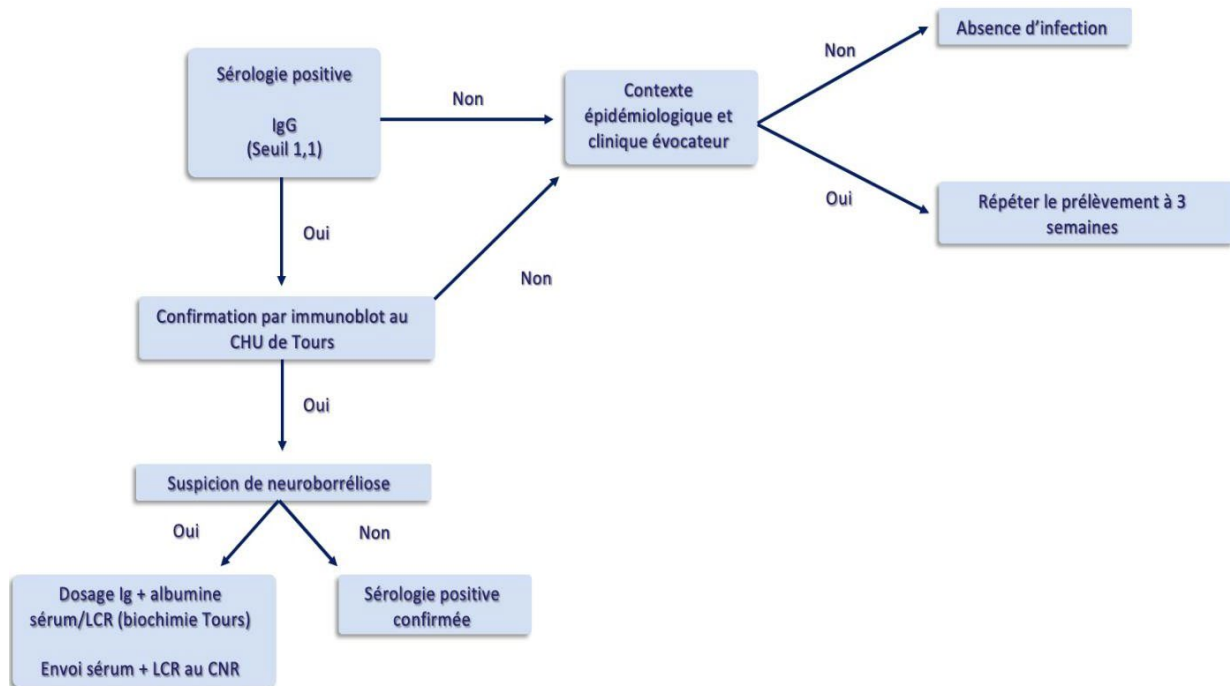


Figure 17 : Logigramme d'aide à la validation biologique de la sérologie *Borrelia* spp.

En cas de sérologie douteuse, la conduite à tenir est la même que pour une sérologie positive.

3.3.3. Proposition de phrases de conclusion pour la sérologie

IgG	Immunoblot	Interprétation
-	Non réalisé	Absence d'IgG anti- <i>Borrelia burgdorferi</i> . Résultat négatif, pas d'argument en faveur d'une immunisation. En cas de suspicion de forme clinique disséminée précoce, analyse à contrôler éventuellement 3 semaines plus tard.
+	+	Présence d'IgG anti- <i>Borrelia burgdorferi</i> détectées par le LOTUS, spécificité des anticorps confirmée par l'immunoblot. Infection possible à <i>B. burgdorferi</i> sensu lato. Résultat à confronter au contexte clinique. La sérologie ne permet pas de différencier une infection évolutive d'une cicatrice sérologique à la suite d'une infection guérie ou d'un simple contact avec <i>Borrelia</i> sans signes cliniques.
+	Indéterminé ou juste au seuil de positivité	Résultat équivoque ou faiblement positif, ne pouvant ni confirmer, ni éliminer une immunisation débutante contre <i>Borrelia burgdorferi</i> . En cas de suspicion de forme clinique disséminée précoce, prélèvement à répéter éventuellement 3 semaines plus tard.
+	-	Présence d'IgG anti- <i>Borrelia burgdorferi</i> détectée par le LOTUS, spécificité des anticorps non confirmée par l'immunoblot. Profil sérologique correspondant probablement à une réaction non spécifique. Prélèvement à répéter 3 semaines plus tard si le contexte clinique le justifie.

Tableau 9 : Table d'aide à l'interprétation des résultats de sérologie *Borrelia* spp.

3.4. *Coxiella burnetii*

3.4.1. Dépistage par le LOTUS

La technique vise à rechercher les IgM et les IgG anti-*Coxiella burnetii* de phase II, séparément. La détection des anticorps est possible en moyenne 2 à 3 semaines après l'apparition des signes cliniques.

En cas de sérologie positive ou douteuse, il convient d'envoyer le sérum au CNR de Marseille afin de confirmer le résultat et de titrer les anticorps IgA, IgM, IgG de phase I et II, par immunofluorescence indirecte. Des seuils sont définis par le CNR, pour être en faveur d'une forme aiguë ou d'une forme chronique de fièvre Q.

La sérologie peut être négative si le sérum a été prélevé trop tôt après l'apparition des symptômes. Dans ce cas, il est conseillé de répéter la sérologie 15 jours plus tard.

Une PCR sur sang ou biopsie (valve cardiaque si endocardite) est possible selon la clinique et le stade de la maladie.

3.4.2. Logigramme pour la validation biologique

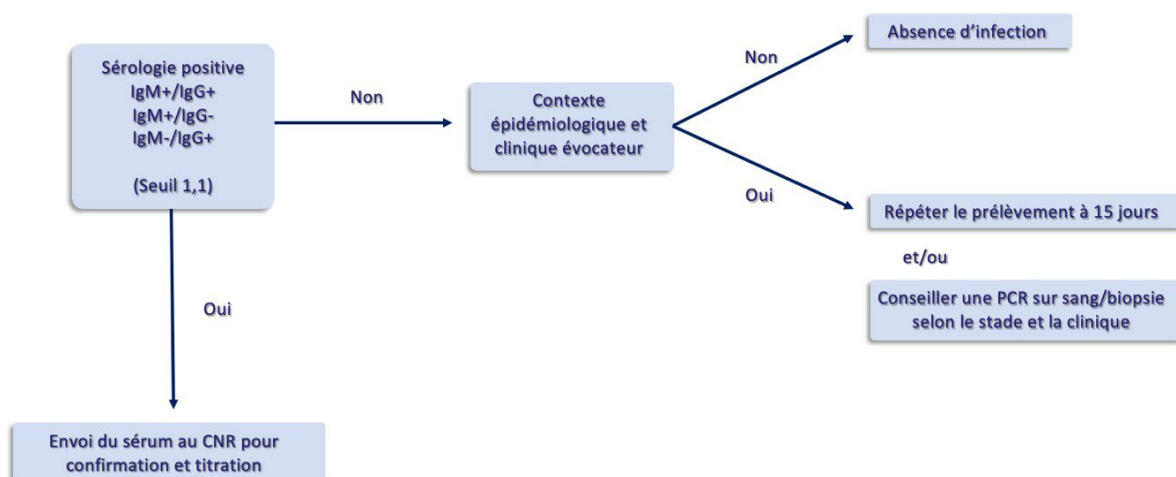


Figure 18 : Logigramme d'aide à la validation biologique de la sérologie *Coxiella burnetii*.

En cas de sérologie douteuse, la conduite à tenir est la même que pour une sérologie positive.

3.4.3. Proposition de phrases de conclusion pour la sérologie de dépistage

IgM	IgG	Interprétation
-	-	Absence d'anticorps anti-<i>Coxiella burnetii</i> de phase II. Ce résultat ne peut exclure une infection débutante. Prélèvement à répéter 15 jours plus tard si le contexte clinique le justifie. Une PCR sur sang/biopsie est possible pour effectuer le diagnostic, selon le stade de la maladie et la clinique.
+	+	Présence d'anticorps anti-<i>Coxiella burnetii</i> de phase II. Profil sérologique compatible avec une infection à <i>Coxiella burnetii</i>, à interpréter en fonction du contexte clinique et en fonction des réactions croisées connues. Envoi du sérum au CNR pour confirmation du résultat et titrage des anticorps. Prélèvement à répéter 15 jours plus tard pour suivre l'évolution des anticorps. Une PCR sur sang/biopsie est possible selon le stade de la maladie et la clinique pour confirmer le diagnostic.
+	-	Présence d'IgM anti-<i>Coxiella burnetii</i> de phase II sans IgG. Profil sérologique compatible avec une infection récente à <i>Coxiella burnetii</i> (ou possible faux positif), à interpréter en fonction du contexte clinique et en fonction des réactions croisées connues. Envoi du sérum au CNR pour confirmation du résultat et titrage des anticorps. Prélèvement à répéter 15 jours plus tard pour suivre l'évolution des anticorps. Une PCR sur sang/biopsie est possible selon le stade de la maladie et la clinique pour confirmer le diagnostic.
-	+	Présence d'IgG anti-<i>Coxiella burnetii</i> de phase II. Profil sérologique compatible avec une infection à <i>Coxiella burnetii</i>, à interpréter en fonction du contexte clinique et en fonction des réactions croisées connues. Envoi du sérum au CNR pour confirmation du résultat et titrage des anticorps. Prélèvement à répéter 15 jours plus tard pour suivre l'évolution des anticorps. Une PCR sur sang/biopsie est possible selon le stade de la maladie et la clinique pour confirmer le diagnostic.

Tableau 10 : Table d'aide à l'interprétation des résultats de sérologie *Coxiella burnetii*.

Cas particulier : Discordance entre le dépistage du LOTUS et résultat du CNR, modification du commentaire : Probable fausse réactivité du test de dépistage ou infection débutante.
Prélèvement à répéter 15 jours plus tard si la clinique le justifie.

3.5. *Francisella tularensis*

3.5.1. Dépistage par le LOTUS

La technique vise à rechercher les anticorps IgM et IgG anti-*Francisella tularensis* conjointement. La sérologie se positive entre la 2^e et la 3^e semaine suivant les premiers symptômes.

En cas de sérologie positive ou douteuse, il convient d'envoyer le sérum au CNR de Grenoble afin de confirmer le résultat et de titrer les anticorps par immunofluorescence indirecte.

La sérologie peut être négative si le sérum a été prélevé trop tôt après l'apparition des symptômes. Dans ce cas, il est conseillé de répéter la sérologie 15 jours plus tard.

Selon la clinique, une PCR à partir de prélèvements de tissus infectés (ganglions, lésions cutanées, LBA, prélèvements conjonctivaux ou pharyngés...) est réalisable.

3.5.2. Logigramme pour la validation biologique

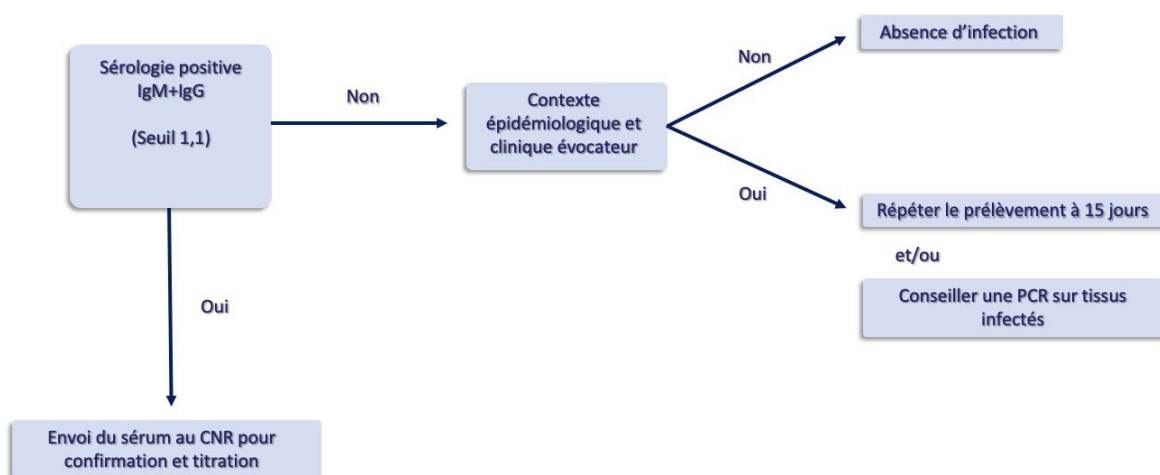


Figure 19 : Logigramme d'aide à la validation biologique de la sérologie *Francisella tularensis*.

En cas de sérologie douteuse, la conduite à tenir est la même que pour une sérologie positive.

Tout cas de tularémie confirmé ou probable doit être déclaré obligatoirement à l'ARS, par le biologiste ou le médecin.

3.5.3. Proposition de phrases de conclusion pour la sérologie de dépistage

IgM+IgG	Interprétation
+	Présence d'anticorps anti-<i>Francisella tularensis</i>. Profil sérologique compatible avec une infection, à interpréter en fonction du contexte clinique et en fonction des réactions croisées connues. Envoi du sérum au CNR pour confirmation et titrage. Prélèvement à répéter 15 jours plus tard pour suivre l'évolution des anticorps. Selon la clinique, une PCR est possible sur prélèvements issus de tissus infectés pour confirmer le diagnostic.
-	Absence d'anticorps anti-<i>Francisella tularensis</i>. Ce résultat ne peut exclure une infection débutante. Prélèvement à répéter 15 jours plus tard si le contexte clinique le justifie. Selon la clinique, une PCR est possible sur prélèvements issus de tissus infectés pour effectuer le diagnostic.
Équivoque	Résultat équivoque, ne permettant pas de confirmer le diagnostic. A interpréter en fonction du contexte clinique et en fonction des réactions croisées connues. Envoi du sérum au CNR pour confirmation et titrage. Prélèvement à répéter 15 jours plus tard pour suivre l'évolution des anticorps. Selon la clinique, une PCR est possible sur prélèvements issus de tissus infectés pour effectuer le diagnostic.

Tableau 11 : Table d'aide à l'interprétation des résultats de sérologie *Francisella tularensis*.

Cas particulier : Discordance entre le dépistage du LOTUS et résultat du CNR, modification du commentaire : Probable fausse réactivité du test de dépistage ou infection débutante. Prélèvement à répéter 15 jours plus tard si la clinique le justifie.

3.6. *Leptospira* spp.

3.6.1. Dépistage par le LOTUS

La technique vise à rechercher les IgM anti-*Leptospira*. Les anticorps apparaissent à partir du 7^{ème} jour suivant les premiers signes cliniques et disparaissent en général après quelques mois. En cas de sérologie positive ou douteuse, il convient d'envoyer le sérum au CNR de l'institut Pasteur afin de confirmer le résultat et de titrer les anticorps par le test de MAT.

La sérologie peut être négative si le sérum a été prélevé trop tôt après l'apparition des symptômes. Dans ce cas, il est conseillé de répéter la sérologie 15 jours plus tard, ou de réaliser une PCR sur sang et urines selon le stade de la maladie.

3.6.2. Logigramme pour la validation biologique

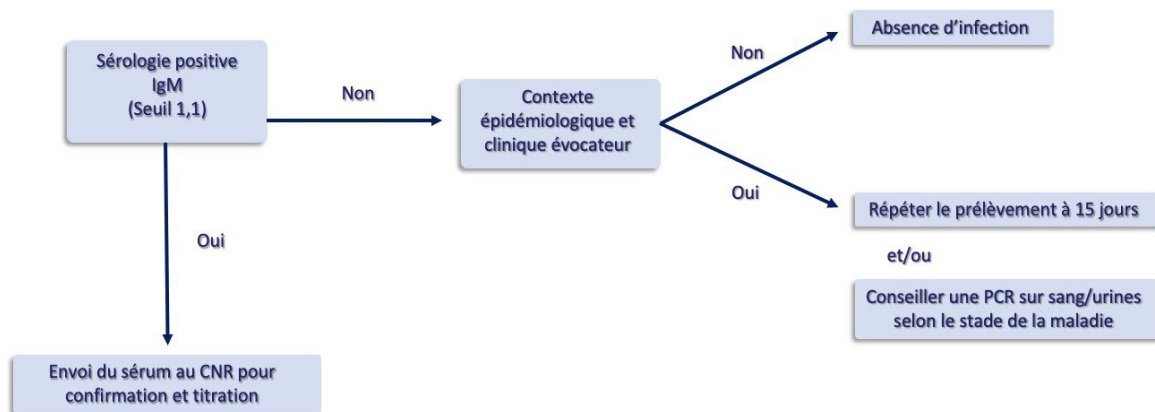


Figure 20 : Logigramme d'aide à la validation biologique de la sérologie *Leptospira* spp.

En cas de sérologie douteuse, la conduite à tenir est la même que pour une sérologie positive.

Tout cas de leptospirose confirmé ou probable doit être déclaré obligatoirement à l'ARS, par le biologiste ou le médecin.

3.6.3. Proposition de phrases de conclusion pour la sérologie de dépistage

IgM	Interprétation
-	Absence d'IgM anti- <i>Leptospira</i> . Ce résultat ne peut exclure une infection débutante. Prélèvement à répéter 15 jours plus tard si le contexte clinique le justifie. Une PCR sur sang et urines peut permettre d'étayer le diagnostic en fonction du stade de la maladie.
+	Présence d'IgM anti- <i>Leptospira</i> . Profil sérologique compatible avec une infection récente à <i>Leptospira</i> , à interpréter en fonction du contexte clinique. Envoi du sérum au CNR pour confirmation et titrage. Une PCR sur sang et urines peut permettre d'étayer le diagnostic en fonction du stade de la maladie.
Équivoque	Résultat équivoque ne permettant pas de confirmer le diagnostic. Envoi du sérum au CNR pour confirmation du résultat et titrage des anticorps. Prélèvement à répéter 15 jours plus tard si le contexte le justifie. Une PCR sur sang et urines peut permettre d'étayer le diagnostic en fonction du stade de la maladie.

Tableau 12 : Table d'aide à l'interprétation des résultats de sérologie *Leptospira* spp.

Cas particulier : Discordance entre le dépistage du LOTUS et résultat du CNR, modification du commentaire : Probable fausse réactivité du test de dépistage ou infection débutante. Prélèvement à répéter 15 jours plus tard si la clinique le justifie.

3.7. *Rickettsia* spp.

3.7.1. Dépistage par le LOTUS

La technique vise à rechercher les anticorps IgM et IgG anti-*Rickettsia conorii* séparément. Les IgM apparaissent à partir de la 2^{ème} semaine suivant le début des symptômes, suivies par les IgG. Les IgM persistent plusieurs mois alors que les IgG persistent des années.

En cas de sérologie positive ou douteuse, il convient d'envoyer le sérum au CNR de Marseille afin de confirmer le résultat et de titrer les anticorps par immunofluorescence indirecte. Au CNR, ils recherchent différentes espèces de rickettsies selon le contexte clinique et épidémiologique.

La sérologie peut être négative si le sérum a été prélevé trop tôt après l'apparition des symptômes. Dans ce cas, il est conseillé de répéter la sérologie 15 jours plus tard.

En cas de sérologie négative et de forte suspicion (clinique, épidémiologique) d'infection à Rickettsies, le sérum peut être adressé au CNR sur demande.

3.7.2. Logigramme pour la validation biologique

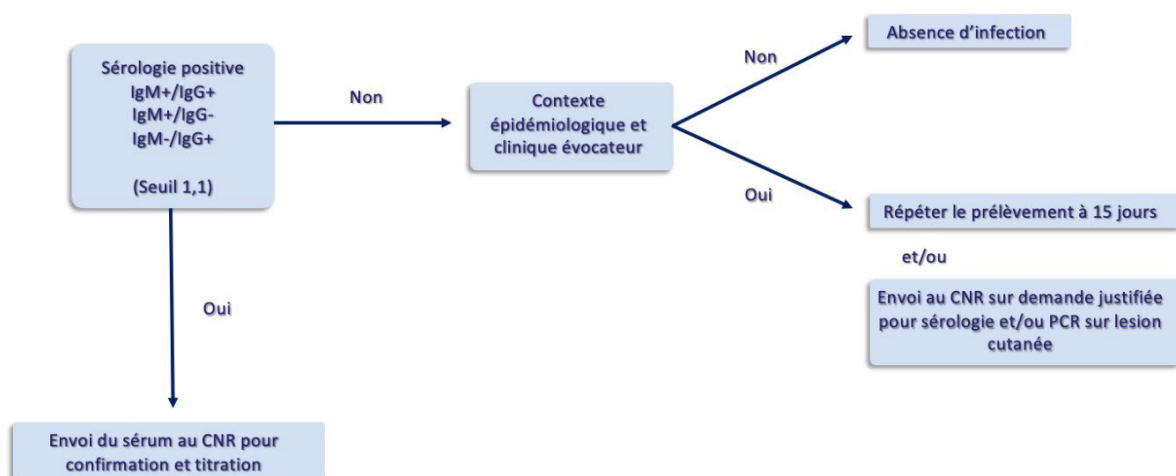


Figure 21 : Logigramme d'aide à la validation biologique de la sérologie *Rickettsia* spp.

En cas de sérologie douteuse, la conduite à tenir est la même que pour une sérologie positive.

3.7.3. Proposition de phrases de conclusion pour la sérologie de dépistage

IgM	IgG	Interprétation
-	-	Absence d'anticorps anti-<i>Rickettsia conorii</i>. Ce résultat ne peut exclure une infection débutante. Prélèvement à répéter 15 jours plus tard si le contexte clinique le justifie. En cas de forte suspicion d'une infection à une autre espèce de Rickettsies, le sérum peut être envoyé au CNR. Une PCR sur biopsie cutanée est possible pour effectuer le diagnostic, elle est réalisée au CNR.
+	+	Présence d'anticorps anti-<i>Rickettsia conorii</i>. Profil sérologique compatible avec une infection à <i>Rickettsia</i>, à interpréter en fonction du contexte clinique et en fonction des réactions croisées connues. Envoi du sérum au CNR pour confirmation du résultat et titrage des anticorps. Prélèvement à répéter 15 jours plus tard pour suivre l'évolution des anticorps. Une PCR sur biopsie cutanée est possible pour effectuer le diagnostic, elle est réalisée au CNR.
+	-	Présence d'IgM anti-<i>Rickettsia conorii</i> sans IgG. Profil sérologique compatible avec une infection récente à <i>Rickettsia</i> (ou possible faux positif), à interpréter en fonction du contexte clinique et en fonction des réactions croisées connues. Envoi du sérum au CNR pour confirmation du résultat et titrage des anticorps. Prélèvement à répéter 15 jours plus tard pour suivre l'évolution des anticorps. Une PCR sur biopsie cutanée est possible pour effectuer le diagnostic, elle est réalisée au CNR.
-	+	Présence d'IgG anti-<i>Rickettsia conorii</i> sans IgM. Profil sérologique compatible avec une infection à <i>Rickettsia</i>, à interpréter en fonction du contexte clinique et en fonction des réactions croisées connues. Envoi du sérum au CNR pour confirmation du résultat et titrage des anticorps. Prélèvement à répéter 15 jours plus tard pour suivre l'évolution des anticorps. Une PCR sur biopsie cutanée est possible pour effectuer le diagnostic, elle est réalisée au CNR.

Tableau 13 : Table d'aide à l'interprétation des résultats de sérologie *Rickettsia spp.*

Cas particulier : Discordance entre le dépistage du LOTUS et résultat du CNR, modification du commentaire : Probable fausse réactivité du test de dépistage ou infection débutante.
Prélèvement à répéter 15 jours plus tard si la clinique le justifie.

3.8. *Treponema pallidum*

La sérologie syphilis est déjà internalisée au laboratoire et n'est pas réalisée sur l'automate LOTUS. Néanmoins, il semble intéressant de proposer un logigramme ainsi que des phrases de conclusion pour l'aide à la validation biologique.

3.8.1. Dépistage par CMIA-Alinity

La technique vise à rechercher les anticorps tréponémiques totaux. Ces anticorps sont détectables 2 à 4 semaines après l'infection. Les IgM disparaissent 1 à 2 ans après l'exposition au micro-organisme, les IgG perdurent tout au long de la vie.

La sérologie peut être négative si le sérum a été prélevé trop tôt après l'apparition des symptômes. Dans ce cas, il est conseillé de répéter la sérologie 3 semaines plus tard.

En cas de sérologie positive ou douteuse, le test RPR est réalisé pour confirmation et titrage des anticorps non tréponémiques. Les anticorps non tréponémiques apparaissent 10 à 20 jours après le chancre, ils diminuent progressivement sous traitement.

Un Immunoblot peut être réalisé selon les résultats et le contexte.

3.8.2. Logigramme pour la validation biologique

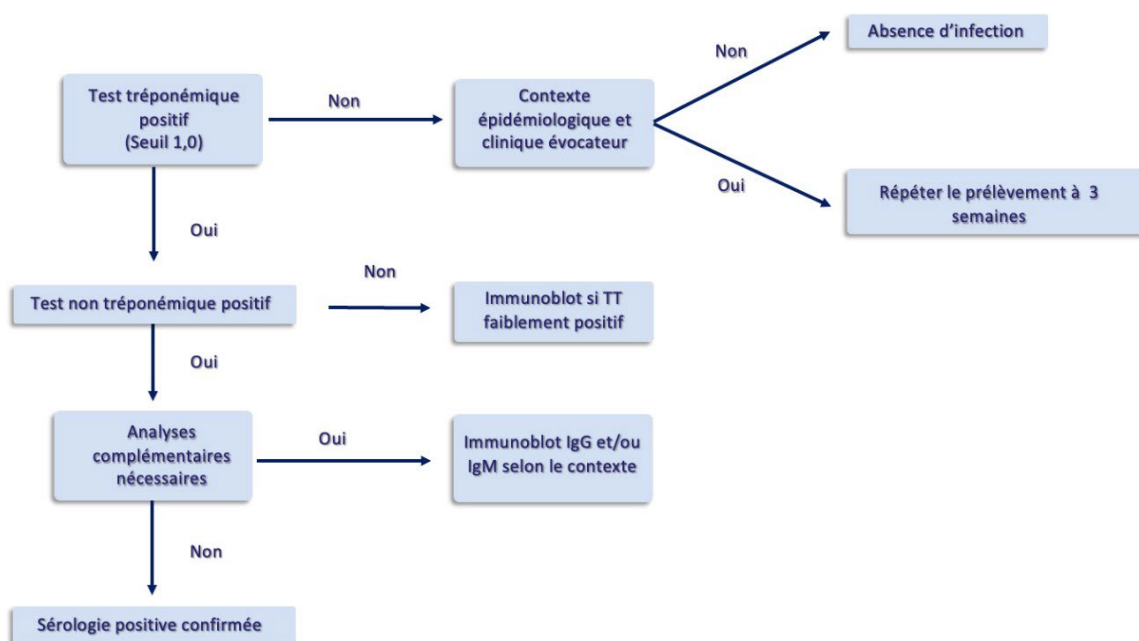


Figure 22 : Logigramme d'aide à la validation biologique de la sérologie *Treponema pallidum*.

En cas de sérologie douteuse, la conduite à tenir est la même que pour une sérologie positive.

Cas particulier des sérologies de la syphilis dans le LCR : Cette recherche est adressée au CNR.
Penser à remplir la fiche de renseignements (disponible sur le site du CNR) pour accompagner l'envoi.

3.8.3. Proposition de phrases de conclusion pour la sérologie

CMIA (TT)	RPR (TNT)	Interprétation
+	-	Sérologie positive en test tréponémique. En l'absence d'antécédent connu, profil sérologique compatible avec une cicatrice sérologique, une tréponématose non vénérienne ou une syphilis récente. A interpréter en fonction du contexte clinique, des antécédents du patient et de l'interrogatoire. A contrôler sur un nouveau prélèvement dans 3 semaines.
Faible +	-	Test tréponémique à la limite de positivité avec test non tréponémique négatif. Possible faux positif, infection débutante, ou cicatrice sérologique. A interpréter en fonction du contexte clinique, des antécédents du patient et de l'interrogatoire. A contrôler sur un nouveau prélèvement dans 3 semaines.
+	+	Tests tréponémique et non tréponémique positifs. Profil compatible avec une infection récente. A interpréter en fonction du contexte clinique, des antécédents du patient et de l'interrogatoire. A contrôler sur un nouveau prélèvement dans 3 semaines.

Tableau 14 : Table d'aide à l'interprétation des résultats de sérologie *Treponema pallidum*.

Cas particuliers :

Situation	CMIA (TT)	RPR (TNT)	Interprétation
Syphilis connue traitée	+	+(Diminution d'au moins 2 dilutions)	Diminution significative du titre des anticorps non tréponémiques. En faveur d'une efficacité du traitement. A interpréter en fonction du contexte clinique.
Syphilis connue traitée	+	- ou faible + stable	Profil sérologique en faveur d'une cicatrice sérologique.
Syphilis antérieure connue	+	+(Augmentation de 2 dilutions ou +)	Augmentation significative du titre des anticorps non tréponémiques. En faveur d'une recontamination. A interpréter en fonction du contexte clinique.
Patient non connu	+ Faible	-	Rajouter un immunoblot IgG
Femme enceinte	+	+	Rajouter un immunoblot IgG
Nouveau-né	+	+	Rajouter un immunoblot IgM (Conseiller PCR sang de cordon, placenta, sécrétions)

Tableau 15 : Table d'aide à l'interprétation des résultats de sérologie *Treponema pallidum* (cas particuliers).

Les phrases de conclusions proposées ci-dessus correspondent aux cas les plus fréquemment rencontrés. L'interprétation des résultats reste à l'appréciation du biologiste selon le contexte clinique, épidémiologique et les antécédents du patients (exemple des patients multi exposés et traités, PMO, urgences...).

3.9. *Helicobacter pylori*

3.9.1. Dépistage par le LOTUS

La technique vise à rechercher les IgG anti-*Helicobacter pylori*. Les IgG apparaissent 3 semaines après le début de l'infection et persistent plusieurs années, même après éradication de la bactérie.

La sérologie peut être négative si le sérum a été prélevé trop tôt après l'apparition des symptômes. Dans ce cas, il est conseillé de répéter la sérologie 15 jours plus tard.

En cas de sérologie positive, il n'y a pas de confirmation nécessaire. Il est recommandé de pratiquer une endoscopie afin de rechercher la bactérie à partir des biopsies.

3.9.2. Logigramme pour la validation biologique

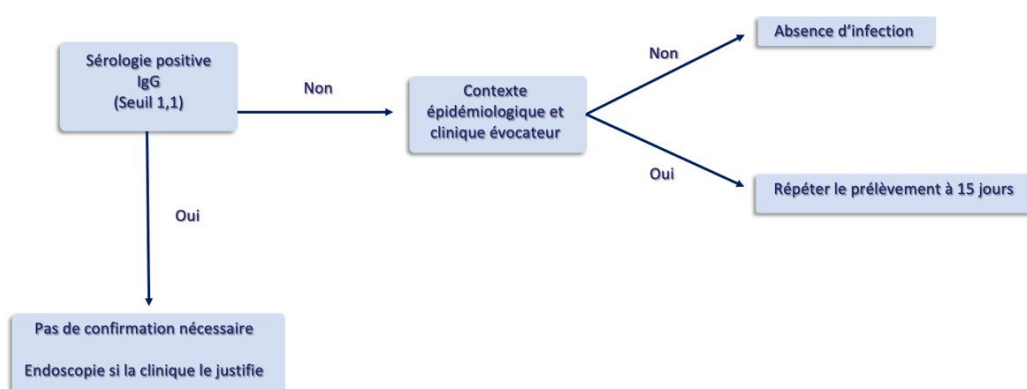


Figure 23 : Logigramme d'aide à la validation biologique de la sérologie *Helicobacter pylori*.

3.9.3. Proposition de phrases de conclusion pour la sérologie de dépistage

IgG	Interprétation
+	Présence d'IgG anti- <i>Helicobacter pylori</i> . Profil sérologique ne pouvant différencier une infection récente d'une infection ancienne. A interpréter en fonction du contexte clinique.
-	Absence d'IgG anti- <i>Helicobacter pylori</i> . Profil sérologique n'étant pas en faveur d'une infection récente ou ancienne à <i>H. pylori</i> . Prélèvement à répéter 15 jours plus tard si le contexte clinique le justifie.
Équivoque	Résultat équivoque. Prélèvement à répéter 15 jours plus tard si le contexte clinique le justifie.

Tableau 16 : Table d'aide à l'interprétation des résultats de sérologie *Helicobacter pylori*.

3.10. *Legionella* spp.

3.10.1. Dépistage par le LOTUS

La technique vise à rechercher les anticorps IgM et IgG anti-*Legionella pneumophila* (séro groupe 1 à 6) conjointement. Les anticorps apparaissent entre 1 à 2 semaines après le début des symptômes et atteignent un pic 4 à 5 semaines plus tard.

En cas de sérologie positive ou douteuse, il convient d'envoyer le sérum au CNR de Lyon afin de confirmer le résultat et de titrer les anticorps par immunofluorescence indirecte.

En cas de contexte clinique évocateur, il est conseillé de réaliser des prélèvements respiratoires pour une recherche directe du germe et une antigénurie si elle n'a pas été réalisée au préalable.

3.10.2. Logigramme pour la validation biologique

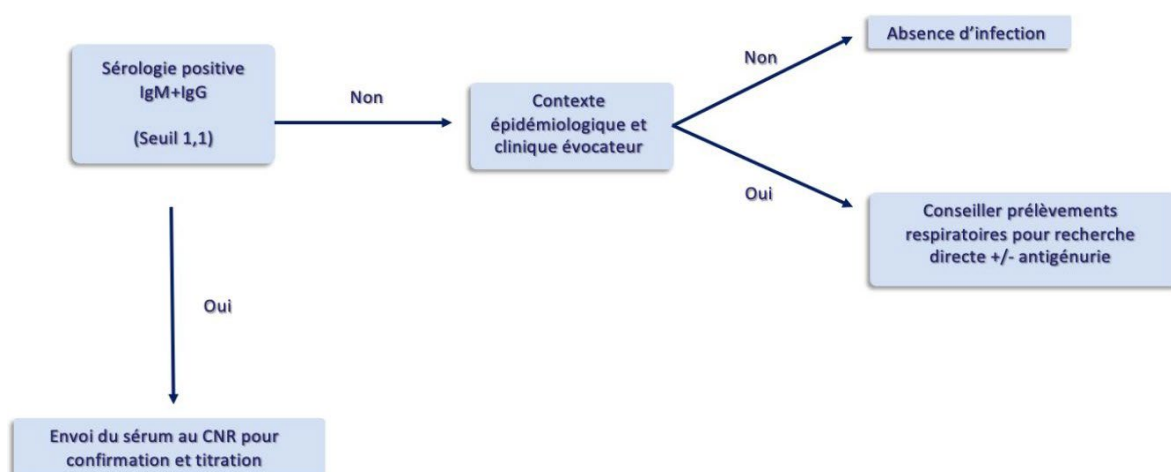


Figure 24 : Logigramme d'aide à la validation biologique de la sérologie *Legionella* spp.

En cas de sérologie douteuse, la conduite à tenir est la même que pour une sérologie positive.

Tout cas de légionellose confirmé ou probable doit être déclaré obligatoirement à l'ARS, par le biologiste ou le médecin.

3.10.3. Proposition de phrases de conclusion pour la sérologie de dépistage

IgM+IgG	Interprétation
+	Présence d'anticorps anti-<i>Legionella pneumophila</i>. Profil sérologique compatible avec une infection, à interpréter en fonction du contexte clinique et en fonction des réactions croisées connues. Envoi du sérum au CNR pour confirmation et titrage. Il est conseillé de réaliser des prélèvements respiratoires pour une recherche directe du germe +/- une antigénurie si elle n'a pas été réalisée.
-	Absence d'anticorps anti-<i>Legionella pneumophila</i>. Ce résultat ne peut exclure une infection débutante ou une infection à un sérotype non détecté ou à <i>Legionella non pneumophila</i>. En cas de contexte clinique évocateur, il est conseillé de réaliser des prélèvements respiratoires pour une recherche directe du germe +/- une antigénurie si elle n'a pas été réalisée.
Équivoque	Résultat équivoque, ne permettant pas de confirmer le diagnostic. Envoi du sérum au CNR pour confirmation et titrage. En cas de contexte clinique évocateur, il est conseillé de réaliser des prélèvements respiratoires pour une recherche directe du germe +/- une antigénurie si elle n'a pas été réalisée.

Tableau 17 : Table d'aide à l'interprétation des résultats de sérologie *Legionella* spp.

Cas particulier : Discordance entre le dépistage du LOTUS et résultat du CNR, modification du commentaire : Probable fausse réactivité du test de dépistage ou infection débutante. Prélèvement à répéter 15 jours plus tard si la clinique le justifie.

3.11. *Mycoplasma pneumoniae*

3.11.1. Dépistage par le LOTUS

La technique vise à rechercher les anticorps IgM et IgG anti-*Mycoplasma pneumoniae* séparément. Les anticorps apparaissent en 7 à 10 jours après les signes cliniques et atteignent un pic entre la 3^e et la 6^e semaine. Les IgM ne sont généralement pas présentes lors d'une réinfection.

En cas de sérologie positive ou douteuse, il n'y a pas d'envoi du sérum au CNR. Une PCR sur un prélèvement d'origine respiratoire peut permettre de confirmer le diagnostic. La PCR peut également être recommandée en cas de sérologie négative et de contexte clinique évocateur.

3.11.2. Logigramme pour la validation biologique

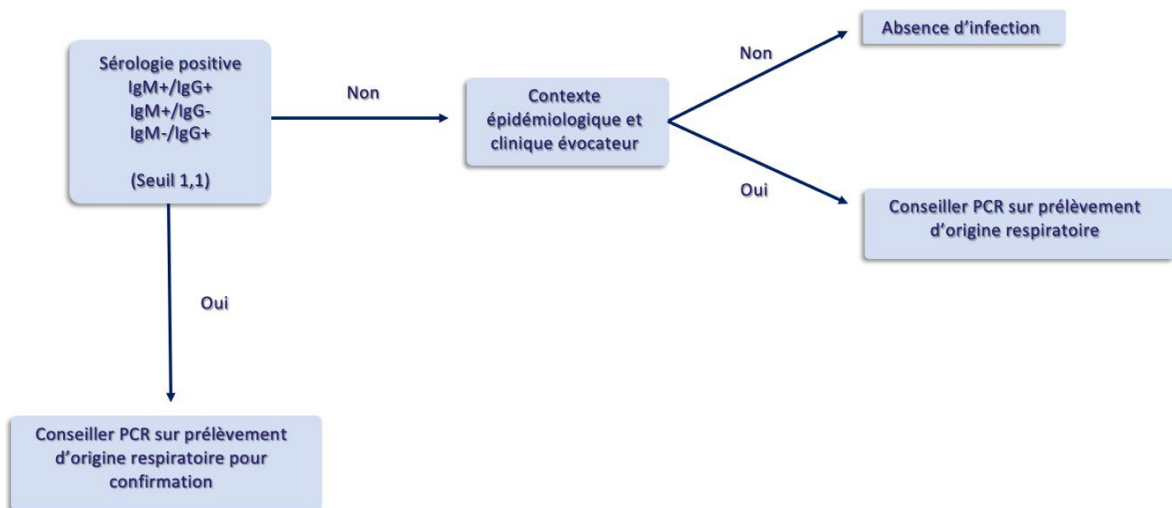


Figure 25 : Logigramme d'aide à la validation biologique de la sérologie *Mycoplasma pneumoniae*.

En cas de sérologie douteuse, la conduite à tenir est la même que pour une sérologie positive.

3.11.3. Proposition de phrases de conclusion pour la sérologie de dépistage

IgM	IgG	
-	-	Absence d'anticorps anti-<i>Mycoplasma pneumoniae</i>. Ce résultat ne peut exclure une infection débutante. La recherche de la bactérie par PCR sur un prélèvement d'origine respiratoire est à privilégier pour effectuer le diagnostic.
-	+	Présence d'IgG anti-<i>Mycoplasma pneumoniae</i> sans IgM. Profil sérologique compatible avec une infection à <i>M. pneumoniae</i>, à interpréter en fonction du contexte clinique et en fonction des réactions croisées connues. La recherche de la bactérie par PCR sur un prélèvement d'origine respiratoire est à privilégier pour confirmer le diagnostic.
+	+	Présence d'anticorps anti-<i>Mycoplasma pneumoniae</i>. Profil sérologique compatible avec une infection à <i>M. pneumoniae</i>, à interpréter en fonction du contexte clinique et en fonction des réactions croisées connues. La recherche de la bactérie par PCR sur un prélèvement d'origine respiratoire est à privilégier pour confirmer le diagnostic.
+	-	Présence d'IgM anti-<i>Mycoplasma pneumoniae</i> sans IgG. Profil sérologique compatible avec une infection récente à <i>M. pneumoniae</i> (ou possible faux positif), à interpréter en fonction du contexte clinique et en fonction des réactions croisées connues. La recherche de la bactérie par PCR sur un prélèvement d'origine respiratoire est à privilégier pour confirmer le diagnostic.

Tableau 18 : Table d'aide à l'interprétation des résultats de sérologie *Mycoplasma pneumoniae*.

Discussion

Les sérologies bactériennes constituent un outil de diagnostic simple et rapide parmi les techniques disponibles en microbiologie. Elles doivent néanmoins être prescrites correctement, dans un contexte clinique et épidémiologique évocateur, ainsi qu'au bon moment de l'infection.

Afin d'optimiser l'internalisation des sérologies au CHU de Tours par le biais de l'automate LOTUS, il était nécessaire d'aborder la problématique de la juste prescription. L'élaboration du tableau récapitulatif proposé dans la deuxième partie de ce travail de thèse a permis de colliger les informations clés nécessaires pour prescrire de manière efficace au quotidien. Afin de s'assurer de l'appropriation par les cliniciens de ces recommandations de prescription, il sera nécessaire dans un premier temps de veiller à leur bonne diffusion dans les services, et d'accompagner les prescripteurs s'ils le souhaitent pour choisir le meilleur test diagnostic en fonction des situations.

La seconde partie du challenge concerne les biologistes du laboratoire de bactériologie. Ce travail propose un premier support d'aide à l'interprétation des sérologies qui seront internalisées au CHU de Tours. Il faut néanmoins garder à l'esprit les points suivants.

Tout d'abord, la majorité des interprétations proposées sont basées sur des données théoriques. En effet, nous n'avons de pratique et de recul que pour les sérologies de la syphilis et de la maladie de Lyme qui sont déjà réalisées au CHU de Tours. Les propositions de logigrammes et de phrases de conclusions concernant les autres sérologies seront ainsi probablement amenées à être adaptées au fur et à mesure de leur utilisation. En effet, au fil de l'expérience acquise par les biologistes et des différentes situations cliniques rencontrées, il sera possible d'avoir un regard plus critique.

Par ailleurs, pour obtenir le diagnostic de certitude de la maladie infectieuse considérée, de nombreuses sérologies ont besoin d'examens complémentaires réalisés par les différents CNR. Ces centres disposent de techniques performantes qui permettent bien souvent de titrer les anticorps et de déterminer plus précisément les espèces en cause. Dans ce sens, on pourrait

se demander si cette internalisation est réellement pertinente, compte tenu de la nécessité fréquente de confirmation par les CNR.

La mise en pratique de l'outil nous aidera à répondre à cette interrogation. Il est possible d'ailleurs qu'elle nous apporte plusieurs pistes de réponses :

- Bien qu'un envoi au CNR soit recommandé pour confirmation d'un résultat, la sérologie de dépistage à Tours reste pertinente, puisqu'un résultat positif, associé à un contexte clinique et épidémiologique évocateur, peut permettre d'initier plus rapidement un traitement antibiotique adapté, ce qui représente un bénéfice pour le patient.
- Dans certaines situations, le titrage des anticorps par le CNR permet de nous donner des informations plus précises sur le type d'infection (aigue, chronique). C'est le cas par exemple des endocardites à *Bartonella* spp., *Coxiella burnetii*. Ceci pourrait inciter le laboratoire à vouloir acquérir de nouvelles techniques permettant un titrage des anticorps (immunofluorescence indirecte) afin de compléter l'internalisation et nous émanciper des CNR pour certaines sérologies. Cela nécessiterait du personnel supplémentaire, une formation des techniciens et biologistes ainsi que l'acquisition d'un microscope à fluorescence.
- Il est également important de souligner que le laboratoire de bactériologie de Tours dispose de plusieurs techniques de biologie moléculaire afin d'effectuer une recherche directe du génome bactérien. En présence de prélèvements adéquats et conseillés par le biologiste, ces techniques de PCR peuvent permettre de confirmer le diagnostic effectué par une sérologie au préalable.

Parmi les sérologies internalisées au CHU de Tours, trois d'entre elles sont classées comme « utiles selon le contexte » par le REMIC. La revue de la littérature a montré que les sérologies ne présentent pas un grand intérêt pour le diagnostic des infections à *Legionella* spp. et *Helicobacter pylori*.

Par ailleurs, la sérologie *Mycoplasma pneumoniae* peut avoir un intérêt diagnostique chez l'enfant lors d'une primo-infection, mais la technique à privilégier reste la PCR sur un prélèvement d'origine respiratoire. Au vu de ces indications limitées, nous pouvons nous demander si l'internalisation de ces sérologies est nécessaire.

Comme évoqué dans la partie généralités, la sérologie présente des avantages mais également des limites.

Elle aide au diagnostic microbiologique d'une infection bactérienne, mais pour que celui-ci soit confirmé par méthode indirecte, il est nécessaire de mettre en évidence une séroconversion ou une augmentation significative des titres d'anticorps entre deux sérums.

Il n'est pas toujours aisé de disposer de deux prélèvements sanguins espacés de 15 jours au minimum, sachant que le patient n'est pas forcément hospitalisé pendant ce laps de temps. Il conviendra alors de s'affranchir de cette limite en proposant des alternatives (récupération d'un sérum antérieur dans un autre laboratoire, culture, biologie moléculaire...) s'il y a nécessité de confirmer le diagnostic par technique microbiologique.

Une autre limite importante concerne les réactions croisées, qui peuvent exister pour certaines des sérologies décrites dans ce travail. Elles représentent un point important à prendre en compte lors de l'interprétation des résultats, aussi bien pour le biologiste que pour le clinicien. Cette notion a bien été ajoutée dans chaque phrase de conclusion avec un résultat positif, lorsque des réactions croisées étaient connues dans la littérature.

Au vu de ces limites, il faut garder à l'esprit que les sérologies bactériennes sont un outil parmi d'autres dans le diagnostic des infections bactériennes, et que tout résultat doit être interprété selon le contexte clinique et épidémiologique, en prenant en compte les limites de la sérologie. Le rôle du biologiste est de s'assurer de la validité des résultats transmis au prescripteur, de le guider vers une interprétation et une conduite à tenir pertinente.

Conclusion

Dans le cadre de l'internalisation des sérologies bactériennes par le biais de l'automate LOTUS au laboratoire de bactériologie du CHU de Tours, l'objectif de cette thèse était de clarifier les indications des différentes sérologies ainsi que de faciliter leur interprétation.

Ce travail a permis de proposer un guide de prescription des sérologies bactériennes aux services cliniques ainsi qu'un guide de validation et d'interprétation des résultats destiné au laboratoire de bactériologie.

Les informations cliniques et épidémiologiques nécessaires à la juste prescription des différentes sérologies ont été décrites. Elles sont basées sur une revue de la littérature. L'aide à la validation biologique a été proposée sous forme de logigrammes simplifiés, qui pourront être intégrés aux documents de qualité du laboratoire. Des propositions de phrases d'interprétation des résultats ont été rédigées, et permettront d'uniformiser les conclusions rendues aux services cliniques. Ces supports de base pourront être adaptés au fil du temps par les biologistes selon les retours d'expérience.

Le passage de la théorie à la pratique sera donc essentiel pour poursuivre ce travail. Il permettra, sur le long terme, d'améliorer le diagnostic microbiologique et donc la prise en charge des patients.

Bibliographie

- [1] Ikuta KS, Swetschinski LR, Robles Aguilar G, et al. Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2022;400(10369):2221-2248.
- [2] Organisation Mondiale de la Santé. *Les 10 principales causes de mortalité* [en ligne] <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>, consulté le 14 Septembre 2024.
- [3] Campus de Microbiologie Médicale. *Diagnostic d'une infection bactérienne I* [en ligne] <http://www.microbes-edu.org/etudiant/diag1.html#haut>, consulté le 14 Septembre 2024.
- [4] Janeway CA, Travers P, Walport M, et al. *Immunobiology – The Immune System in Health and Disease*. 5^{ème} édition. Garland Science: New York, 2001. Chap 9-12. *Antibodies of different isotype operate in distinct places and have distinct effector functions*. p. 427-9.
- [5] Université Frères Mentouri Constantine 1 – Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie – Département de Biologie Appliquée. *Sérologie* [en ligne] <https://fac.umc.edu.dz/snv/faculte/bapp/2020/2019/S%C3%A9rologie%20ok.pdf>, consulté le 29 Septembre 2024.
- [6] Taoudi ND, Maslin J, Dubrous P, et al. Apports et limites des sérologies bactériennes en pathologie infectieuse. *Rev Francoph Lab*. 2004; 366:37-43.
- [7] Alhajj M, Zubair M, Farhana A. *Enzyme Linked Immusorbent Assay*. Dans: StatPearls. StatPearls Publishing : Treasure Island (FL) [en ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555922/>, consulté le 12 Septembre 2024.
- [8] Université de Genève – BioOutils. *14 : Le test ELISA* [en ligne] <https://www.bioutils.ch/protocoles/14-le-test-elisa>, consulté le 6 Septembre 2024.
- [9] Menarini Diagnostics France. *Une technologie basée sur la CLIA (Chemiluminescence enzyme immunoassay)* [en ligne] <https://www.menarinidiagnostics.fr/fr-fr/Home/diagnostic-professionnel/Autoimmunit%C3%A9/Zenit-RA/Caract%C3%A9ristiques/Avantages>, consulté le 6 Septembre 2024.
- [10] MemoBio. *IFI (Immunofluorescence Indirecte)* [en ligne] https://www.memobio.fr/html/immu/im_au_ifi.html, consulté le 6 Septembre 2024.
- [11] Académie de Montpellier. *Le sérotypage des bacilles Gram -* [en ligne] https://pedagogie.ac-montpellier.fr/sites/default/files/ressources/le_serotypage.pdf, consulté le 8 Septembre 2024.
- [12] Molecular Devices. *Western Blot* [en ligne] <https://fr.moleculardevices.com/technology/western-blot>, consulté le 8 Septembre 2024.

- [13] Bouilloux JP, Roux AL, Saubas C. *REMIC 2022 : Référentiel en microbiologie médicale*. 7^{ème} édition. Société Française de Microbiologie (SFM) : Paris, 2022. Chap 7. *Sérologie et infections bactériennes – Statut vaccinal*. p. 79-84.
- [14] Buisson Y. *Bactériologie médicale : techniques usuelles*. 3^{ème} édition. Elsevier-Masson : Issy-Les-Moulineaux, 2016. Chap 4. *Apports et limites actuelles de la sérologie en bactériologie*. p. 45-7.
- [15] Baranowski K, Huang B. *Cat Scratch Disease*. Dans: StatPearls. StatPearls Publishing : Treasure Island (FL) [en ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482139/>, consulté le 17 Septembre 2024.
- [16] Klotz SA, Ianas V, Elliott SP. Cat-scratch Disease. *Am Fam Physician*. 2011; 83(2):152-5.
- [17] Boodman C, Wuerz, Lagacé-Wiens. Endocardite provoquée par *Bartonella quintana*, l'agent causal de la fièvre des tranchées. *CMAJ*. 2021; 193(8) :E296-E299.
- [18] Charles K, Abraham A, Bassi R, et al. A Rare Case of *Bartonella henselae* Infective Endocarditis Causing an Embolic Cerebrovascular Accident. *Cureus*. 2023; 15(7):e41364.
- [19] Anderson BE, Neuman MA. *Bartonella* spp. As emerging human pathogens. *Clin Microbiol Rev*. 1997; 10(2):203-19.
- [20] Mada PK, Zulfiqar H, Joel Chandranesan AS. *Bartonellosis*. Dans: StatPearls. StatPearls Publishing : Treasure Island (FL) [en ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430874/>, consulté le 9 Septembre 2024.
- [21] La Scola B, Raoult D. Culture of *Bartonella quintana* and *Bartonella henselae* from human samples: a 5-year experience (1993 to 1998). *J Clin Microbiol*. 1999; 37(6):1899-905.
- [22] Fournier PE, Jaulhac B, Maurin M. *REMIC 2022 : Référentiel en microbiologie médicale*. 7^{ème} édition. Société Française de Microbiologie (SFM) : Paris, 2022. Chap 54. *Bartonella* spp. p. 575-78.
- [23] Allizond V, Costa C, Sidoti F, et al. Serological and molecular detection of *Bartonella henselae* in specimens from patients with suspected cat scratch disease in Italy: A comparative study. *PLoS One*. 2019; 14(2):e0211945.
- [24] Otsuyama KI, Tsuneoka H, Kondou K, et al. Development of a Highly Specific IgM Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for *Bartonella henselae* Using Refined N-Lauroyl-Sarcosine-Insoluble Proteins for Serodiagnosis of Cat Scratch Disease. *J Clin Microbiol*. 2016; 54(4):1058-64.
- [25] Jost M, Latz A, Ballhorn W, et al. Development of a Specific and Sensitive Enzyme-Linked Immunosorbent Assay as an *In Vitro* Diagnostic Tool for Detection of *Bartonella henselae* Antibodies in Human Serum. *J Clin Microbiol*. 2018; 56(12):e01329-18.

- [26] Vermeulen MJ, Herremans, Verbakel H, et al. Serological testing for *Bartonella henselae* infections in The Netherlands: clinical evaluation of immunofluorescence assay and ELISA. *Clin Microbiol Infect*. 2007; 13(6):627-34.
- [27] Vircell Microbiologists. IFA. *Indirect Immunofluorescence* [en ligne] <https://www.vircell.com/soporte-tecnico/galeria-de-imagenes/IFA>, consulté le 23 Juillet 2024.
- [28] Houpikian P, Raoult D. Western Immunoblotting for *Bartonella* Endocarditis. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2003; 10(1):95-102.
- [29] Foucault C, Brouqui P, Raoult D. *Bartonella quintana* Characteristics and Clinical Management. *Emerg Infect Dis*. 2006; 12(2):217-23.
- [30] Centre Hospitalier Universitaire de Nîmes – Centre National de Référence Brucella. *Brucellose Clinique – Épidémiologie* [en ligne] <https://www.chu-nimes.fr/cnr-brucella/epidemiologie.html>, consulté le 11 Juillet 2024.
- [31] Hayoun MA, Muco E, Shorman M. *Brucellosis*. Dans: StatPearls. StatPearls Publishing : Treasure Island (FL) [en ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441831/>, consulté le 18 Septembre 2024.
- [32] González-Espinoza G, Arce-Gorvel V, Mémet S, et al. *Brucella* : Réservoirs and Niches in Animals and Humans. *Pathogens*. 2021; 10(2):186.
- [33] Lavigne JP, O’Callaghan D. *Bactériologie médicale: techniques usuelles*. 3^{ème} édition. Elsevier-Masson : Issy-Les-Moulineaux, 2016. Chap 30.13. *Brucella*. p. 372-9.
- [34] Tabet-Derraz, Bestaoui S. Faut-il traiter les formes asymptomatiques de la brucellose humaine ? *Med Mal Infect*. 2020 ; 50(6):S198
- [35] Galińska EM, Zagórski J. Brucellosis in humans – etiology, diagnostics, clinical forms. *Ann Agric Environ Med*. 2013; 20(2):233-8.
- [36] Centre Hospitalier Universitaire de Nîmes – Centre National de Référence Brucella. *Brucellose Clinique – Brucellose aiguë* [en ligne] <https://www.chu-nimes.fr/cnr-brucella/brucellose-aigue.html>, consulté le 11 Juillet 2024.
- [37] Kazak E, Akalın H, Yılmaz E, et al. Brucellosis : a retrospective evaluation of 164 cases. *Singapore Med J*. 2016; 57(11):624-629.
- [38] Centre Hospitalier Universitaire de Nîmes – Centre National de Référence Brucella. *Brucellose Clinique – Brucellose subaiguë* [en ligne] <https://www.chu-nimes.fr/cnr-brucella/brucellose-subaigue.html>, consulté le 11 Juillet 2024.
- [39] Castaño MJ, Solera J. Chronic brucellosis and persistence of *Brucella melitensis* DNA. *J Clin Microbiol*. 2009; 47(7):2084-9.

- [40] Centre Hospitalier Universitaire de Nîmes – Centre National de Référence Brucella. *Brucellose Clinique – Brucellose chronique* [en ligne] <https://www.chu-nimes.fr/cnr-brucella/brucellose-chronique.html>, consulté le 11 Juillet 2024.
- [41] Loubet P, Magnan C, Salipante F, et al. Diagnosis of brucellosis: Combining tests to improve performance. *PLoS Negl Trop Dis*. 2024; 18(9):e0012442.
- [42] Di Bonaventura G, Angeletti S, Ianni A, et al. Microbiological Laboratory Diagnosis of Human Brucellosis: An Overview. *Pathogens*. 2021; 10(12):1623.
- [43] Freire ML, Machado de Assis TS, Silva SN, et al. Diagnosis of human brucellosis: Systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2024; 18(3):e0012030.
- [44] Qureshi KA, Parvez A, Fahmy NA, et al. Brucellosis: epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment – a comprehensive review. *Ann Med*. 2023; 55(2):2295398.
- [45] Stahl JP, Bru JP, Gehanno JF. Guidelines for the management of accidental exposure to *Brucella* in a country with no case of brucellosis in ruminant animals. *Med Mal Infect*. 2020; 50(6):480-485.
- [46] Al Jindan R, Saleem N, Shafi A, et al. Clinical Interpretation of Detection of IgM Anti-*Brucella* Antibody in the Absence of IgG and Vice Versa; a Diagnostic Challenge for Clinicians. *Pol J Microbiol*. 2019; 68(1):51-57.
- [47] Epopi – Maladies Infectieuses et Tropicales. *Brucellose* [en ligne] https://epopi.fr/?page=fiche&id=254&cat_id=1280&tk=66730d82444338dfb7cc51de52338866, consulté le 19 Septembre 2024.
- [48] Díaz R, Casanova A, Ariza J, et al. The Rose Bengal Test in human brucellosis: a neglected test for the diagnosis of a neglected disease. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011; 5(4):e950.
- [49] Centre Hospitalier Universitaire de Nîmes – Centre National de Référence Brucella. *Activités – Sérologie* [en ligne] <https://www.chu-nimes.fr/cnr-brucella/serologie.html>, consulté le 9 Septembre 2024.
- [50] Adapted from Lavigne JP, O’Callaghan. *Bactériologie médicale: techniques usuelles*. 3^{ème} édition. Elsevier-Masson : Issy-Les-Moulineaux, 2016. Chap 30.13. *Brucella*. p. 377.
- [51] Lavigne JP, Maurin M. *REMIC 2022 : Référentiel en microbiologie médicale*. 7^{ème} édition. Société Française de Microbiologie (SFM) : Paris, 2022. Chap 57. *Brucella spp*. p. 591-7.
- [52] Tatum R, Pearson-Shaver AL. *Borrelia Burgdorferi*. Dans: StatPearls. StatPearls Publishing : Treasure Island (FL) [en ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532894/>, consulté le 13 Septembre 2024.
- [53] Skar GL, Simonsen KA. *Lyme Disease*. Dans: StatPearls. StatPearls Publishing : Treasure Island (FL) [en ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431066/>, consulté le 13 Septembre 2024.

- [54] Trevisan G, Bonin S, Ruscio M. A Practical Approach to the Diagnosis of Lyme Borreliosis: From Clinical Heterogeneity to Laboratory Methods. *Front Med (Lausanne)*. 2020; 7:265.
- [55] Carricajo A, Jaulhac B, Saubas C. *REMIC 2022 : Référentiel en microbiologie médicale*. 7^{ème} édition. Société Française de Microbiologie (SFM) : Paris, 2022. Chap 56. *Borrelia (Borrelia burgdorferi sensu lato)*. p. 583-90.
- [56] Jaulhac B, de Martino S, Lebrun C. *Bactériologie médicale: techniques usuelles*. 3^{ème} édition. Elsevier-Masson : Issy-Les-Moulineaux, 2016. Chap 33.2. *Genre Borrelia*. p. 434-45.
- [57] Halperin JJ. Nervous system Lyme disease. *Infect Dis Clin North Am*. 2015; 29(2):241-53.
- [58] Kantamaneni V, Sunder V, Bilal M, et al. A Case of Early Disseminated Neurological Lyme Disease Followed by Atypical Cutaneous Manifestations. *Case Rep Infect Dis*. 2017; 6598043.
- [59] Murison K, Wilson CH, Clow KM, et al. Epidemiology and clinical manifestations of reported Lyme disease cases: Data from the Canadian Lyme disease enhanced surveillance system. *PLoS One*. 2023; 18(2):z0295909.
- [60] Septfons A, Figoni J, Gautier A, et al. Increased awareness and knowledge of Lyme Borreliosis and tick bite prevention among the general population in France: 2016 and 2019 health barometer survey. *BMC Public Health*. 2021; 21(1):1808.
- [61] Nuttens C, Bessou A, Duret S, et al. Epidemiology of Lyme Borreliosis in France in Primary Care and Hospital Settings, 2010-2019. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2023; 23(4):221-229.
- [62] Agüero-Rosenfeld ME, Wang G, Schwartz I, et al. Diagnosis of Lyme borreliosis. *Clin Microbiol Rev*. 2005; 18(3):484-509.
- [63] Stanek G, Wormser GP, Gray J, et al. Lyme borreliosis. *Lancet*. 2012; 379(9814):461-73.
- [64] Borchers AT, Keen CL, Huntley AC, et al. Lyme disease: a rigorous review of diagnostic criteria and treatment. *J Autoimmun*. 2015; 57:82-115.
- [65] CHU de Liège. *Maladie de Lyme : la clinique prime sur la sérologie* [en ligne] https://www.chuliege.be/jcms/c2_18185478/en/microbiologie-clinique/maladie-de-lyme-la-clinique-prime-sur-la-serologie, consulté le 13 Septembre 2024.
- [66] Branda JA, Steere AC. Laboratory Diagnosis of Lyme Borreliosis. *Clin Microbiol Rev*. 2021; 34(2):e00018-19.
- [67] Jaulhac B, Vaissière E, Zachary P, et al. Diagnostic biologique de la borréliose de Lyme. *Bull Epidemiol Hebd*. 2018; (19-20):395-9.

- [68] Haute Autorité de Santé. *Borréliose de Lyme : comment diagnostiquer & soigner* [en ligne] https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2974195/fr/borreliose-de-lyme-comment-diagnostiquer-soigner, consulté le 29 Septembre 2024.
- [69] Rauer S, Kastenbauer S, Fingerle V, et al. Lyme Neuroborreliosis. *Dtsch Arztebl Int.* 2018; 115(45):751-756.
- [70] Guérin M, Shawky M, Zedan A, et al. Lyme borreliosis diagnosis: state of the art of improvements and innovations. *BMC Microbiol.* 2023; 23(1):204.
- [71] Ranger-Rogez S. *Bactériologie médicale: techniques usuelles*. 3^{ème} édition. Elsevier-Masson : Issy-Les-Moulineaux, 2016. Chap 36.2. *Coxiella burnetii*. p. 505-12.
- [72] Miller HK, Priestley RA, Kersh GJ. Q Fever: A troubling disease and a challenging diagnosis. *Clin Microbiol Newsl.* 2021; 43(13):109-118.
- [73] Boarbi S, Fretin D, Mori M. *Coxiella burnetii*, agent de la fièvre Q. *Can J Microbiol.* 2016 ; 62(2) :102-22.
- [74] Million M, Lepidi H, Raoult D. Q fever: current diagnosis and treatment options. *Med Mal Infect.* 2009; 39(2):82-94.
- [75] ministère de l'Agriculture, de la souveraineté alimentaire et de la forêt. *Fièvre Q* [en ligne] <https://agriculture.gouv.fr/telecharger/118887?token=f0ed3e50fd26c77e744abe80c863645e1467ec99e18d031dddb8cde9798aa2b6>, consulté le 18 Août 2024.
- [76] Fournier PE, Jaulhac B, Maurin M. *REMIC 2022 : Référentiel en microbiologie médicale*. 7^{ème} édition. Société Française de Microbiologie (SFM) : Paris, 2022. Chap 72. *Rickettsies et bactéries apparentées (Coxiella spp., Ehrlichia spp.)*. p. 697-705.
- [77] Williams JC, Hoover TA, Waag DM, et al. Antigenic structure of *Coxiella burnetii*. A comparison of lipopolysaccharide and protein antigens as vaccines against Q fever. *Ann N Y Acad Sci.* 1990:590:370-80.
- [78] Debin M. *La fièvre Q en Guyane française : actualités et recherche d'un réservoir animal*. 2007. 181 p. Thèse de doctorat : Médecine Vétérinaire. Université Paul-Sabatier de Toulouse. N°4112
- [79] Meekelenkamp JCE, Schneeberger PM, Wever PC, et al. Comparison of ELISA and indirect immunofluorescent antibody assay detecting *Coxiella burnetii* IgM phase II for the diagnosis of acute Q fever. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012; 31(6):1267-70.
- [80] França DA, Mioni MSR, Fornazari F. et al. Comparison of Three Serologic Tests for the Detection of Anti-*Coxiella burnetii* Antibodies in Patients with Q Fever. *Pathogens.* 2023; 12(7):873.

- [81] Snowden J, Simonsen KA. *Tularemia*. Dans: StatPearls. StatPearls Publishing : Treasure Island (FL) [en ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430905/>, consulté le 16 Août 2024.
- [82] Maurin M. *Francisella tularensis* as a potential agent of bioterrorism? *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015; 13(2):141-4.
- [83] Maurin M, Gyuranecz M. Tularaemia: clinical aspects in Europe. *Lancet Infect Dis*. 2016 ; 15(1) :113-124.
- [84] Figoni J, Gagnière B, Pouey J, et al. Augmentation de l'incidence de la tularémie en France : données de la déclaration obligatoire 2012-2021. *Med Mal Infect*. 2022 ; 1(2):S18-S19.
- [85] Tärnvik A, Chu MC. New approaches to diagnosis and therapy of tularemia. *Ann N Y Acad Sci*. 2007; 1105:378-404.
- [86] Hepburn MJ, Simpson AJH. Tularemia: current diagnosis and treatment options. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2008; 6(2):231-40.
- [87] Maurin M, Pondérand L, Hennebique A, et al. Tularemia treatment: experimental and clinical data. *Front Microbiol*. 2024; 14:1348323.
- [88] CHU Grenoble Alpes. *Centre national de référence des Francisella – Le diagnostic* [en ligne] <https://www.chu-grenoble.fr/patients-et-accompagnants/offre-de-soin/centre-national-de-reference-des-francisella>, consulté le 16 Août 2024.
- [89] Maurin M. *Francisella tularensis*, Tularemia and Serological Diagnosis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 ; 10 :512090.
- [90] Haake DA, Levett PN. Leptospirosis in humans. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015;387:65-97.
- [91] Daher EF, Lima RS, Silva Júnior GB, et al. Clinical presentation of leptospirosis: a retrospective study of 201 patients in a metropolitan city of Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2010; 14(1):3-10.
- [92] Arean VM. The Pathologic Anatomy and Pathogenesis of Fatal Human Leptospirosis (Weil's Disease). *Am J Pathol*. 1962; 40(4):393-423.
- [93] Institut Pasteur. *Leptospirose* [en ligne] <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/leptospirose#quels-sont-les-traitements>, consulté le 20 Septembre 2024.
- [94] Santé Publique France. *La leptospirose devient une maladie à déclaration obligatoire* [en ligne] <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2023/la-leptospirose-devient-une-maladie-a-declaration-obligatoire>, consulté le 20 Septembre 2024.
- [95] Levett PN. Leptospirosis. *Clin Microbiol Rev*. 2001 ; 14(2):296-326.

[96] Hope D, Businge S, Kyoyagala S, et al. Prevalence of anti-leptospiral IgM and detection of pathogenic *Leptospira* species DNA in neonates presenting with clinical sepsis in Southwestern Uganda. *Eur J Med Res*. 2022; 27(1):268.

[97] Institut Pasteur. *Envoyer un échantillon/une souche au CNR de la leptospirose* [en ligne] <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/leptospirose/envoyer-un-echantillon>, consulté le 15 Juin 2024.

[98] World Health Organization. *Human leptospirosis: guidance for diagnosis, surveillance and control*. World Health Organization: Genève. 2003. 109 p.

[99] Musso D, La Scola B. Laboratory diagnosis of leptospirosis: a challenge. *J Microbiol Immunol Infect*. 2013; 46(4):245-52.

[100] Ministère de la Santé et de l'Accès aux soins. *Diagnostic biologique de la leptospirose* [en ligne] [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/Diagnostic biologique de la leptospirose HAS 2011.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/Diagnostic_biologique_de_la_leptospirose_HAS_2011.pdf), consulté le 19 Mai 2024.

[101] Rajapakse S, Rodrigo C, Hanfunnetti SM, et al. Current immunological and molecular tools for leptospirosis: diagnostics, vaccine design, and biomarkers for predicting severity. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2015; 14:2.

[102] Signorini ML, Lottersberger J, Tarabla HD, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay to diagnose human leptospirosis: a meta-analysis of the published literature. *Epidemiol Infect*. 2013; 141(1):22-32.

[103] Snowden J, Ladd M, King KC. *Rickettsial infection*. Dans: StatPearls. StatPearls Publishing : Treasure Island (FL) [en ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431127/>, consulté le 21 Septembre 2024.

[104] Ranger-Rogez S. *Bactériologie médicale: techniques usuelles*. 3^{ème} édition. Elsevier-Masson : Issy-Les-Moulineaux, 2016. Chap 36.3. *Rickettsies – Rickettsia conorii*. p. 509-12.

[105] Stewart AG, Stewart AGA. An Update on the Laboratory Diagnosis of *Rickettsia* spp. Infection. *Pathogens*. 2021; 10(10):1319.

[106] Biggs HM, Behravesh CB, Bradley KK, et al. Diagnosis and Management of Tickborne Rickettsial Diseases: Rocky Mountain Spotted Fever and Other Spotted Fever Group Rickettsioses, Ehrlichioses, and Anaplasmosis – United States. *MMWR Recomm Rep*. 2016; 65(2):1-44.

[107] Adapted from Nicholson WL, Allen KE, McQuiston JH, et al. The increasing recognition of rickettsial pathogens in dogs and people. *Trends Parasitol*. 2010; 26(4):205-12.

[108] Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée Infection. *Centre National de Référence des Rickettsies, Coxiella et Bartonella - Rapport d'activité 2016* [en ligne]

<https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2019/03/CNR-des-Rickettsies-rapport-activites-2016-21-04-2017.pdf>, consulté le 17 Septembre 2024.

[109] Organisation Mondiale de la Santé. *Syphilis* [en ligne] <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/syphilis>, consulté le 16 Août 2024.

[110] Tudor ME, Al Aboud AM, Leslie SW, et al. *Syphilis*. Dans: StatPearls. StatPearls Publishing : Treasure Island (FL) [en ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534780/>, consulté le 16 Août 2024.

[111] Satyaputra F, Hendry S, Braddick M, et al. The Laboratory Diagnosis of Syphilis. *J Clin Microbiol*. 2021; 59(10):e0010021.

[112] Jaulhac B, de Martino S, Lebrun C. *Bactériologie médicale: techniques usuelles*. 3^{ème} édition. Elsevier-Masson : Issy-Les-Moulineaux, 2016. Chap 33.4. *Genre Treponema*. p. 448-61.

[113] Ministère de l'Europe et des Affaires Etrangères. *La syphilis congénitale* [en ligne] https://www.diplomatie.gouv.fr/IMG/pdf/la_syphilis_congenitale_cle8f8f1b.pdf, consulté le 16 Août 2024.

[114] Centre de collaboration nationale des maladies infectieuses. *La syphilis congénitale* [en ligne] <https://ccnmi.ca/debrief/la-syphilis-congenitale/>, consulté le 16 Août 2024.

[115] Santé Publique France. *Syphilis* [en ligne] <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-sexuellement-transmissibles/syphilis/donnees/>, consulté le 22 Septembre 2024.

[116] Aguero-Seña AC, Pillay A, Radolf JD. *Manual of clinical microbiology*. 7^{ème} edition. ASM Press: Washington DC, 2019. Chap. 57. *Treponema and Brachyspira. Human Host-Associated Spirochetes*. p. 1083-1108.

[117] Adapted from Peeling RW, Mabey D, Kamb ML, et al. Syphilis. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 ; 3:17073.

[118] Benhaddou N, Bianchi A. *REMIC 2022 : Référentiel en microbiologie médicale*. 7^{ème} édition. Société Française de Microbiologie (SFM) : Paris, 2022. Chap 73. *Treponema pallidum*. p. 705-717.

[119] Seña AC, White BL Sparling PF. Novel *Treponema pallidum* serologic tests: a paradigm shift in syphilis screening for the 21st century. *Clin Infect Dis*. 2010; 51(6):700-8.

[120] Lum B, Sergent SR. *Rapid Plasma Reagin*. Dans: StatPearls. StatPearls Publishing : Treasure Island (FL) [en ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557732/>, consulté le 29 Septembre 2024.

[121] Malfertheiner P, Camargo MC, El-Oma E, et al. *Helicobacter pylori* infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2023; 9(1) :19.

[122] Haute Autorité de Santé. *Infection par Helicobacter pylori chez l'adulte : la HAS précise les actes de diagnostic et les modalités de traitement*. [en ligne] https://www.has-sante.fr/jcms/c_2775406/fr/infection-par-helicobacter-pylori-chez-l-adulte-la-has-precise-les-actes-de-diagnostic-et-les-modalites-de-traitement, consulté le 6 Septembre 2024.

[123] Abadi ATB. Diagnosis of *Helicobacter pylori* Using Invasive and Noninvasive Approaches. *J Pathog*. 2018; 2018:9064952.

[124] FMC-HGE – Association Française de Formation Médicale Continue en Hépatogastro-Entérologie. *Helicobacter pylori : diagnostic, indications et modalités d'éradication* [en ligne] <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2022/helicobacter-pylori-diagnostic-indications-et-modalites-deradication/>, consulté le 6 Septembre 2024.

[125] Haute Autorité de Santé. *Diagnostic de l'infection par Helicobacter pylori chez l'adulte* [en ligne] https://www.has-sante.fr/jcms/c_2774280/fr/helicobacter-fiche-pertinence-diagnostic, consulté le 6 Septembre 2024.

[126] Cardos AI, Maghiar A, Zaha DC, et al. Evolution of Diagnostic Methods for *Helicobacter pylori* Infections: From Traditional Tests to High Technology, Advanced Sensitivity and Discrimination Tools.

[127] Iliadi V, Staykova J, Iliadis S, et al. *Legionella pneumophila*: The Journey from the Environment to the Blood. *J Clin Med*. 2022; 11(20):6126.

[128] Bai L, Yang W, Li Y. Clinical and Laboratory Diagnosis of Legionella Pneumonia. *Diagnostics (Basel)*. 2023; 13(2):280.

[129] Pelaz C, García L, Martín-bourgon C. Legionellae isolated from clinical and environmental samples in Spain (1983-90): monoclonal typing of Legionella pneumophila serogroup 1 isolates. *Epidemiol Infect*. 1992; 108(3):397-402.

[130] Santé publique France. *Légionellose* [en ligne] <https://santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/legionellose>, consulté le 16 Août 2024.

[131] Pierre DM, Baron J, Yu VL, et al. Diagnostic testing for Legionnaires' disease. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2017; 16(1):59.

[132] *Adapted from* Beauté J, The European Legionnaires' Disease Surveillance Network. Legionnaires' disease in Europe, 2011 to 2015. *Euro Surveill*. 2017 ; 22(27):30566.

[133] Santé publique France. *Légionellose en France. Bilan des cas notifiés en 2022* [en ligne] <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/legionellose/documents/bulletin-national/legionellose-en-france.-bilan-des-cas-notifies-en-2022>, consulté le 14 Juin 2024.

[134] Jamilloux Y, Jarraud S, Lina G, et al. *Legionella*, Legionnaires' disease. *Med Sci (Paris)*. 2012; 28(6-7):639-45.

- [135] Ministère de la Santé et de la Prévention. *Fiche 1 – La légionellose* [en ligne] https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/legionellose_fiche_1_hcsp-2.pdf, consulté le 20 Mai 2024.
- [136] Centre National de Référence des Légionelles. *Identification et typage de souches de legionelles* [en ligne] https://cnr-legionelles.univ-lyon1.fr/icap_website/2331/41473, consulté le 17 Juillet 2024.
- [137] Jarraud S, Freney J. *Legionella*. 1ère edition. Tec & Doc Lavoisier : Cachan. 198 p.
- [138] Benhamou D, Bru JP, Chidiac C, et al. Légionellose : définition, diagnostic et traitement. *Med Mal Infect*. 2005 ; 35(1):1-5.
- [139] Dahyot S, Lemee L, Pestel-Caron M. Description and role of bacteriological techniques in the management of lung infections. *Rev Mal Respir*. 2017; 34(10):1098-1113.
- [140] Mercante JW, Winchell JM. Current and emerging *Legionella* diagnostics for laboratory and outbreak investigations. *Clin Microbiol Rev*. 2015; 28(1):95-133.
- [141] Société Française de Microbiologie. *Mycoplasma pneumoniae* [en ligne] https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/07/BACTERIE_Mycoplasma_pneumoniae.pdf, consulté le 16 Août 2024
- [142] Abdulhadi B, Kiel J. *Mycoplasma Pneumonia*. Dans: StatPearls. StatPearls Publishing : Treasure Island (FL) [en ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430780/>, consulté le 16 Août 2024.
- [143] Santé publique France. *Infections à Mycoplasma pneumoniae en France : point de situation au 19 décembre 2023* [en ligne] <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2023/infections-a-mycoplasma-pneumoniae-en-france-point-de-situation-au-19-decembre-2023>, consulté le 16 Août 2024.
- [144] Sauteur PMM, Seiler M, Trück J, et al. Diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia with Measurement of Specific Antibody-Secreting Cells. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019; 200(8):1066-1069.
- [145] Lee SC, Youn YS, Rhim JW, et al. Early Serologic Diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia: An Observational Study on Changes in Titers of Specific-IgM Antibodies and Cold Agglutinins. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 85(19):e3605.
- [146] Daxboeck F, Krause R, Wenisch C. Laboratory diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect*. 2003; 9(4):263-73.
- [147] Pönkä A, Pönkä T, Sarna S, et al. Questionable specificity of lipid antigen in the *Mycoplasma pneumoniae* complement fixation test in patients with extrapulmonary manifestations. *J Infect*. 1981; 3(4):332-8.

ENGAGEMENT DE NON-PLAGIAT

Je, soussigné (e) **JULIE MOREL**

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 22114417

N° Thèse : 80

Nom et Prénom : Morel Julie

Sujet : Internalisation des sérologies bactériennes au CHU de Tours : de la prescription à l'interprétation

Tours, le : 25 octobre 2024

Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)

LE BRUN Cécile



Vu et
Transmis : Le
Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



MOREL Julie	N° 80
TITRE DE LA THÈSE Internalisation des sérologies bactériennes au CHU de Tours : de la prescription à l'interprétation	
RÉSUMÉ DE LA THÈSE Les infections bactériennes représentent un problème de santé mondial. Leur diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et d'imagerie. Celui-ci conditionne la prise en charge du patient. En microbiologie, il existe deux principales approches diagnostiques d'une infection bactérienne : le diagnostic direct par culture ou biologie moléculaire, et le diagnostic indirect appelé sérologie. Au CHU de Tours, les sérologies pour la maladie de Lyme et la syphilis sont réalisées au sein du laboratoire de Bactériologie-Virologie. Les autres demandes sont encore envoyées à des laboratoires extérieurs. L'acquisition récente de l'automate VirClia® LOTUS va permettre d'internaliser un panel plus large de sérologies. Dans le cadre de cette internalisation, le premier objectif de cette thèse est de réaliser une revue de la littérature à propos des différentes sérologies, afin de mener à une juste prescription des services cliniques. Les informations recueillies sont classées dans un tableau récapitulatif. Le second objectif de ce travail est de proposer une aide à la validation biologique des résultats sous forme de logigrammes et de phrases de conclusion. Ces supports de base pourront être adaptés au fil du temps par les biologistes selon les retours d'expérience.	
MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY Sérologie, bactéries, laboratoire, prescription, interprétation	
<u>JURY</u> PRÉSIDENT : Pr. Philippe LANOTTE, PU-PH, Bactériologie-Virologie et Hygiène hospitalière, CHU de Tours et Faculté de Pharmacie de Tours MEMBRES : Dr. Cécile LE BRUN (Directrice), PH, Bactériologie-Virologie et Hygiène hospitalière, CHU de Tours Dr. Adeline PASTUSZKA (Membre), PH, Bactériologie-Virologie et Hygiène hospitalière, CHU de Tours Dr. Claudia CARVALHO-SCHNEIDER (Membre), PH, Maladies infectieuses et Tropicales, CHU de Tours	
DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : le Vendredi 25 octobre 2024 à la Faculté de Pharmacie de Tours (37).	