

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Valeur diagnostique des analyses de laboratoire dans le contexte de la maladie de Lyme aux stades localisé et disséminés Annexes complémentaires

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction de l'évaluation des médicaments et
des technologies à des fins de remboursement
et Direction de l'évaluation et de la pertinence
des modes d'intervention en santé

Le présent document contient les annexes complémentaires de l'état des connaissances [*Valeur diagnostique des analyses de laboratoire pour la maladie de Lyme aux stades localisé et disséminés*].

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Ces annexes et le rapport final sont accessibles en ligne dans la section [Publications](#) de notre site *Web*.

Renseignements

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
Téléphone : 418 643-1339
Télécopieur : 418 646-8349

2021, avenue Union, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
Téléphone : 514 873-2563
Télécopieur : 514 873-1369

inesss@inesss.qc.ca
www.inesss.qc.ca

Responsabilité

L'Institut rend accessibles les principales informations qui ont servi à la préparation de l'état des connaissances *Valeur diagnostique des analyses de laboratoire pour la maladie de Lyme aux stades localisé et disséminés* aux lecteurs qui désirent plus de détails sur sa démarche scientifique.

Ce document n'a pas fait l'objet d'une révision linguistique. Il ne reflète pas forcément les opinions des autres personnes consultées aux fins du présent dossier.

TABLE DES MATIÈRES

ANNEXE A.....	1
Stratégie de repérage d'information scientifique	1
ANNEXE B.....	16
Diagramme de Flux et raisons d'exclusion.....	16
ANNEXE C.....	26
Critères d'appréciation de la preuve scientifique	26
ANNEXE D.....	31
Traitement des commentaires des lecteurs externes	31
ANNEXE E.....	40
Évaluation de la qualité des guides de pratique clinique, des lignes directrices et des revues endossées sélectionnés	40
ANNEXE F	57
Évaluation de la qualité méthodologique des revues systématiques sélectionnées	57
ANNEXE G.....	72
Caractéristiques, évaluation de la qualité méthodologique et extraction pour la PCR	72
ANNEXE H.....	84
Caractéristiques, évaluation de la qualité méthodologique et extraction pour la culture	84
ANNEXE I	87
Caractéristiques, évaluation de la qualité méthodologique et extraction pour les tests sérologiques	87
ANNEXE J.....	149
Caractéristiques, évaluation de la qualité méthodologique et extraction pour l'indice d'anticorps.....	149
ANNEXE K.....	151
Caractéristiques, évaluation de la qualité méthodologique et extraction pour le dosage du CXCL13	151
ANNEXE L	158
Caractéristiques, évaluation de la qualité méthodologique et extraction pour le test de transformation lymphocytaire.....	158
ANNEXE M	162
Énoncés de preuve scientifique relatifs à la valeur diagnostique de la PCR	162
ANNEXE N.....	170
Énoncés de preuve scientifique relatifs à la valeur diagnostique de la culture bactérienne	170
ANNEXE O.....	173
Énoncés de preuve scientifique relatifs à la valeur diagnostique de l'ELISA.....	173
ANNEXE P	196
Énoncés de preuve scientifique relatifs à la valeur diagnostique du CLIA.....	196

ANNEXE Q.....	200
Énoncés de preuve scientifique relatifs à la valeur diagnostique du dosage de l'immunobuvardage.....	200
ANNEXE R.....	211
Énoncés de preuve scientifique relatifs à la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets.....	211
ANNEXE S.....	244
Énoncés de preuve scientifique relatifs à la valeur diagnostique de l'indice d'anticorps.....	244
ANNEXE T.....	246
Énoncés de preuve scientifique relatifs à la valeur diagnostique du dosage de CXCL13.....	246
ANNEXE U.....	250
Énoncés de preuve scientifique relatifs à la valeur diagnostique du test de transformation lymphocytaire.....	250
RÉFÉRENCES.....	254

LISTE DES TABLEAUX

Tableau A-1	Stratégies de recherche en fonction des bases de données bibliographiques	1
Tableau A-2	Littérature grise	14
Tableau B-1	Liste des GPC, lignes directrices et revues endossées exclus relatifs au diagnostic de la maladie de Lyme et raisons d'exclusion	18
Tableau B-2	Liste des documents exclus relatifs au diagnostic de la maladie de Lyme et raisons d'exclusion	19
Tableau C-1	Plan d'étude le plus optimal pour les études relatives à la valeur diagnostique	28
Tableau C-2	Appréciation de la qualité des données scientifiques pour les études relatives à la valeur diagnostique	29
Tableau D-1	Traitement des commentaires des lecteurs externes relativement à l'état des connaissances sur la valeur diagnostique des analyses de laboratoire	32
Tableau E-1	Qualité des documents de la SAD, de l'IDSA et du NICE selon la grille AGREE II	41
Tableau E-2	Qualité des documents de la HAS et de la GAPAH selon la grille AGREE II	42
Tableau E-3	Extractions des recommandations relatives aux tests sérologiques	43
Tableau E-4	Extractions des recommandations relatives aux autres analyses de laboratoire.....	51
Tableau F-1	Caractéristiques et évaluation de la qualité méthodologique de la revue systématique de Cook et Puri.....	57
Tableau F-2	Caractéristiques et évaluation de la qualité méthodologique de la revue systématique de la HAS	59
Tableau F-3	Caractéristiques et évaluation de la qualité méthodologique de la revue systématique de Leeflang et ses collaborateurs.....	61
Tableau F-4	Caractéristiques et évaluation de la qualité méthodologique de la revue systématique du NICE.....	63
Tableau F-5	Caractéristiques et évaluation de la qualité méthodologique de la revue systématique de Waddell et ses collaborateurs	68

Tableau F-6	Caractéristiques et évaluation de la qualité méthodologique de la revue systématique de Yang et ses collaborateurs.....	70
Tableau G-1	Valeur diagnostique de la PCR sur une biopsie cutanée dans le contexte d'un érythème migrant (Amérique du Nord).....	72
Tableau G-2	Valeur diagnostique de la PCR sur une biopsie cutanée dans le contexte d'un érythème migrant (Europe).....	73
Tableau G-3	Valeur diagnostique de la PCR sur un échantillon sanguin dans le contexte d'un érythème migrant (Amérique du Nord).....	75
Tableau G-4	Valeur diagnostique de la PCR sur un échantillon sanguin dans le contexte d'un érythème migrant (Europe).....	76
Tableau G-5	Valeur diagnostique de la PCR d'un échantillon sanguin dans le contexte de la neuroborréliose (Europe).....	76
Tableau G-6	Valeur diagnostique de la PCR d'un liquide céphalorachidien dans le contexte de la neuroborréliose (Europe).....	78
Tableau G-7	Valeur diagnostique de la PCR sur le liquide synovial dans le contexte de l'arthrite de Lyme (Amérique du Nord)	83
Tableau H-1	Valeur diagnostique de la culture bactérienne d'une biopsie cutanée (Amérique du Nord).....	84
Tableau H-2	Valeur diagnostique de la culture bactérienne d'une biopsie cutanée dans le contexte d'un érythème migrant (Europe).....	85
Tableau H-3	Valeur diagnostique de la culture bactérienne d'un échantillon sanguin dans le contexte d'un érythème migrant (Amérique du Nord)	86
Tableau I-1	Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)	87
Tableau I-2	Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Europe)	91
Tableau I-3	Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières dans le contexte du stade disséminé précoce (différentes manifestations) (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)	91
Tableau I-4	Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières dans le contexte de la neuroborréliose (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)	93
Tableau I-5	Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières dans le contexte de la neuroborréliose (échantillon sanguin) (Europe)	95
Tableau I-6	Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières dans le contexte du stade disséminé tardif (arthrite de Lyme et manifestations neurologiques) (échantillon sanguin) (Amérique du Nord).....	96
Tableau I-7	Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières dans le contexte du stade disséminé tardif (arthrite de Lyme et manifestations cutanées) (échantillon sanguin) (Europe).....	97
Tableau I-8	Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières dans le contexte de l'arthrite de Lyme (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)	97
Tableau I-9	Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières dans le contexte de l'arthrite de Lyme (échantillon sanguin) (Europe)	99
Tableau I-10	Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique ou une protéine recombinante de VlsE dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Amérique du Nord).....	100

Tableau I-11	Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique ou une protéine recombinante de VlsE dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Europe).....	102
Tableau I-12	Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique ou une protéine recombinante de VlsE dans le contexte du stade disséminé précoce (échantillon sanguin) (Amérique du Nord).....	103
Tableau I-13	Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique ou une protéine recombinante de VlsE dans le contexte de symptômes systémiques attribuables à la maladie de Lyme (échantillon sanguin) (Amérique du Nord).....	104
Tableau I-14	Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique d ou une protéine recombinante de VlsE dans le contexte de la neuroborréliose (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)	105
Tableau I-15	Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique ou une protéine recombinante de VlsE dans le contexte de la neuroborréliose (échantillon sanguin) (Europe)	107
Tableau I-16	Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique de VlsE ou une protéine recombinante de VlsE dans le contexte du stade disséminé tardif (arthrite de Lyme ou manifestations neurologiques) (échantillon sanguin) (Amérique du Nord).....	108
Tableau I-17	Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique ou une protéine recombinante de VlsE dans le contexte du stade disséminé tardif (arthrite et manifestations cutanées) (échantillon sanguin) (Europe)	109
Tableau I-18	Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique de VlsE ou une protéine recombinante de VlsE dans le contexte de l'arthrite de Lyme (échantillon sanguin) (Amérique du Nord).....	109
Tableau I-19	Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique ou une protéine recombinante de VlsE dans le contexte de l'arthrite de Lyme (échantillon sanguin) (Europe)	110
Tableau I-20	Valeur diagnostique du CLIA (échantillon sanguin) dans le contexte d'un érythème migrant (Amérique du Nord).....	111
Tableau I-21	Valeur diagnostique du CLIA dont l'antigène est la protéine VlsE entière dans le contexte du stade disséminé précoce (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)	112
Tableau I-22	Valeur diagnostique du CLIA dans le contexte du stade disséminé tardif (échantillon sanguin) (Amérique du Nord).....	112
Tableau I-23	Valeur diagnostique de l'immunobuvardage (IgM 30 premiers jours et/ou IgG) dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)	113
Tableau I-24	Valeur diagnostique de l'immunobuvardage (IgM 30 premiers jours et/ou IgG) dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Europe)	115
Tableau I-25	Valeur diagnostique de l'immunobuvardage (IgG et/ou IgM) dans le contexte du stade disséminé précoce (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)	116
Tableau I-26	Valeur diagnostique de l'immunobuvardage dans le contexte de la neuroborréliose (échantillon sanguin) (Amérique du Nord).....	118
Tableau I-27	Valeur diagnostique de l'immunobuvardage dans le contexte de la neuroborréliose (échantillon sanguin) (Europe).....	119
Tableau I-28	Valeur diagnostique de l'immunobuvardage dans le contexte du stade disséminé tardif (échantillon sanguin) (Amérique du Nord) (IgG).....	119
Tableau I-29	Valeur diagnostique de l'immunobuvardage dans le contexte de l'arthrite de Lyme (échantillon sanguin) (Amérique du Nord) (IgG).....	120

Tableau I-30	Valeur diagnostique de l'immunobuvardage dans le contexte d'arthrite de Lyme (échantillon sanguin) (Europe).....	121
Tableau I-31	Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières et un immunobuvardage (IgM 30 premiers jours et/ou IgG) dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Amérique du Nord).....	122
Tableau I-32	Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières et un immunobuvardage (IgM 30 premiers jours et/ou IgG) dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Europe)	126
Tableau I-33	Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières et un immunobuvardage dans le contexte du stade disséminé précoce (échantillon sanguin) (Amérique du Nord).....	127
Tableau I-34	Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières et un immunobuvardage dans le contexte de la neuroborréliose (échantillon sanguin) (Amérique du Nord).....	128
Tableau I-35	Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières et un immunobuvardage dans le contexte de la neuroborréliose (échantillon sanguin) (Europe).....	130
Tableau I-36	Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières et un immunobuvardage dans le contexte du stade disséminé tardif (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)	131
Tableau I-37	Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières et un immunobuvardage dans le contexte du stade disséminé tardif (échantillon sanguin) (Europe).....	131
Tableau I-38	Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières et un immunobuvardage dans le contexte d'arthrite de Lyme (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)	132
Tableau I-39	Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières et un immunobuvardage dans le contexte de l'arthrite de Lyme (échantillon sanguin) (Europe)	134
Tableau I-40	Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique et un immunobuvardage (IgM 30 premiers jours et/ou IgG) dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)....	135
Tableau I-41	Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique et un immunobuvardage (IgM 30 premiers jours et/ou IgG) dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Europe)	137
Tableau I-42	Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique de VlsE et un immunobuvardage (IgM 30 premiers jours et/ou IgG) dans le contexte de symptômes systémiques attribuables à la maladie de Lyme (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)	137
Tableau I-43	Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique de VlsE et un immunobuvardage (IgM 30 premiers jours et/ou IgG) dans le contexte de la neuroborréliose (échantillon sanguin) (Amérique du Nord).....	138
Tableau I-44	Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique de VlsE et un immunobuvardage (IgM 30 premiers jours et/ou IgG) dans le contexte de la neuroborréliose (échantillon sanguin) (Europe)	140
Tableau I-45	Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique et un immunobuvardage dans le contexte du stade disséminé tardif (échantillon sanguin) (Europe)	141

Tableau I-46	Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique et un immunobuvardage dans le contexte de l'arthrite de Lyme (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)	141
Tableau I-47	Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique et un immunobuvardage dans le contexte de l'arthrite de Lyme (échantillon sanguin) (Europe)	143
Tableau I-48	Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un CLIA dont l'antigène est une protéine recombinante et un immunobuvardage (IgM 30 premiers jours et/ou IgG) dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Amérique du Nord).....	143
Tableau I-49	Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant deux ELISA, un dont l'antigène est un lysat de cellules entières et l'autre dont l'antigène est un peptide synthétique dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Amérique du Nord).....	144
Tableau I-50	Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant deux ELISA, un dont l'antigène est un lysat de cellules entières et l'autre dont l'antigène est un peptide synthétique dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Europe) ..	145
Tableau I-51	Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant deux ELISA (un dont l'antigène est un lysat de cellules entières et l'autre dont l'antigène est un peptide synthétique de la protéine VlsE) dans le contexte du stade disséminé précoce (échantillon sanguin) (Amérique du Nord).....	145
Tableau I-52	Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant deux ELISA, un dont l'antigène est un lysat de cellules entières et l'autre dont l'antigène est un peptide synthétique dans le contexte de la neuroborréliose (échantillon sanguin) (Amérique du Nord).....	146
Tableau I-53	Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant deux ELISA, un dont l'antigène est un lysat de cellules entières et l'autre dont l'antigène est un peptide synthétique dans le contexte de la neuroborréliose (échantillon sanguin) (Europe)	146
Tableau I-54	Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant deux ELISA, un dont l'antigène est un lysat de cellules entières et l'autre dont l'antigène est un peptide synthétique dans le contexte du stade disséminé tardif (échantillon sanguin) (Amérique du Nord).....	147
Tableau I-55	Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant deux ELISA, un dont l'antigène est un lysat de cellules entières et l'autre dont l'antigène est un peptide synthétique dans le contexte de l'arthrite de Lyme (échantillon sanguin) (Amérique du Nord).....	147
Tableau I-56	Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant deux ELISA, un dont l'antigène est un lysat de cellules entières et l'autre dont l'antigène est un peptide synthétique dans le contexte de l'arthrite de Lyme (échantillon sanguin) (Europe)	148
Tableau I-57	Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un CLIA dont l'antigène est une protéine recombinante et un ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Amérique du Nord).....	148
Tableau J-1	Valeur diagnostique de l'indice d'anticorps dans le contexte des symptômes systémiques attribuables à la maladie de Lyme (liquide céphalorachidien et sang) (Amérique du Nord).....	149
Tableau J-2	Valeur diagnostique de l'indice d'anticorps dans le contexte de la neuroborréliose (liquide céphalorachidien et sang) (Amérique du Nord).....	150
Tableau K-1	Valeur diagnostique du dosage de CXCL13 dans le contexte des symptômes systémiques attribuables à la maladie de Lyme (liquide céphalorachidien) (Amérique du Nord).....	151

Tableau K-2	Valeur diagnostique du dosage de CXCL13 dans le contexte de la neuroborréliose (liquide céphalorachidien) (Amérique du Nord)	152
Tableau K-3	Valeur diagnostique du dosage de CXCL13 dans le contexte de la neuroborréliose (liquide céphalorachidien) (Europe)	153
Tableau L-1	Valeur diagnostique des tests de transformation lymphocytaire dans le contexte de la maladie de Lyme indépendamment du stade (échantillon sanguin) (Amérique du Nord).....	158
Tableau L-2	Valeur diagnostique des tests de transformation lymphocytaire dans le contexte de la maladie de Lyme indépendamment du stade (échantillon sanguin) (Europe)	160
Tableau L-3	Valeur diagnostique des tests de transformation lymphocytaire dans le contexte de la neuroborréliose (échantillon sanguin) (Europe).....	161
Tableau M-1	Valeur diagnostique de la PCR sur une biopsie cutanée dans le contexte d'un érythème migrant (Amérique du Nord).....	162
Tableau M-2	Valeur diagnostique de la PCR sur une biopsie cutanée dans le contexte d'un érythème migrant (Europe).....	163
Tableau M-3	Valeur diagnostique de la PCR sur un échantillon sanguin dans le contexte d'un érythème migrant (Amérique du Nord).....	164
Tableau M-4	Valeur diagnostique de la PCR sur un échantillon sanguin dans le contexte d'un érythème migrant (Europe).....	165
Tableau M-5	Valeur diagnostique de la PCR d'un échantillon sanguin dans le contexte de la neuroborréliose (Europe).....	166
Tableau M-6	Valeur diagnostique de la PCR d'un liquide céphalorachidien dans le contexte de la neuroborréliose (Europe).....	167
Tableau M-7	Valeur diagnostique de la PCR sur le liquide synovial dans le contexte de l'arthrite de Lyme (Amérique du Nord)	169
Tableau N-1	Valeur diagnostique de la culture d'une biopsie cutanée dans le contexte d'un érythème migrant (Amérique du Nord).....	170
Tableau N-2	Valeur diagnostique de la culture d'une biopsie cutanée dans le contexte d'un érythème migrant (Europe).....	171
Tableau N-3	Valeur diagnostique de la culture d'un échantillon sanguin dans le contexte d'un érythème migrant (Amérique du Nord).....	172
Tableau O-1	Valeur diagnostique de l'ELISA (tous types confondus) dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Europe).....	173
Tableau O-2	Valeur diagnostique de l'ELISA (tous types confondus) dans le contexte de la neuroborréliose (échantillon sanguin) (Europe).....	174
Tableau O-3	Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)	175
Tableau O-4	Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Europe)	177
Tableau O-5	Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières dans le contexte du stade disséminé précoce (différentes manifestations) (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)	178
Tableau O-6	Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières dans le contexte de la neuroborréliose (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)	179
Tableau O-7	Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières dans le contexte de la neuroborréliose (échantillon sanguin) (Europe).....	180

Tableau O-8	Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières dans le contexte du stade disséminé tardif (arthrite de Lyme et manifestations neurologiques) (échantillon sanguin) (Amérique du Nord).....	181
Tableau O-9	Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières dans le contexte du stade disséminé tardif (arthrite de Lyme et manifestations cutanées) (échantillon sanguin) (Europe).....	182
Tableau O-10	Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières dans le contexte de l'arthrite de Lyme (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)	183
Tableau O-11	Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières dans le contexte de l'arthrite de Lyme (échantillon sanguin) (Europe)	184
Tableau O-12	Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique ou une protéine recombinante de VlsE dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)	185
Tableau O-13	Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique ou une protéine recombinante de VlsE dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Europe)	187
Tableau O-14	Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique ou une protéine recombinante de VlsE dans le contexte du stade disséminé précoce (échantillon sanguin) (Amérique du Nord).....	188
Tableau O-15	Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique ou une protéine recombinante de VlsE dans le contexte de symptômes systémiques attribuables à la maladie de Lyme (échantillon sanguin) (Amérique du Nord).....	189
Tableau O-16	Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique ou une protéine recombinante de VlsE dans le contexte de la neuroborréliose (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)	190
Tableau O-17	Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique ou une protéine recombinante de VlsE dans le contexte de la neuroborréliose (échantillon sanguin) (Europe)	191
Tableau O-18	Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique ou une protéine recombinante de VlsE dans le contexte du stade disséminé tardif (arthrite de Lyme ou manifestations neurologiques) (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)	192
Tableau O-19	Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique ou une protéine recombinante de VlsE dans le contexte du stade disséminé tardif (arthrite et manifestations cutanées) (échantillon sanguin) (Europe).....	193
Tableau O-20	Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique ou une protéine recombinante de VlsE dans le contexte de l'arthrite de Lyme (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)	194
Tableau O-21	Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique ou une protéine recombinante de VlsE dans le contexte de l'arthrite de Lyme (échantillon sanguin) (Europe)	195
Tableau P-1	Valeur diagnostique du CLIA dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)	196
Tableau P-2	Valeur diagnostique du CLIA dont l'antigène est la protéine VlsE entière dans le contexte du stade disséminé précoce (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)	198
Tableau P-3	Valeur diagnostique du CLIA dans le contexte du stade disséminé tardif (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)	199
Tableau Q-1	Valeur diagnostique de l'immunobuvardage (IgM 30 premiers jours et/ou IgG) dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Europe)	200

Tableau Q-2	Valeur diagnostique de l'immunobuvardage (IgM 30 premiers jours et/ou IgG) dans le contexte de la neuroborréliose (échantillon sanguin) (Europe)	201
Tableau Q-3	Valeur diagnostique de l'immunobuvardage (IgM 30 premiers jours et/ou IgG) dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)	202
Tableau Q-4	Valeur diagnostique de l'immunobuvardage (IgM 30 premiers jours et/ou IgG) dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Europe)	204
Tableau Q-5	Valeur diagnostique de l'immunobuvardage (IgG et/ou IgM) dans le contexte du stade disséminé précoce (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)	205
Tableau Q-6	Valeur diagnostique de l'immunobuvardage (IgM ou IgG) dans le contexte de la neuroborréliose (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)	206
Tableau Q-7	Valeur diagnostique de l'immunobuvardage dans le contexte de la neuroborréliose (échantillon sanguin) (Europe)	207
Tableau Q-8	Valeur diagnostique de l'immunobuvardage dans le contexte du stade disséminé tardif (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)	208
Tableau Q-9	Valeur diagnostique de l'immunobuvardage dans le contexte de l'arthrite de Lyme (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)	209
Tableau Q-10	Valeur diagnostique de l'immunobuvardage dans le contexte de l'arthrite de Lyme (échantillon sanguin) (Europe)	210
Tableau R-1	Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets (tous types confondus) dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Europe)	211
Tableau R-2	Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets (tous types confondus) dans le contexte de la neuroborréliose (échantillon sanguin) (Europe)	212
Tableau R-3	Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières et un immunobuvardage (IgM 30 premiers jours et/ou IgG) dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)	213
Tableau R-4	Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières et un immunobuvardage (IgM 30 premiers jours et/ou IgG) dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Europe)	215
Tableau R-5	Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières et un immunobuvardage dans le contexte du stade disséminé précoce (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)	216
Tableau R-6	Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières et un immunobuvardage dans le contexte de la neuroborréliose (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)	217
Tableau R-7	Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières et un immunobuvardage dans le contexte de la neuroborréliose (échantillon sanguin) (Europe)	218
Tableau R-8	Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières et un immunobuvardage dans le contexte du stade disséminé tardif (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)	219
Tableau R-9	Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières et un immunobuvardage dans le contexte du stade disséminé tardif (échantillon sanguin) (Europe)	220
Tableau R-10	Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières et un immunobuvardage dans le contexte de l'arthrite de Lyme (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)	221

Tableau R-11	Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières et un immunobuvardage dans le contexte de l'arthrite de Lyme (échantillon sanguin) (Europe)	223
Tableau R-12	Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique de VlsE et un immunobuvardage (IgM 30 premiers jours et/ou IgG) dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Amérique du Nord).....	224
Tableau R-13	Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique de VlsE et un immunobuvardage (IgM 30 premiers jours et/ou IgG) dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Europe)	226
Tableau R-14	Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique de VlsE et un immunobuvardage (IgM 30 premiers jours et/ou IgG) dans le contexte de symptômes systémiques attribuables à la maladie de Lyme (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)	227
Tableau R-15	Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique de VlsE et un immunobuvardage (IgM 30 premiers jours et/ou IgG) dans le contexte de la neuroborréliose (échantillon sanguin) (Amérique du Nord).....	228
Tableau R-16	Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique de VlsE et un immunobuvardage (IgM 30 premiers jours et/ou IgG) dans le contexte de la neuroborréliose (échantillon sanguin) (Europe)	229
Tableau R-17	Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique et un immunobuvardage dans le contexte du stade disséminé tardif (échantillon sanguin) (Europe)	230
Tableau R-18	Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique et un immunobuvardage dans le contexte de l'arthrite de Lyme (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)	231
Tableau R-19	Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique et un immunobuvardage dans le contexte d'arthrite de Lyme (échantillon sanguin) (Europe)	232
Tableau R-20	Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un CLIA dont l'antigène est une protéine recombinante et un immunobuvardage dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Amérique du Nord).....	233
Tableau R-21	Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant deux ELISA, un dont l'antigène est un lysat de cellules entières et l'autre dont l'antigène est un peptide synthétique dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Amérique du Nord).....	234
Tableau R-22	Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant deux ELISA, un dont l'antigène est un lysat de cellules entières et l'autre dont l'antigène est un peptide synthétique dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Europe) ..	236
Tableau R-23	Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant deux ELISA, un dont l'antigène est un lysat de cellules entières et l'autre dont l'antigène est un peptide synthétique dans le contexte du stade disséminé précoce (échantillon sanguin) (Amérique du Nord).....	237
Tableau R-24	Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant deux ELISA, un dont l'antigène est un lysat de cellules entières et l'autre dont l'antigène est un peptide synthétique dans le contexte de la neuroborréliose (échantillon sanguin) (Amérique du Nord).....	238

Tableau R-25	Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant deux ELISA, un dont l'antigène est un lysat de cellules entières et l'autre dont l'antigène est un peptide synthétique dans le contexte de la neuroborréliose (échantillon sanguin) (Europe)	239
Tableau R-26	Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant deux ELISA, un dont l'antigène est un lysat de cellules entières et l'autre dont l'antigène est un peptide synthétique dans le contexte du stade disséminé tardif (échantillon sanguin) (Amérique du Nord).....	240
Tableau R-27	Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant deux ELISA, un dont l'antigène est un lysat de cellules entières et l'autre dont l'antigène est un peptide synthétique dans le contexte de l'arthrite de Lyme (échantillon sanguin) (Amérique du Nord).....	241
Tableau R-28	Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant deux ELISA, un dont l'antigène est un lysat de cellules entières et l'autre dont l'antigène est un peptide synthétique dans le contexte de l'arthrite de Lyme (échantillon sanguin) (Europe)	242
Tableau R-29	Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un CLIA dont l'antigène est une protéine recombinante et un ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique dans le contexte de l'érythème migrant (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)	243
Tableau S-1	Valeur diagnostique de l'indice d'anticorps dans le contexte des symptômes systémiques attribuables à la maladie de Lyme (liquide céphalorachidien et sang) (Amérique du Nord).....	244
Tableau S-2	Valeur diagnostique de l'indice d'anticorps dans le contexte de la neuroborréliose (liquide céphalorachidien et sang) (Amérique du Nord).....	245
Tableau T-1	Valeur diagnostique du dosage de CXCL13 dans le contexte de la neuroborréliose (liquide céphalorachidien) (Europe)	246
Tableau T-2	Valeur diagnostique du dosage de CXCL13 dans le contexte des symptômes systémiques attribuables à la maladie de Lyme (liquide céphalorachidien) (Amérique du Nord).....	247
Tableau T-3	Valeur diagnostique du dosage de CXCL13 dans le contexte de la neuroborréliose (liquide céphalorachidien) (Amérique du Nord)	248
Tableau T-4	Valeur diagnostique du dosage de CXCL13 dans le contexte de la neuroborréliose (liquide céphalorachidien) (Europe)	249
Tableau U-1	Valeur diagnostique des tests de transformation lymphocytaire dans le contexte de la maladie de Lyme indépendamment du stade (échantillon sanguin) (Amérique du Nord).....	250
Tableau U-2	Valeur diagnostique des tests de transformation lymphocytaire dans le contexte de la maladie de Lyme indépendamment du stade (échantillon sanguin) (Europe)	252
Tableau U-3	Valeur diagnostique des tests de transformation lymphocytaire dans le contexte de la neuroborréliose (échantillon sanguin) (Europe)	253

LISTE DES FIGURES

Figure B-1	Diagramme de flux pour le repérage des guides de pratique clinique, des lignes directrices et des revues endossées relatifs au diagnostic.....	16
Figure B-2	Diagramme de flux pour le repérage de publications relatives à la valeur diagnostique des symptômes et signes et des analyses de laboratoire dans le contexte de la maladie de Lyme	17

ANNEXE A

Stratégie de repérage d'information scientifique

Tableau A-1 Stratégies de recherche en fonction des bases de données bibliographiques

PubMed (NLM) Date du repérage : mai 2018 Limites : anglais, français	
#1	Borrelia Burgdorferi[mh] OR Lyme Disease [mh] OR Lyme Neuroborreliosis[mh]
#2	"b. burgdorferi infection"[tiab] OR borrelia[tiab] OR borreliae[tiab] OR borreliosis[tiab] OR lyme[tiab] OR "lyme's disease"[tiab] OR lymes disease[tiab] OR neuroborreliosis[tiab]
#3	#1 OR #2
#4	Area Under Curve[mh] OR Clinical Laboratory Techniques[mh] OR Decision Making[mh] OR Diagnosis[mh:noexp] OR Diagnosis, differential[mh] OR Diagnostic Errors[mh] OR Diagnostic Techniques and Procedures[mh] OR Double Blind Method[mh] OR Single Blind Method[mh] OR False Negative Reactions[mh] OR False Positive Reactions[mh] OR Likelihood Functions[mh] OR Logistic Models[mh] OR Mass Screening[mh] OR Observer Variation[mh] OR Pathology[mh] OR Predictive Value of Tests[mh] OR Random Allocation[mh] OR Reference Standards[mh] OR Reference Values[mh] OR Reproducibility of Results[mh] OR ROC Curve[mh] OR Sensitivity and Specificity[mh] OR Severity of Illness Index[mh]
#5	accurac*[tiab] OR (clinical[tiab] AND trial[tiab]) OR compar*[tiab] OR correlation[tiab] OR correlated[tiab] OR (criter*[tiab] AND (bias[tiab] OR standard*[tiab] OR test[tiab] OR testing[tiab] OR tests[tiab])) OR curve[tiab] OR curves[tiab] OR decision making[tiab] OR detect*[tiab] OR diagnos*[tiab] OR differential*[tiab] OR distinguish*[tiab] OR enhancement[tiab] OR expectation bias[tiab] OR identif*[tiab] OR indeterminate result*[tiab] OR (index[tiab] AND (test[tiab] OR testing[tiab] OR tests[tiab])) OR likelihood ratio*[tiab] OR logistic model*[tiab] OR logistic regression[tiab] OR logistical regression[tiab] OR false negative*[tiab] OR false positive*[tiab] OR (false[tiab] AND reaction*[tiab]) OR gold standard*[tiab] OR misdiagnos*[tiab] OR monitoring[tiab] OR negative rate*[tiab] OR (observer[tiab] AND (bias[tiab] OR variat*[tiab])) OR (performance[tiab] AND (aid[tiab] OR aids[tiab] OR score*[tiab] OR standard*[tiab] OR test[tiab] OR testing[tiab] OR tests[tiab] OR tool*[tiab])) OR predict*[tiab] OR positive rate*[tiab] OR ((post-test[tiab] OR posttest[tiab] OR pre-test[tiab] OR pretest[tiab]) AND probabilit*[tiab]) OR random*[tiab] OR (receiver operat*[tiab] AND (characteristic*[tiab] OR curve[tiab])) OR (reference[tiab] AND (test[tiab] OR testing[tiab] OR tests[tiab])) OR reference standard*[tiab] OR reference value*[tiab] OR reliab*[tiab] OR reproducibility[tiab] OR reproductivity[tiab] OR roc-curve[tiab] OR "roc"[tiab] OR "rocs"[tiab] OR "sroc"[tiab] OR "srocs"[tiab] OR screen*[tiab] OR sensitiv*[tiab] OR specificity[tiab] OR ((single[tiab] OR double[tiab] OR triple[tiab]) AND blind*[tiab]) OR test outcome[tiab] OR true negative*[tiab] OR true positive*[tiab] OR (validat*[tiab] AND (bias[tiab] OR standard*[tiab] OR test[tiab] OR testing[tiab] OR tests[tiab])) OR (verificat* AND bias[tiab])
#6	clinical feature*[tiab] OR sign[tiab] OR signs[tiab] OR symptom*[tiab]
#7	#4 OR #5 OR #6
#8	#3 AND #7
#9	guideline[pt] OR practice guideline[pt] OR guidelines as topic[mh:noexp] OR practice guidelines as topic[mh] OR health planning guidelines[mh] OR algorithms[mh] OR clinical conference[pt] OR consensus[mh] OR consensus development conference, NIH[pt] OR consensus development conference[pt] OR consensus development conferences, NIH as topic[mh] OR consensus development conferences as topic[mh] OR critical pathways[mh] OR clinical protocols[mh]
#10	guideline*[tiab] OR guide line*[tiab] OR guidance*[tiab] OR practical guide*[tiab] OR CPG[tiab] OR CPGs[tiab] OR algorithm*[tiab] OR best practice*[tiab] OR (best[ti] AND practice*[ti]) OR evidence base*[tiab] OR evidence report*[tiab] OR evidence synthesis[tiab] OR evidence syntheses[tiab] OR research evidence*[tiab] OR practice based evidence[tiab] OR best evidence[tiab] OR clinical path[tiab] OR clinical paths[tiab] OR clinical pathway*[tiab] OR clinical protocol*[tiab] OR committee

	opinion*[tiab] OR consensus[tiab] OR critical pathway*[tiab] OR policy statement*[tiab] OR position statement*[tiab] OR practice parameter*[tiab] OR practice pathway*[tiab] OR practice protocol*[tiab] OR recommendation*[tiab] OR standard*[ti] OR standard of care[tiab] OR standards of care[tiab] OR standard care*[tiab] OR gold standard*[tiab] OR practice standard*[tiab]
#11	Meta-Analysis[mh] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analysis as Topic[mh] OR Review Literature as Topic[mh] OR Technology Assessment, Biomedical[mh]
#12	meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR met analy*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta regression*[tiab] OR metaregression*[tiab] OR meta review*[tiab] OR metareview*[tiab] OR meta synthesis[tiab] OR metasynthesis[tiab] OR overview of review*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab] OR search*[tiab] OR research*[tiab])) OR (review[tw] AND (medline[tiab] OR pubmed[tiab])) AND (cinahl[tiab] OR cochrane[tiab] OR embase[tiab] OR psycinfo[tiab])) OR umbrella review*[tiab] OR technology appraisal*[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology overview*[tiab] OR technology reassessment*[tiab] OR HTA[tiab] OR HTAs[tiab]
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12
#14	#8 AND #13
#15	Choice Behavior[mh] OR Community Participation[mh] OR Decision Making[mh] OR Patient Acceptance of Health Care[mh] OR Patient-Centered Care[mh] OR Policy Making[mh] OR Public Opinion[mh]
#16	#3 AND #15
#17	bereaved[ti] OR brother*[ti] OR carer[ti] OR carers[ti] OR carer's[ti] OR caring[ti] OR care giver*[ti] OR caregiver*[ti] OR caregiving[ti] OR child*[ti] OR client*[ti] OR consumer*[ti] OR couple*[ti] OR customer*[ti] OR famil*[ti] OR friend[ti] OR friends[ti] OR husband*[ti] OR individual[ti] OR individuals OR inpatient*[ti] OR outpatient*[ti] OR parent*[ti] OR partner[ti] OR partners[ti] OR patient*[ti] OR people*[ti] OR person*[ti] OR relative*[ti] OR respondent*[ti] OR sibling*[ti] OR sister*[ti] OR spous*[ti] OR support person*[ti] OR user*[ti] OR wife[ti] OR wives[ti]
#18	clinician*[ti] OR doctor[ti] OR health personnel[ti] OR health care provider*[ti] OR healthcare provider*[ti] OR healthcare worker*[ti] OR physician*[ti] OR practitioner*[ti] OR primary care provider*[ti]
#19	accept[ti] OR acceptability[ti] OR acceptable[ti] OR acceptance[ti] OR accepted[ti] OR adheren*[ti] OR adoption[ti] OR attitude*[ti] OR belie*[ti] OR choice*[ti] OR choose*[ti] OR choosing[ti] OR collaborat*[ti] OR complian*[ti] OR decide*[ti] OR deciding[ti] OR decision*[ti] OR elicit*[ti] OR empower*[ti] OR engag*[ti] OR expect*[ti] OR experienc*[ti] OR input*[ti] OR involv*[ti] OR needs[ti] OR nonadheren*[ti] OR opinion*[ti] OR particip*[ti] OR perceive*[ti] OR perception*[ti] OR perspective*[ti] OR prefer[ti] OR preference*[ti] OR preferred[ti] OR prefers[ti] OR priorit*[ti] OR reported[ti] OR satisf*[ti] OR valuation[ti] OR value[ti] OR values[ti] OR view[ti] OR views[ti] OR voice*[ti] OR willing*[ti] OR wish*[ti]
#20	activation[ti] OR advisor[ti] OR advisors[ti] OR awareness[ti] OR behavior*[ti] OR behaviour*[ti] OR centered[ti] OR consent*[ti] OR consultation[ti] OR desire*[ti] OR experiences[ti] OR expertise[ti] OR focus*[ti] OR hope*[ti] OR issue*[ti] OR need[ti] OR partnership*[ti] OR perceiv*[ti] OR point of view[ti] OR representative*[ti]
#21	#3 AND (#17 OR #18) AND (#19 OR #20)
#22	patient acceptance[tiab] OR patient's acceptance[tiab] OR patients acceptance[tiab] OR patient activation[tiab] OR patient's activation[tiab] OR patients activation[tiab] OR patient adherence[tiab] OR patient's adherence[tiab] OR patients adherence[tiab] OR patient adoption[tiab] OR patient advisor[tiab] OR patient advisors[tiab] OR patient attitude*[tiab] OR patient's attitude*[tiab] OR patients attitude*[tiab] OR patient awareness[tiab] OR patient's awareness[tiab] OR patients awareness[tiab] OR patient belie*[tiab] OR patients belie*[tiab] OR patient's belie*[tiab] OR patient centered[tiab] OR patient centred[tiab] OR patient choice*[tiab] OR patient's choice*[tiab] OR patients choice*[tiab] OR patient collaboration[tiab] OR patient's collaboration[tiab] OR patient compliance*[tiab] OR patient's compliance*[tiab] OR patients compliance*[tiab] OR patient consent*[tiab] OR patient's consent*[tiab] OR patients consent*[tiab] OR patient decision*[tiab] OR patient's decision*[tiab] OR patients decision*[tiab] OR patient desire*[tiab] OR patient's desire*[tiab] OR patients desire*[tiab] OR patient empowerment[tiab] OR patient's empowerment[tiab] OR patient engagement*[tiab] OR patient's engagement*[tiab] OR patient expectation*[tiab] OR patient's expectation*[tiab] OR patients

	expectation*[tiab] OR patient experience[tiab] OR patient experiences[tiab] OR patient's experience*[tiab] OR patients experience*[tiab] OR patient expertise[tiab] OR patient's expertise[tiab] OR patient focus*[tiab] OR patient's hope*[tiab] OR patients hope*[tiab] OR patient hope*[tiab] OR patient input*[tiab] OR patient's input*[tiab] OR patient involve*[tiab] OR patient's involve*[tiab] OR patients involve*[tiab] OR patient's issue*[tiab] OR patients issue*[tiab] OR patient issue*[tiab] OR patient need[tiab] OR patient needs[tiab] OR patient's needs[tiab] OR patients needs[tiab] OR patient opinion*[tiab] OR patient's opinion*[tiab] OR patients opinion*[tiab] OR patient participation[tiab] OR patient's participation[tiab] OR patients participation[tiab] OR patient partnership*[tiab] OR patient perception*[tiab] OR patients perception*[tiab] OR patient's perception*[tiab] OR patient perceiv*[tiab] OR patients perceiv*[tiab] OR patient perspective*[tiab] OR patient's perspective*[tiab] OR patients perspective*[tiab] OR patient's point of view[tiab] OR patient preference*[tiab] OR patient's preference*[tiab] OR patients preference*[tiab] OR patient preferred[tiab] OR patient prefers[tiab] OR patient priorities*[tiab] OR patient reported[tiab] OR patients reported[tiab] OR patient representative*[tiab] OR patient satisfaction[tiab] OR patient's satisfaction[tiab] OR patients satisfaction[tiab] OR patient's unmet need*[tiab] OR patients unmet need*[tiab] OR patient value*[tiab] OR patient's value*[tiab] OR patients value*[tiab] OR patient view*[tiab] OR patient's view*[tiab] OR patients view*[tiab] OR patient voice*[tiab] OR patient's voice*[tiab] OR patients voice*[tiab] OR patient willing*[tiab] OR patients willing*[tiab] OR patient wish*[tiab] OR patient's wish*[tiab] OR patients wish*[tiab]
#23	user acceptance[tiab] OR user's acceptance[tiab] OR users acceptance[tiab] OR user adherence[tiab] OR users adherence[tiab] OR user adoption[tiab] OR user attitude*[tiab] OR user's attitude*[tiab] OR users attitude*[tiab] OR user awareness[tiab] OR user's awareness[tiab] OR users awareness[tiab] OR user collaboration[tiab] OR user compliance*[tiab] OR user's compliance*[tiab] OR users compliance*[tiab] OR user consent*[tiab] OR user decision*[tiab] OR user's decision*[tiab] OR user desire*[tiab] OR users desire*[tiab] OR user empowerment[tiab] OR user engagement*[tiab] OR user's engagement*[tiab] OR user experience*[tiab] OR user's experience*[tiab] OR users experience*[tiab] OR user expertise*[tiab] OR user expectation*[tiab] OR user's expectation*[tiab] OR users expectation*[tiab] OR user focus*[tiab] OR users focus*[tiab] OR user input*[tiab] OR user's input*[tiab] OR users input*[tiab] OR user involvement[tiab] OR users involvement[tiab] OR user issue*[tiab] OR user need*[tiab] OR user's need*[tiab] OR users need*[tiab] OR user opinion*[tiab] OR user's opinion*[tiab] OR users opinion*[tiab] OR user participation[tiab] OR user's participation[tiab] OR users participation[tiab] OR user perceiv*[tiab] OR user perception*[tiab] OR users perception*[tiab] OR user's perception*[tiab] OR user perspective*[tiab] OR user's perspective*[tiab] OR users perspective*[tiab] OR user preference*[tiab] OR user's preference*[tiab] OR users preference*[tiab] OR user satisfaction[tiab] OR user's satisfaction[tiab] OR users satisfaction[tiab] OR user value*[tiab] OR users value*[tiab] OR user view*[tiab] OR user's view*[tiab] OR users view*[tiab] OR user voice*[tiab] OR user's voice*[tiab] OR users voice*[tiab]
#24	individual acceptance[tiab] OR individual's acceptance[tiab] OR individual activation[tiab] OR individual adherence[tiab] OR individual attitude*[tiab] OR individual's attitude*[tiab] OR individual choice*[tiab] OR individual's choice*[tiab] OR individual compliance*[tiab] OR individual consent*[tiab] OR individual decision*[tiab] OR individual's decision*[tiab] OR individual desire*[tiab] OR individual's desire*[tiab] OR individuals desire*[tiab] OR individual engagement*[tiab] OR individual's engagement*[tiab] OR individual experience*[tiab] OR individual expectation*[tiab] OR individual's expectation*[tiab] OR individual's experience*[tiab] OR individuals experience*[tiab] OR individual expertise[tiab] OR individual focus*[tiab] OR individual input*[tiab] OR individual involve*[tiab] OR individual issue*[tiab] OR individual need[tiab] OR individual needs[tiab] OR individual's need*[tiab] OR individuals need*[tiab] OR individual opinion*[tiab] OR individual participation[tiab] OR individual's participation[tiab] OR individual perception*[tiab] OR individuals perception*[tiab] OR individual's perception*[tiab] OR individual perceiv*[tiab] OR individuals perceiv*[tiab] OR individual perspective*[tiab] OR individual's perspective*[tiab] OR individuals perspective*[tiab] OR individual preference*[tiab] OR individual's preference*[tiab] OR individual preference*[tiab] OR individual satisfaction[tiab] OR individual value*[tiab] OR individual's value*[tiab] OR individuals value*[tiab] OR individual view[tiab] OR individual views[tiab] OR individual's view*[tiab] OR individual voice*[tiab] OR individual wish*[tiab]

#25	people's belie*[tiab] OR people experience*[tiab] OR people's experience*[tiab] OR people participation[tiab] OR people's participation[tiab] OR people perception[tiab] OR people's perception*[tiab] OR people's perspective*[tiab] OR people's preference*[tiab] OR people's satisfaction[tiab] OR people's view*[tiab] OR person's belie*[tiab] OR person experience*[tiab] OR person's experience*[tiab] OR persons experience*[tiab] OR person perception*[tiab] OR person's perception*[tiab] OR person perspective*[tiab] OR person's perspective*[tiab] OR person view*[tiab] OR person's view*[tiab]
#26	consumer decision*[tiab] OR consumer's decision*[tiab] OR consumers decision*[tiab] OR consumer engagement*[tiab] OR consumer involvement[tiab] OR consumer's involvement[tiab] OR consumer participation[tiab] OR consumer's participation[tiab] OR consumer perception*[tiab] OR consumer's perception*[tiab] OR consumers perception*[tiab] OR consumer perspective*[tiab] OR consumer's perspective*[tiab] OR consumers perspective*[tiab] OR consumer preference*[tiab] OR consumer's preference*[tiab] OR consumers preference*[tiab] OR consumer satisfaction[tiab] OR consumer's satisfaction[tiab] OR consumer satisfaction[tiab]
#27	customer participation[tiab] OR customer perspective*[tiab] OR customer's perspective*[tiab] OR customer preference*[tiab] OR customer satisfaction[tiab] OR customer's satisfaction[tiab] OR customer satisfaction[tiab]
#28	client engagement*[tiab] OR client input*[tiab] OR client involvement[tiab] OR client's involvement[tiab] OR client perspective*[tiab] OR client's perspective*[tiab] OR clients perspective*[tiab] OR client preference*[tiab] OR client's preference*[tiab] OR clients preference*[tiab] OR client perception*[tiab] OR clients perception*[tiab] OR client participation[tiab] OR client's participation[tiab] OR clients participation[tiab] OR client satisfaction[tiab] OR client's satisfaction[tiab] OR client satisfaction[tiab] OR client value*[tiab] OR client's value*[tiab] OR clients value*[tiab]
#29	participant attitude*[tiab] OR participant engagement*[tiab] OR participant experience*[tiab] OR participant's experience*[tiab] OR participants experience*[tiab] OR participant involve*[tiab] OR participant perception*[tiab] OR participant's perception*[tiab] OR participant perceiv*[tiab] OR participants perceiv*[tiab] OR participant perspective*[tiab] OR participant's perspective*[tiab] OR participants perspective*[tiab] OR participant preference*[tiab] OR participant's preference*[tiab] OR participant value*[tiab] OR participant reported[tiab] OR participant satisfaction[tiab] OR participants value*[tiab] OR participant view*[tiab] OR participants view*[tiab] OR (participant*[tiab] AND treatment preference*[tiab])
#30	women's attitude*[tiab] OR women's belie*[tiab] OR women's choice*[tiab] OR women's decision*[tiab] OR women's experience*[tiab] OR women's need*[tiab] OR women's participat*[tiab] OR women's perception*[tiab] OR women's perspective*[tiab] OR women's preference*[tiab] OR women's satisfaction[tiab] OR women's view*[tiab]
#31	men's attitude*[tiab] OR men's belie*[tiab] OR men's choice*[tiab] OR men's decision*[tiab] OR men's experience*[tiab] OR men's need*[tiab] OR men's participat*[tiab] OR men's perception*[tiab] OR men's perspective*[tiab] OR men's preference*[tiab] OR men's satisfaction[tiab] OR men's view*[tiab]
#32	children's choice*[tiab] OR children's decision*[tiab] OR child experience*[tiab] OR child's experience*[tiab] OR children's experience*[tiab] OR child involvement[tiab] OR children's involvement[tiab] OR child perspective*[tiab] OR child's perspective*[tiab] OR children's perspective*[tiab] OR child perception*[tiab] OR child's perception*[tiab] OR children's perception*[tiab] OR children's preference*[tiab] OR child's view*[tiab] OR children's view*[tiab] OR children's voice*[tiab]
#33	action research*[tiab] OR care preference*[tiab] OR eliciting preference[tiab] OR focus group*[tiab] OR healthcare preference*[tiab] OR intervention decision*[tiab] OR intervention preference*[tiab] OR intervention satisfaction[tiab] OR interview*[tiab] OR lived experience*[tiab] OR participator*[tiab] OR patient centered care[tiab] OR preference elicitation[tiab] OR preferred intervention*[tiab] OR preferred therap*[tiab] OR preferred treatment*[tiab] OR questionnaire*[tiab] OR shared decision*[tiab] OR shared discussion*[tiab] OR treatment decision*[tiab] OR treatment of choice[tiab] OR treatment preference*[tiab] OR treatment satisfaction[tiab] OR therapy decision*[tiab] OR therapy preference*[tiab] OR therapy satisfaction[tiab] OR values clarification*[tiab]
#34	#3 AND (#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33)

#35	academi*[ti] OR agenc*[ti] OR decision maker*[ti] OR decisionmaker*[ti] OR employer*[ti] OR government*[ti] OR institution[ti] OR institutions[ti] OR manager*[ti] OR payer*[ti] OR policy maker*[ti] OR policymaker*[ti] OR provider*[ti] OR stakeholder*[ti] OR stake holder*[ti] OR supplier*[ti]
#36	citizen*[ti] OR communit*[ti] OR people*[ti] OR person*[ti] OR population*[ti] OR public*[ti]
#37	accept[ti] OR acceptability[ti] OR acceptable[ti] OR acceptance[ti] OR accepted[ti] OR adhere*[ti] OR adoption[ti] OR attitude*[ti] OR belief*[ti] OR choice*[ti] OR choose*[ti] OR choosing[ti] OR collaborat*[ti] OR complian*[ti] OR decide*[ti] OR deciding[ti] OR decision*[ti] OR elicit*[ti] OR empower*[ti] OR engag*[ti] OR expect*[ti] OR experienc*[ti] OR input*[ti] OR involv*[ti] OR needs[ti] OR nonadheren*[ti] OR opinion*[ti] OR particip*[ti] OR perceiv*[ti] OR perception*[ti] OR perspective*[ti] OR prefer[ti] OR preference*[ti] OR preferred[ti] OR prefers[ti] OR reported[ti] OR satisf*[ti] OR valuation[ti] OR value[ti] OR values[ti] OR view[ti] OR views[ti] OR voice*[ti] OR willing*[ti] OR wish*[ti]
#38	#3 AND (#35 OR #36) AND (#37 OR #20)
#39	stakeholder consultation[tiab] OR stakeholder engagement*[tiab] OR stakeholder involve*[tiab] OR stakeholder involve*[tiab] OR stakeholder participation[tiab] OR stakeholder participation[tiab] OR stakeholders participation[tiab] OR stakeholder partner*[tiab] OR stakeholder perception*[tiab] OR stakeholder perspective*[tiab] OR stakeholder's perspective*[tiab] OR stakeholders perspective*[tiab] OR stakeholder preference*[tiab] OR stakeholders preferences[tiab] OR stakeholder value*[tiab] OR stakeholders value*[tiab] OR stakeholder view*[tiab]
#40	citizen engagement*[tiab] OR citizen expectation*[tiab] OR citizen involvement[tiab] OR citizen participation[tiab] OR citizen's participation[tiab] OR citizen perception*[tiab] OR citizen perspective*[tiab] OR citizen's perspective*[tiab] OR citizen preference*[tiab]
#41	public choice*[tiab] OR public consultation[tiab] OR public decision*[tiab] OR public empowerment[tiab] OR public engagement*[tiab] OR public expectation*[tiab] OR public's expectation*[tiab] OR public input*[tiab] OR public involvement[tiab] OR public's involvement[tiab] OR public need*[tiab] OR public opinion*[tw] OR public's opinion*[tw] OR public participation[tiab] OR public's participation[tiab] OR public perception*[tiab] OR public perspective*[tiab] OR public's perspective*[tiab] OR public preference*[tiab] OR public's preference*[tiab] OR public preferred[tiab] OR public prefers[tiab] OR public value*[tiab] OR public's value*[tiab] OR public view*[tiab] OR public's view*[tiab] OR views perception*[tiab]
#42	community-based participat*[tiab] OR community consultation[tiab] OR community decision*[tiab] OR community empowerment[tiab] OR community engagement*[tiab] OR community expectation*[tiab] OR community input*[tiab] OR community involvement[tiab] OR community need[tiab] OR community needs[tiab] OR community opinion*[tiab] OR community participation[tiab] OR community partners*[tiab] OR community perception*[tiab] OR community perspective*[tiab] OR community preference*[tiab] OR community value*[tiab] OR community view*[tiab] OR participator*[tw]
#43	#3 AND (#39 OR #40 OR #41 OR #42)
#44	activities of daily living[tiab] OR activity of daily living[tiab] OR daily activit*[tiab] OR mood problem*[tiab] OR psycholog[tiab] OR quality of life[tiab] OR qol[tiab] OR return to work[tiab] OR work abilit*[tiab] OR working capabilit*[tiab]
#45	mixed-method*[tiab] OR socio-cognitive factor*[tiab]
#46	coping[ti] OR health policy[ti] OR intervention acceptability[ti] OR risk perception[ti] OR attitude to health[ti] OR self-concept[ti] OR risk factor*[ti] OR health knowledge[ti] OR self efficacy[ti] OR health risk*[ti] OR health care delivery[ti] OR doctor patient relation*[ti] OR physician patient relation*[ti] OR clinician patient relation*[ti] OR practitioner patient relation*[ti]
#47	#3 AND (#44 OR #45 OR #46)
#48	#16 OR #21 OR #34 OR #38 OR #43 OR #47
#49	Budgets[mh] OR "Costs and Cost Analysis"[mh] OR Decision Theory[mh] OR ec[sh] OR Economics[mh] OR "Fees and Charges"[mh] OR Markov Chains[mh] OR Models, Economic[mh] OR Models, Organizational[majr] OR Models, Theoretical[majr] OR Monte Carlo Method[mh] OR Quality-Adjusted Life Years[mh] OR Sickness Impact Profile[mh] OR Value of Life[mh]
#50	afford*[tw] OR budget*[tw] OR charge[tw] OR charges[tw] OR cheap*[tw] OR ((clinical[tw] OR critical[tw] OR patient[tw]) AND (path[tw] OR paths[tw] OR pathway*[tw])) OR copayment*[tw] OR co-payment*[tw] OR ((decision[tw] OR econom*[tw]) AND (tree*[tw] OR analys*[tw] OR model[tw])) OR

	discount*[tw] OR economic*[tw] OR (expenditure*[tw] NOT energy[tw]) OR expens*[tw] OR ((federal*[tw] OR state*[tw] OR public*[tw] OR government*[tw]) AND funded) OR fee[tw] OR fees[tw] OR financ*[tw] OR income*[tw] OR ((increas*[tw] OR improv*[tw] OR more[tw]) AND access*[tw]) OR markov*[tw] OR monte carlo[tw] OR payment*[tw] OR pharmacoeconomic*[tw] OR pharmaco-economic*[tw] OR price*[tw] OR pricing*[tw] OR reimburs*[tw] OR (valu*[tw] AND (money[tw] OR monetary[tw])) OR willingness to pay[tw]
#51	cost*[tw] OR cost*[ti] OR (cost*[tiab] AND (effective*[tiab] OR utilit*[tiab] OR benefit*[tiab] OR minimi*[tiab] OR unit*[tiab] OR estimat*[tiab] OR variable*[tiab]))
#52	health utility*[tiab] OR utility score*[tiab] OR disutilit*[tiab] OR utility value*[tiab] OR (quality[tiab] AND (wellbeing[tiab] OR well being[tiab])) OR sickness impact profile[tiab] OR disability adjusted life[tiab]
#53	daly*[tiab] OR euroqol*[tiab] OR eq5d*[tiab] OR eq 5*[tiab] OR health* year* equivalent*[tiab] OR hqi*[tiab] OR hqol*[tiab] OR h qol*[tiab] OR hrqol*[tiab] OR hui[tiab] OR hui1[tiab] OR hui2[tiab] OR hui3[tiab] OR hye[tiab] OR hyes[tiab] OR qal*[tiab] OR qtime*[tiab] OR qwb*[tiab] OR qol*[tiab]
#54	discrete choice*[tiab] OR rosser[tiab] OR standard gamble*[tiab] OR time tradeoff[tiab] OR time trade off[tiab] OR tto[tiab]
#55	sf36*[tiab] OR sf 36*[tiab] OR short form 36*[tiab] OR shortform 36*[tiab] OR shortform36*[tiab]
#56	sf20*[tiab] OR sf 20*[tiab] OR short form 20*[tiab] OR shortform 20*[tiab] OR shortform20*[tiab]
#57	sf12*[tiab] OR sf 12*[tiab] OR short form 12*[tiab] OR shortform 12*[tiab] OR shortform12*[tiab]
#58	sf8*[tiab] OR sf 8*[tiab] OR short form 8*[tiab] OR shortform 8*[tiab] OR shortform8*[tiab]
#59	sf6*[tiab] OR sf 6*[tiab] OR short form 6*[tiab] OR shortform 6*[tiab] OR shortform6*[tiab]
#60	#49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59
#61	#3 AND #60
#62	Abnormalities, Drug Induced[mh] OR Adverse Drug Reaction Reporting Systems[mh] OR Antibiotic Prophylaxis[mh] OR Drug Hypersensitivity[mh] OR Drug Monitoring[mh] OR Drug Toxicity[mh] OR Poisoning[mh] OR Product Surveillance, Postmarketing[mh] OR Substance-Related Disorders[mh] OR Adverse Effects[sh] OR Drug Effects[sh] OR Poisoning[sh] OR Toxicity[sh] OR Therapeutic use[sh] OR Therapy[sh]
#63	(adverse*[tiab] OR harm*[tiab] OR injurious[tiab] OR negative[tiab] OR positive[tiab] OR serious[tiab] OR sever*[tiab] OR toxic*[tiab] OR undesirable[tiab] OR unintended[tiab]) AND (condition*[tiab] OR consequence*[tiab] OR effect[tiab] OR event[tiab] OR events[tiab] OR outcome*[tiab] OR reaction*[tiab] OR result*[tiab]) OR (side[tiab] AND effect[tiab])
#64	adr[tiab] OR adrs[tiab] OR complication*[tiab] OR contraindication*[tiab] OR intoxication[tiab] OR poisoning[tiab] OR noxious[tiab] OR prophylaxis[tiab] OR toxicity[tiab]
#65	adequate*[tiab] OR ameliorat*[tiab] OR antibiotic*[tiab] OR approach*[tiab] OR appropriat*[tiab] OR attenuat*[tiab] OR avoid*[tiab] OR benefi*[tiab] OR best[tiab] OR better[tiab] OR choice[tiab] OR compar*[tiab] OR decreas*[tiab] OR effective*[tiab] OR effects[tiab] OR efficacious[tiab] OR efficacy[tiab] OR efficien*[tiab] OR eliminat*[tiab] OR encourag*[tiab] OR enhanc*[tiab] OR evidence[tiab] OR facilitat*[tiab] OR gain*[tiab] OR good[tiab] OR great*[tiab] OR improv*[tiab] OR increas*[tiab] OR innocui*[tiab] OR innocuous*[tiab] OR intervention*[tiab] OR manag*[tiab] OR placebo*[tiab] OR positive[tiab] OR potential*[tiab] OR preferable[tiab] OR prevent*[tiab] OR promis*[tiab] OR protect*[tiab] OR reasonable[tiab] OR reduc*[tiab] OR reliab*[tiab] OR recommend*[tiab] OR safe*[tiab] OR strateg*[tiab] OR success*[tiab] OR therap*[tiab] OR tolera*[tiab] OR treatment*[tiab] OR useful*[tiab] OR warrant*[tiab]
#66	#62 OR #63 OR #64 OR #65
#67	#3 AND #66

EBM Reviews (Ovid) : Cochrane Database of Systematic Reviews; Database of Abstracts of Reviews of Effects; Health Technology Assessment; NHS Economic Evaluation Database Date du repérage : mai 2018	
1	("b. burgdorferi infection" OR borrelia OR borreliae OR borreliosis OR lyme OR "lyme's disease" OR lymes disease OR neuroborreliosis).mp.

Embase (Ovid) Date du repérage : mai 2018 Limites : anglais, français	
1	Borrelia Burgdorferi/ OR Lyme Disease/ OR Lyme Neuroborreliosis/
2	("b. burgdorferi infection" OR borrelia OR borreliæ OR borreliosis OR lyme OR "lyme's disease" OR lymes disease OR neuroborreliosis).ti,ab.
3	1 OR 2
4	Area Under the Curve/ OR Decision Making/ OR Diagnosis/ OR Diagnostic Error/ OR Diagnostic Procedure/ OR Differential Diagnosis/ OR Double Blind Procedure/ OR False Negative Result/ OR False Positive Result/ OR Laboratory Test/ OR Mass Screening/ OR Observer Variation/ OR Pathology/ OR Predictive Value/ OR Randomization/ OR Reference Value/ OR Reproducibility/ OR Receiver Operating Characteristic/ OR "Sensitivity and Specificity"/ OR "Severity of Illness Index"/ OR Single Blind Procedure/ OR Standard/ OR Statistical Model/
5	((ability ADJ5 predict*) OR accurac* OR (clinical ADJ3 trial) OR compar* OR correlation OR correlated OR (criter* ADJ (bias OR standard* OR test OR testing OR tests)) OR curve or curves OR decision making OR detect* OR diagnos* OR differential* OR distinguish* OR enhancement OR expectation bias OR identif* OR indeterminate result* OR (index ADJ (test OR testing OR tests)) OR likelihood ratio* OR logistic model* OR logistic regression OR logistical regression OR false negative* OR false positive* OR (false ADJ reaction*) OR gold standard* OR misdiagnos* OR monitoring OR negative rate* OR (observer ADJ2 (bias OR variat*)) OR (performance ADJ3 (aid OR aids OR score* OR standard* OR test OR testing OR tests OR tool*)) OR predict* OR positive rate* OR ((post-test OR posttest OR pre-test OR pretest) ADJ probabilit*) OR random* OR (receiver operat* ADJ (characteristic* OR curve)) OR (reference ADJ (test OR testing OR tests)) OR reference standard* OR reference value* OR reliab* OR reproducibility OR reproductivity OR roc-curve OR "roc" OR "rocs" OR "sroc" OR "srocs" OR screen* OR sensitivit* OR specificity OR ((single OR double OR triple) ADJ blind*) OR test outcome OR true negative* OR true positive* OR (validat* ADJ (bias or standard* OR test OR testing OR tests)) OR (verificat* ADJ bias)).ti,ab.
6	(clinical feature* OR sign OR signs OR symptom*).ti,ab.
7	4 OR 5 OR 6
8	3 AND 7
9	Exp Practice Guideline/ OR Health Care Planning/ OR Algorithm/ OR Consensus/ OR Consensus Development/ OR Clinical Pathway/ OR Clinical Protocol/
10	(guideline* OR guide line* OR guidance* OR practical guide* OR CPG OR CPGs OR algorithm* OR (best ADJ3 practice*) OR clinical path OR clinical paths OR (clinical ADJ3 pathway*) OR clinical protocol* OR committee opinion* OR consensus OR (critical ADJ3 pathway*) OR policy statement* OR position statement* OR practice parameter* OR practice pathway* OR practice protocol* OR recommendation* OR standard of care OR standards of care OR standard care* OR gold standard* OR practice standard*).ti,ab. OR standard*.ti.
11	meta-analysis/ OR "meta analysis (topic)"/ OR biomedical technology assessment/ OR systematic review/ OR "systematic review (topic)"/
12	(meta-analy* OR metaanaly* OR met analy* OR metanaly* OR meta regression* OR metaregression* OR meta review* OR metareview* OR meta synthesis OR metasynthesis OR overview of review* OR (systematic* ADJ3 (review* OR overview* OR search* OR research*)) OR evidence base* OR evidence report* OR evidence synthesis OR evidence syntheses OR research evidence* OR umbrella review* OR technology appraisal* OR technology assessment* OR technology overview* OR technology reassessment* OR umbrella review* OR HTA OR HTAs).ti,ab. OR (review.tw. AND ((medline OR pubmed) AND (cinahl OR cochrane OR embase OR psycinfo)).ti,ab.)
13	9 OR 10 OR 11 OR 12
14	8 AND 13
15	Community Participation/ OR Decision Making/ OR Family Decision Making/ OR Exp Patient Attitude/ OR Patient Decision Making/ OR Patient-Reported Outcome/ OR Policy Making/ OR Public Opinion/ OR Shared Decision Making/
16	3 AND 4

17	(client* OR consumer* OR customer* OR individual OR individuals OR inpatient* OR outpatient* OR patient* OR people* OR person* OR respondent* OR user*).ti.
18	(clinician* OR doctor OR health personnel OR health care provider* OR healthcare provider* OR healthcare worker* OR physician* OR practitioner* OR primary care provider*).ti.
19	(accept OR acceptability OR acceptable OR acceptance OR accepted OR adheren* OR adoption OR attitude* OR belie* OR choice* OR choose* OR choosing OR collaborat* OR complian* OR decide* OR deciding OR decision* OR elicit* OR empower* OR engag* OR expect* OR experienc* OR input* OR involv* OR needs OR nonadheren* OR opinion* OR particip* OR perceive* OR perception* OR perspective* OR prefer OR preference* OR preferred OR prefers OR priorit* OR reported OR satisf* OR valuation OR value OR values OR view OR views OR voice* OR willing* OR wish*).ti.
20	(activation OR advisor OR advisors OR awareness OR behavior* OR behaviour* OR centered OR consent* OR consultation OR desire* OR experiences OR expertise OR focus* OR hope* OR issue* OR need OR partnership* OR perceiv* OR point of view OR representative*).ti.
21	3 AND (17 OR 18) AND (19 OR 20)
22	(children OR client* OR consumer* OR customer* OR individual OR individuals OR inpatient* OR men OR outpatient* OR patient* OR people* OR person* OR respondent* OR user* OR women).ti,ab.
23	(accept OR acceptability OR acceptable OR acceptance OR accepted OR adheren* OR adoption OR attitude* OR belie* OR choice* OR choose* OR choosing OR collaborat* OR complian* OR decide* OR deciding OR decision* OR elicit* OR empower* OR engag* OR expect* OR experienc* OR input* OR involv* OR needs OR nonadheren* OR opinion* OR particip* OR perceive* OR perception* OR perspective* OR prefer OR preference* OR preferred OR prefers OR priorit* OR reported OR satisf* OR valuation OR value OR values OR view OR views OR voice* OR willing* OR wish*).ti,ab.
24	3 AND (22 ADJ 23)
25	(action research* OR focus group* OR interview* OR lived experience* OR ((patient centered) ADJ2 care) OR ((prefer* OR decision* OR satisf* OR choice) ADJ2 (care OR healthcare OR elicit* OR intervention* OR treatment* OR therap*)) OR (shar* ADJ2 (decision* OR discussion*)) OR participator* OR questionnaire* OR values clarification*).ti,ab.
26	3 AND 25
27	(carer OR carers OR caring OR care giver* OR caregiver* OR caregiving OR support person*).ti,ab.
28	(accept OR acceptability OR acceptable OR acceptance OR accepted OR adheren* OR adoption OR attitude* OR belie* OR choice* OR choose* OR choosing OR collaborat* OR complian* OR decide* OR deciding OR decision* OR elicit* OR empower* OR engag* OR expect* OR experienc* OR input* OR involv* OR needs OR nonadheren* OR opinion* OR particip* OR perceive* OR perception* OR perspective* OR prefer OR preference* OR preferred OR prefers OR reported OR satisf* OR valuation OR value OR values OR view OR views OR voice* OR willing* OR wish*).ti,ab.
29	3 AND (27 ADJ3 28)
30	(bereaved OR brother* OR child* OR couple* OR famil* OR friend OR friends OR husband* OR parent* OR partner OR partners OR relative* OR sibling* OR sister* OR spous* OR wife OR wives).ti.
31	3 AND 27 AND 28 AND 30
32	(academi* OR agenc* OR decision maker* OR decisionmaker* OR employer* OR government OR institution OR institutions OR manager* OR payer* OR policy maker* OR policymaker* OR provider* OR stakeholder* OR stake holder* OR supplier*).ti.
33	(citizen* OR communit* OR people* OR person* OR population* OR public).ti.
34	(accept OR acceptability OR acceptable OR acceptance OR accepted OR adheren* OR adoption OR attitude* OR belie* OR choice* OR choose* OR choosing OR collaborat* OR complian* OR decide* OR deciding OR decision* OR elicit* OR empower* OR engag* OR expect* OR experienc* OR input* OR involv* OR needs OR nonadheren* OR opinion* OR particip* OR perceive* OR perception* OR perspective* OR prefer OR preference* OR preferred OR prefers OR reported OR satisf* OR valuation OR value OR values OR view OR views OR voice* OR willing* OR wish*).ti.
35	3 AND (32 OR 33) AND 34
36	(academi* OR agenc* OR decision maker* OR decisionmaker* OR employer* OR government OR institution OR institutions OR manager* OR payer* OR policy maker* OR policymaker* OR provider* OR stakeholder* OR stake holder* OR supplier*).ab.

37	(citizen* OR communit* OR people* OR person* OR population* OR public).ab.
38	(accept OR acceptability OR acceptable OR acceptance OR accepted OR adheren* OR adoption OR attitude* OR belie* OR choice* OR choose* OR choosing OR collaborat* OR complian* OR decide* OR deciding OR decision* OR elicit* OR empower* OR engag* OR expect* OR experienc* OR input* OR involv* OR needs OR nonadheren* OR opinion* OR particip* OR perceive* OR perception* OR perspective* OR prefer OR preference* OR preferred OR prefers OR reported OR satisf* OR valuation OR value OR values OR view OR views OR voice* OR willing* OR wish*).ab.
39	3 AND ((36 OR 37) ADJ3 38)
40	participator*.tw.
41	3 AND 40
42	((daily ADJ2 activit*) OR mood problem* OR psycholog* OR quality of life OR qol OR return to work OR work abilit* OR working capabilit*).ti,ab.
43	(mixed-method* OR socio-cognitive factor*).ti,ab.
44	(coping OR health policy OR intervention acceptability OR risk perception OR attitude to health OR self-concept OR risk factor* OR health knowledge OR self efficacy OR health risk* OR health care delivery OR doctor patient relation* OR physician patient relation* OR clinician patient relation* OR practitioner patient relation*).ti.
45	3 AND (42 OR 43 OR 44)
46	16 OR 21 OR 24 OR 26 OR 29 OR 31 OR 35 OR 39 OR 41 OR 45
47	Budget/ OR Cost/ OR Decision Theory/ OR Decision Tree/ OR *Economics/ OR exp Economic Aspect/ OR exp Economic Evaluation/ OR *Economics, Medical/ OR *Economics, Pharmaceutical/ OR Funding/ OR exp Health Care Cost/ OR exp Health Economics/ OR Markov Chain/ OR Monte Carlo Method/ OR Nonbiological Model/ OR Quality Adjusted Life Year/ OR "Quality of Life Index"/ OR Short Form 12/ OR Short Form 20/ OR Short Form 36/ OR Short Form 8/ OR Sickness Impact Profile/ OR Socioeconomics/ OR Statistical Model/ OR Stochastic Model/ OR *Theoretical Model/
48	(afford* OR budget* OR charge OR charges OR cheap* OR ((clinical OR critical OR patient) ADJ1 (path* OR pathway*)) OR copayment* OR co-payment* OR cost* OR (decision ADJ2 (tree* OR analys* OR model*)) OR discount* OR econom* model* OR economic* OR (expenditure* NOT energy) OR expens* OR ((federal* OR state* OR public* OR government*) ADJ2 funded) OR fee OR fees OR financ* OR income* OR ((increas* OR improv* OR more) ADJ1 access*) OR markov* OR monte carlo OR payment* OR pharmaco?economic* OR price* OR pricing* OR reimburs* OR (statistic* ADJ2 model*) OR (valu* ADJ2 (money OR monetary)) OR "willingness to pay").tw,hw,sh.
49	(disability adjusted life OR (quality ADJ2 (wellbeing OR well being)) OR sickness impact profile).ti,ab.
50	(daly* OR euroqol* OR eq5d* OR eq 5* OR hql* OR hqol* OR h qol* OR hrqol* OR hr qol* OR hui OR hui1 OR hui2 OR hui3 OR qal* OR qol* OR qtime* OR qwb*).ti,ab.
51	(discrete choice* OR disutilit* OR health utility* OR health* year* equivalent* OR hye OR hyes OR rosser OR utility score* OR utility value*).ti,ab.
52	(standard gamble* OR time tradeoff OR time trade off OR tto).ti,ab.
53	(sf36* OR sf 36* OR short form 36* OR shortform 36* OR shortform36*).ti,ab.
54	(sf20 OR sf 20 OR short form 20 OR shortform 20 OR shortform20).ti,ab.
55	(sf12* OR sf 12* OR short form 12* OR shortform 12* OR shortform12*).ti,ab.
56	(sf8* OR sf 8* OR short form 8* OR shortform 8* OR shortform8*).ti,ab.
57	(sf6* OR sf 6* OR short form 6* OR shortform 6* OR shortform6*).ti,ab.
58	47 OR 48 OR 49 OR 50 OR 51 OR 52 OR 53 OR 54 OR 55 OR 56 OR 57
59	3 AND 58
60	Antibiotic Prophylaxis/ OR Drug Dependence/ OR Drug Hypersensitivity/ OR Drug Induced Malformation/ OR Drug Monitoring/ OR Drug Surveillance Program/ OR Drug Toxicity/ OR Intoxication/ OR Postmarketing Surveillance/ OR (Adverse Drug Reaction OR Drug Therapy OR Drug Toxicity OR Side Effect OR Therapy).fs.
61	((adverse* OR harm* OR injurious OR negative OR positive OR serious OR sever* OR toxic* OR undesirable OR unintended) ADJ2 (condition* OR consequence* OR effect OR event OR events OR outcome* OR reaction* OR result*)) OR (side ADJ3 effect).ti,ab.
62	(adr OR adrs OR complication* OR contraindication* OR intoxication OR poisoning OR noxious OR

	prophylaxis OR toxicity).ti,ab.
63	(adequate* OR ameliorat* OR antibiotic* OR approach* OR appropriat* OR attenuat* OR avoid* OR benefi* OR best OR better OR choice OR compar* OR decreas* OR effective* OR effects OR efficacious OR efficacy OR efficien* OR eliminat* OR encourag* OR enhanc* OR evidence OR facilitat* OR gain* OR good OR great* OR improv* OR increas* OR innocui* OR innocuous* OR intervention* OR manag* OR placebo* OR positive OR potential* OR preferable OR prevent* OR promis* OR protect* OR reasonable OR reduc* OR reliab* OR recommend* OR safe* OR strateg* OR success* OR therap* OR tolera* OR treatment* OR useful* OR warrant*).ti,ab.
64	60 OR 61 OR 62 OR 63
65	3 AND 64

PsycINFO (Ovid) Date du repérage : mai 2018 Limites : anglais, français	
1	Exp Lyme Disease/
2	("b. burgdorferi infection" or borrelia or borreliae or borreliosis or lyme or "lyme's disease" or lymes disease or neuroborreliosis).ti,ab.
3	1 OR 22
4	Exp Client Attitudes/ OR Exp Client Participation/ OR Exp Client Satisfaction/ OR Exp Decision Making/ OR Exp Informed Consent/ OR Exp Treatment Barriers/ OR Exp Treatment Refusal/
5	3 AND 4
6	(client* OR consumer* OR customer* OR individual OR individuals OR inpatient* OR outpatient* OR patient* OR people* OR person* OR respondent* OR user*).ti,ab.
7	(clinician* OR doctor OR health personnel OR health care provider* OR healthcare provider* OR healthcare worker* OR physician* OR practitioner* OR primary care provider*).ti,ab.
8	(accept OR acceptability OR acceptable OR acceptance OR accepted OR adheren* OR adoption OR attitude* OR belie* OR choice* OR choose* OR choosing OR collaborat* OR complian* OR decide* OR deciding OR decision* OR elicit* OR empower* OR engag* OR expect* OR experienc* OR input* OR involv* OR needs OR nonadheren* OR opinion* OR particip* OR perceive* OR perception* OR perspective* OR prefer OR preference* OR preferred OR prefers OR priorit* OR reported OR satisf* OR valuation OR value OR values OR view OR views OR voice* OR willing* OR wish*).ti,ab.
9	(activation OR advisor OR advisors OR awareness OR behavior* OR behaviour* OR centered OR consent* OR consultation OR desire* OR experiences OR expertise OR focus* OR hope* OR issue* OR need OR partnership* OR perceiv* OR point of view OR representative*).ti,ab.
10	3 AND (6 OR 7) AND (8 OR 9)
11	(children OR client* OR consumer* OR customer* OR individual OR individuals OR inpatient* OR men OR outpatient* OR patient* OR people* OR person* OR respondent* OR user* OR women).ti,ab.
12	(accept OR acceptability OR acceptable OR acceptance OR accepted OR adheren* OR adoption OR attitude* OR belie* OR choice* OR choose* OR choosing OR collaborat* OR complian* OR decide* OR deciding OR decision* OR elicit* OR empower* OR engag* OR expect* OR experienc* OR input* OR involv* OR needs OR nonadheren* OR opinion* OR particip* OR perceive* OR perception* OR perspective* OR prefer OR preference* OR preferred OR prefers OR priorit* OR reported OR satisf* OR valuation OR value OR values OR view OR views OR voice* OR willing* OR wish*).ti,ab.
13	3 AND 11 AND 12
14	(action research* OR focus group* OR interview* OR lived experience* OR ((patient centered) ADJ2 care) OR ((prefer* OR decision* OR satisf* OR choice) ADJ2 (care OR healthcare OR elict* OR intervention* OR treatment* OR therap*)) OR (shar* ADJ2 (decision* OR discussion*)) OR participator* OR questionnaire* OR values clarification*).ti,ab.
15	3 AND 14
16	(carer OR carers OR caring OR care giver* OR caregiver* OR caregiving OR support person*).ti,ab.
17	(accept OR acceptability OR acceptable OR acceptance OR accepted OR adheren* OR adoption OR attitude* OR belie* OR choice* OR choose* OR choosing OR collaborat* OR complian* OR decide*

	OR deciding OR decision* OR elicit* OR empower* OR engag* OR expect* OR experienc* OR input* OR involv* OR needs OR nonadheren* OR opinion* OR particip* OR perceive* OR perception* OR perspective* OR prefer OR preference* OR preferred OR prefers OR reported OR satisf* OR valuation OR value OR values OR view OR views OR voice* OR willing* OR wish*).ti,ab.
18	3 AND 16 AND 17
19	(academi* OR agenc* OR decision maker* OR decisionmaker* OR employer* OR government OR institution OR institutions OR manager* OR payer* OR policy maker* OR policymaker* OR provider* OR stakeholder* OR stake holder* OR supplier*).ti,ab
20	(citizen* OR communit* OR people* OR person* OR population* OR public).ti,ab.
21	3 AND (19 OR 20) AND 17
22	((daily AND activit*) OR mood problem* OR psycholog* OR quality of life OR qol OR return to work OR work abilit* OR working capabilit*).ti,ab.
23	(mixed-method* OR socio-cognitive factor*).ti,ab.
24	(coping OR health policy OR intervention acceptability OR risk perception OR attitude to health OR self-concept OR risk factor* OR health knowledge OR self efficacy OR health risk* OR health care delivery OR doctor patient relation* OR physician patient relation* OR clinician patient relation* OR practitioner patient relation*).ti,ab.
25	3 AND (22 OR 23 OR 24)
26	5 OR 10 OR 13 OR 15 OR 18 OR 21 OR 25

CINAHL (EBSCO)	
Date du repérage : mai 2018	
Limites : anglais, français	
S1	MH (Borrelia Burgdorferi OR Lyme Disease OR Lyme Neuroborreliosis)
S2	TI ("b. burgdorferi infection" OR borrelia OR borreliae OR borreliosis OR lyme OR "lyme's disease" OR lymes disease OR neuroborreliosis) OR AB ("b. burgdorferi infection" OR borrelia OR borreliae OR borreliosis OR lyme OR "lyme's disease" OR lymes disease OR neuroborreliosis)
S3	S1 OR S2
S4	MH (Choice Behavior OR Community Participation OR Consent OR Consumer Attitudes OR Consumer Participation OR Consumer Satisfaction OR Decision Making OR Patient Acceptance of Health Care Patient Attitudes OR Patient Satisfaction OR Patient-Centered Care OR Policy Making OR Public Opinion OR Refusal to Participate OR Treatment Refusal)
S5	S3 AND S4
S6	TI (client* OR consumer* OR customer* OR individual OR individuals OR inpatient* OR outpatient* OR patient* OR people* OR person* OR respondent* OR user*) OR AB (client* OR consumer* OR customer* OR individual OR individuals OR inpatient* OR outpatient* OR patient* OR people* OR person* OR respondent* OR user*)
S7	TI (clinician* OR doctor OR health personnel OR health care provider* OR healthcare provider* OR healthcare worker* OR physician* OR practitioner* OR primary care provider*) OR AB (clinician* OR doctor OR health personnel OR health care provider* OR healthcare provider* OR healthcare worker* OR physician* OR practitioner* OR primary care provider*)
S8	TI (accept OR acceptability OR acceptable OR acceptance OR accepted OR adheren* OR adoption OR attitude* OR belie* OR choice* OR choose* OR choosing OR collaborat* OR complian* OR decide* OR deciding OR decision* OR elicit* OR empower* OR engag* OR expect* OR experienc* OR input* OR involv* OR needs OR nonadheren* OR opinion* OR particip* OR perceive* OR perception* OR perspective* OR prefer OR preference* OR preferred OR prefers OR priorit* OR reported OR satisf* OR valuation OR value OR values OR view OR views OR voice* OR willing* OR wish*) OR AB (accept OR acceptability OR acceptable OR acceptance OR accepted OR adheren* OR adoption OR attitude* OR belie* OR choice* OR choose* OR choosing OR collaborat* OR complian* OR decide* OR deciding OR decision* OR elicit* OR empower* OR engag* OR expect* OR experienc* OR input* OR involv* OR needs OR nonadheren* OR opinion* OR particip* OR perceive* OR perception* OR perspective* OR prefer OR preference* OR preferred OR prefers OR priorit* OR

	reported OR satisf* OR valuation OR value OR values OR view OR views OR voice* OR willing* OR wish*)
S9	TI (activation OR advisor OR advisors OR awareness OR behavior* OR behaviour* OR centered OR consent* OR consultation OR desire* OR experiences OR expertise OR focus* OR hope* OR issue* OR need OR partnership* OR perceiv* OR point of view OR representative*) OR AB (activation OR advisor OR advisors OR awareness OR behavior* OR behaviour* OR centered OR consent* OR consultation OR desire* OR experiences OR expertise OR focus* OR hope* OR issue* OR need OR partnership* OR perceiv* OR point of view OR representative*)
S10	S3 AND (S6 OR S7) AND (S8 OR S9)
S11	TI (children OR client* OR consumer* OR customer* OR individual OR individuals OR inpatient* OR men OR outpatient* OR patient* OR people* OR person* OR respondent* OR user* or women) OR AB (children OR client* OR consumer* OR customer* OR individual OR individuals OR inpatient* OR men OR outpatient* OR patient* OR people* OR person* OR respondent* OR user* or women)
S12	TI (accept OR acceptability OR acceptable OR acceptance OR accepted OR adheren* OR adoption OR attitude* OR belie* OR choice* OR choose* OR choosing OR collaborat* OR complian* OR decide* OR deciding OR decision* OR elicit* OR empower* OR engag* OR expect* OR experienc* OR input* OR involv* OR needs OR nonadheren* OR opinion* OR particip* OR perceive* OR perception* OR perspective* OR prefer OR preference* OR preferred OR prefers OR priorit* OR reported OR satisf* OR valuation OR value OR values OR view OR views OR voice* OR willing* OR wish*) OR AB (accept OR acceptability OR acceptable OR acceptance OR accepted OR adheren* OR adoption OR attitude* OR belie* OR choice* OR choose* OR choosing OR collaborat* OR complian* OR decide* OR deciding OR decision* OR elicit* OR empower* OR engag* OR expect* OR experienc* OR input* OR involv* OR needs OR nonadheren* OR opinion* OR particip* OR perceive* OR perception* OR perspective* OR prefer OR preference* OR preferred OR prefers OR priorit* OR reported OR satisf* OR valuation OR value OR values OR view OR views OR voice* OR willing* OR wish*)
S13	S3 AND S11 AND S12
S14	TI (carer OR carers OR caring OR care giver* OR caregiver* OR caregiving OR support person*) OR AB (carer OR carers OR caring OR care giver* OR caregiver* OR caregiving OR support person*)
S15	TI (accept OR acceptability OR acceptable OR acceptance OR accepted OR adheren* OR adoption OR attitude* OR belie* OR choice* OR choose* OR choosing OR collaborat* OR complian* OR decide* OR deciding OR decision* OR elicit* OR empower* OR engag* OR expect* OR experienc* OR input* OR involv* OR needs OR nonadheren* OR opinion* OR particip* OR perceive* OR perception* OR perspective* OR prefer OR preference* OR preferred OR prefers OR reported OR satisf* OR valuation OR value OR values OR view OR views OR voice* OR willing* OR wish*) OR AB (accept OR acceptability OR acceptable OR acceptance OR accepted OR adheren* OR adoption OR attitude* OR belie* OR choice* OR choose* OR choosing OR collaborat* OR complian* OR decide* OR deciding OR decision* OR elicit* OR empower* OR engag* OR expect* OR experienc* OR input* OR involv* OR needs OR nonadheren* OR opinion* OR particip* OR perceive* OR perception* OR perspective* OR prefer OR preference* OR preferred OR prefers OR reported OR satisf* OR valuation OR value OR values OR view OR views OR voice* OR willing* OR wish*)
S16	S3 AND S14 AND S15
S17	TI (academi* OR agenc* OR "decision maker*" OR decisionmaker* OR employer* OR government OR institution OR institutions OR manager* OR payer* OR "policy maker*" OR policymaker* OR provider* OR stakeholder* OR "stake holder*" OR supplier*) OR AB (academi* OR agenc* OR "decision maker*" OR decisionmaker* OR employer* OR government OR institution OR institutions OR manager* OR payer* OR "policy maker*" OR policymaker* OR provider* OR stakeholder* OR "stake holder*" OR supplier*)
S18	TI (citizen* OR communit* OR people* OR person* OR population* OR public) OR AB (citizen* OR communit* OR people* OR person* OR population* OR public)
S19	S3 AND (S17 OR S18) AND S15
S20	TI ((daily AND activit*) OR mood problem* OR psychologic* OR quality of life OR qol OR return to work OR work abilit* OR working capabilit*) OR AB ((daily AND activit*) OR mood problem* OR psychologic* OR quality of life OR qol OR return to work OR work abilit* OR working capabilit*)

S21	TI (mixed-method* OR socio-cognitive factor*) OR AB (mixed-method* OR socio-cognitive factor*)
S22	TI (coping OR health policy OR intervention acceptability OR risk perception OR attitude to health OR self-concept OR risk factor* OR health knowledge OR self efficacy OR health risk* OR health care delivery OR doctor patient relation* OR physician patient relation* OR clinician patient relation* OR practitioner patient relation*) OR AB (coping OR health policy OR intervention acceptability OR risk perception OR attitude to health OR self-concept OR risk factor* OR health knowledge OR self efficacy OR health risk* OR health care delivery OR doctor patient relation* OR physician patient relation* OR clinician patient relation* OR practitioner patient relation*)
S23	S3 AND (S20 OR S21 OR S22)
S24	S5 OR S10 OR S13 OR S16 OR S19 OR S23

Tableau A-2 Littérature grise

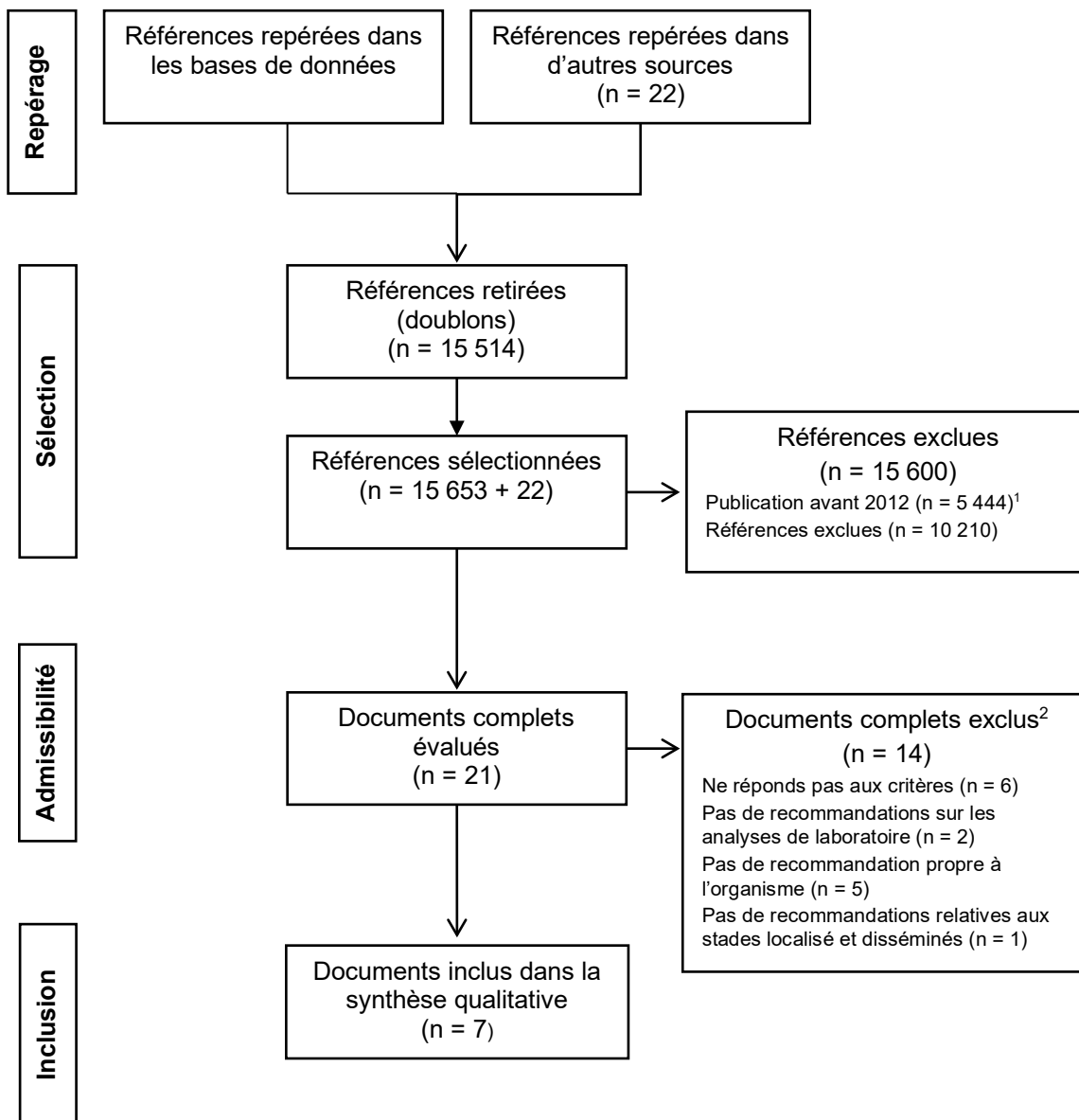
LISTE DES SITES CONSULTÉS
<i>Évaluation des technologies de santé – Guides de pratique</i>
INESSS
INSPQ (Institut national de santé publique du Québec)  www.inspq.qc.ca
ACMTS/CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)  www.cadth.ca
EMA (European Medicines Agency) www.ema.europa.eu
HAS (Haute Autorité de Santé, France) www.has-sante.fr
NICE (National Institute for Health and Care Excellence) www.nice.org.uk
EUnetHTA (European network for Health Technology Assessment) www.eunethta.eu
INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment-Alberta)  www.inahta.org
HTAi (Health Technology Assessment international-Alberta)  www.htai.org
G-I-N (Guidelines International Network) www.g-i-n.net
SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) www.sign.ac.uk
AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality) www.ahrq.gov
USPSTF https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Name/recommendations
NHS (National Health Services) www.nhs.uk/pages/home.aspx
Infobanque AMC (Association médicale canadienne)  www.cma.ca
Santé Canada  www.hc-sc.gc.ca
FDA (U.S. Food and Drug Administration) www.fda.gov
WHO/OMS (Organisation mondiale de la Santé) www.who.int
MSAC (Medical Services Advisory Committee) www.msac.gov.au
ClinicalTrials.gov www.clinicaltrials.gov
National Health and Medical Research Council of Australian government (NHMRC), https://www.nhmrc.gov.au/
Campbell Collaboration, https://www.campbellcollaboration.org/
ICES Institute for Clinical Evaluative Sciences (ICES), https://www.ices.on.ca/
Ministry of Health of New-Zealand, https://www.govt.nz/browse/health-system/
Institute of Health Economics (IHE), https://www.ihe.ca/
Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), https://kce.fgov.be/
Gouv. australien, https://www.clinicalguidelines.gov.au/portal/2510/australian-guideline-diagnosis-overseas-acquired-lyme-diseaseborreliosis
Google : borreliosis guideline, screener 6 pages
<i>Évaluation des produits thérapeutiques</i>
CMQ (Collège des médecins du Québec)  www.cmq.org
CRD (Centre for Reviews and Dissemination) www.york.ac.uk/crd/
CMS (Centers for Medicare & Medicaid Services) www.cms.gov
CFHI (Canadian Foundation for Healthcare Improvement)  www.cfhi-fcass.ca
HQO (Health Quality Ontario)  www.hqontario.ca
OHTAC (Ontario Health Technology Advisory Committee)  http://www.hqontario.ca/Evidence-to-Improve-Care/Health-Technology-Assessment/Ontario-Health-Technology-Advisory-Committee
PATH (Programs for Assessment of Technology in Health-McMaster)  www.path-hta.ca
AHS (Alberta Health Services)  www.albertahealthservices.ca
HTA Unit (Health Technology Assessment Unit - University of Calgary)  http://vortal.htai.org
NIHR HTA programme (National Institute for Health Research, Health Technology Assessment programme) www.nihr.ac.uk
OAML (Ontario Association of Medical Laboratories)  www.oaml.com
British-Columbia guidelines, https://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/bc-guidelines
British Columbia CDC
Gouvernement Saskatchewan : https://www.saskatchewan.ca/residents/health/diseases-and-conditions/lyme-disease
Gouvernement du Manitoba : http://www.gov.mb.ca/health/publichealth/diseases/lyme.html
Gouvernement du NBrunswick : http://www2.gnb.ca/content/gnb/en/departments/ocmoh/cdc/content/vectorborne_andzoonotic/lyme.html
Gouvernement NScotia : https://novascotia.ca/dhw/CDPC/lyme.asp
https://novascotia.ca/dhw/cdpc/infectious-disease-expert-group.asp
Santé publique Ontario : https://www.publichealthontario.ca/fr/BrowseByTopic/InfectiousDiseases/Pages/IDLandingPages/Lyme-Disease.aspx

LISTE DES SITES CONSULTÉS
<i>Épidémiologie - Statistiques sur la santé</i>
Espace info MSSS  www.informa.msss.gouv.qc.ca
ISQ (Institut de la statistique du Québec)  www.stat.gouv.qc.ca
ICIS (Institut canadien d'information sur la santé)  www.cihi.ca
Statistique Canada  www.statcan.gc.ca
ASPC (Agence de la santé publique du Canada)  www.phac-aspc.gc.ca
CDC (Centers for Disease Control and Prevention) www.cdc.gov
Orphanet www.orpha.net (conditions rares)
<i>Microbiologie</i>
ASM (American Society for Microbiology) www.asm.org
APHL (Association of Public Health Laboratories) www.aphl.org ⇒ volet <i>Infectious Diseases</i>
IDSA (Infectious Diseases Society of America) www.idsociety.org
CDC (Centers for Disease Control and Prevention) www.cdc.gov
AMMI Canada (Association of Medical Microbiology and Infectious Disease)  www.ammi.ca
SMI (Standards for microbiology investigations) https://www.gov.uk/government/collections/standards-for-microbiology-investigations-smi
<i>Populations particulières</i>
SCP (Société canadienne de pédiatrie)  www.cps.ca
AAP (American Academy of Pediatrics) www.aap.org
SOGC (Société des obstétriciens et gynécologues du Canada)  https://sogc.org
ACOG (American Congress of Obstetricians and Gynecologists) www.acog.org
CGS (Canadian Geriatrics Society)  http://canadiangeriatrics.ca/
AGS (American Geriatrics Society) www.americangeriatrics.org
<i>Associations pertinentes</i>
association dermatologues québec, https://adq.org/p/
association dermatologues Canada, https://dermatology.ca/fr/
association dermatologues américaine, https://www.aad.org/
association rhumatologue, québec http://www.rhumatologie.org/fr/accueil.asp
association rhumatologue, canada https://rheum.ca/fr
association rhumatologue, américaine https://www.rheumatology.org/Practice-Quality/Clinical-Support/Clinical-Practice-Guidelines
association cardiologue, québec – pas de site web pour le publique
association cardiologue, Canada, https://www.ccs.ca/en/
association cardiologue, américaine, http://www.acc.org/#sort=%40commonsortdate86069%20descending
association ophtalmologue, québec, http://www.amoq.org/
association ophtalmologue, Canada. http://www.cos-sco.ca/
association ophtalmologue, USA, https://www.aao.org/eyenet
association neurologues, québec, http://www.anq.qc.ca/
association neurologues, Canada. http://www.cnsfederation.org/societies/society/canadian-neurological-society/2/ et http://www.cnsfederation.org/
association neurologues, USA, https://www.aan.com/
family physician, québec, http://www.amoq.ca/ , https://www.fmoq.org/
family physician, Canada, http://www.cfpc.ca/Accueil/
family physician USA, https://www.aafp.org/home.html

ANNEXE B

Diagramme de Flux et raisons d'exclusion

Figure B-1 Diagramme de flux pour le repérage des guides de pratique clinique, des lignes directrices et des revues endossées relatifs au diagnostic

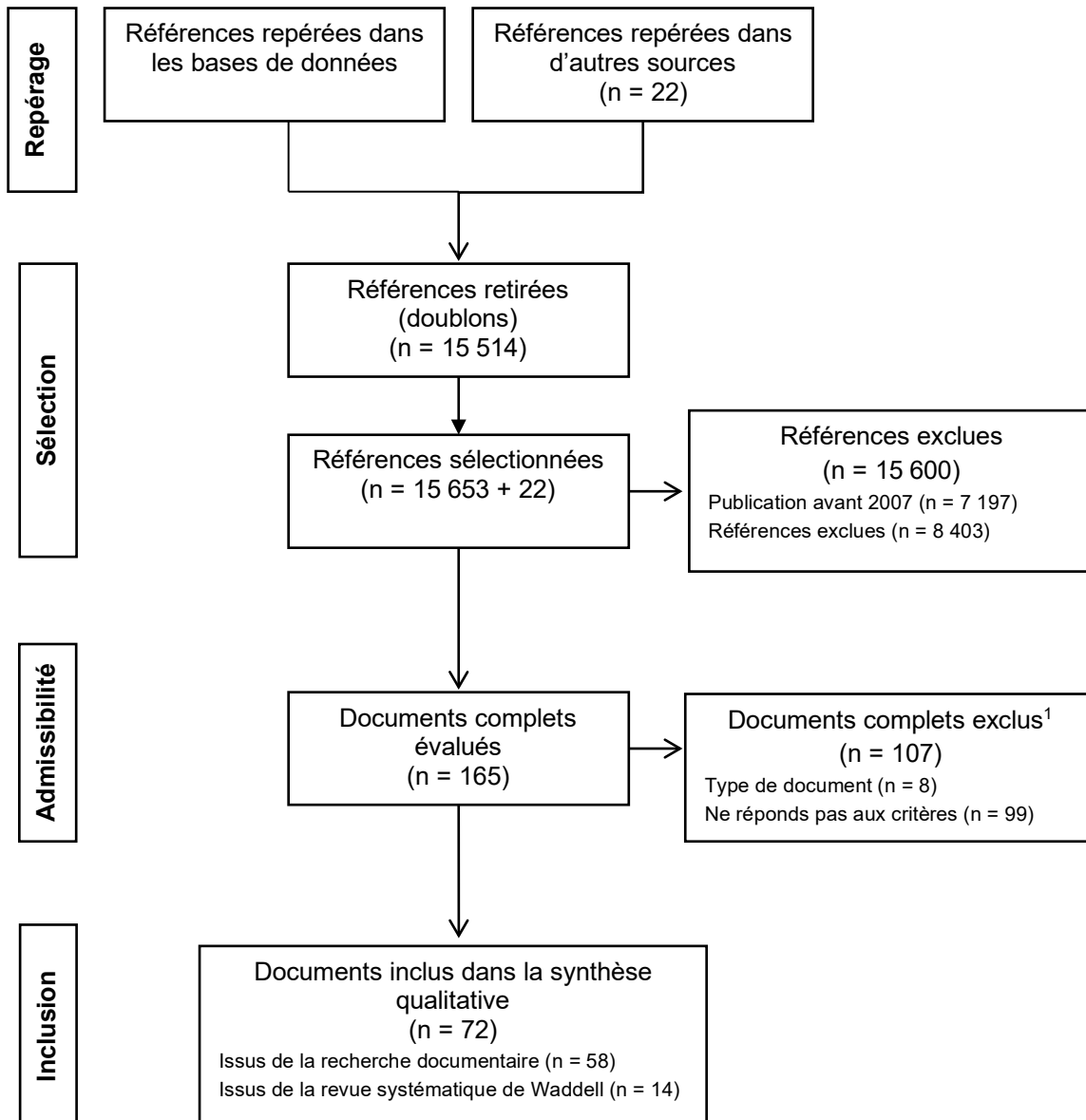


¹ Le guide de pratique clinique de l'IDSA [Wormser *et al.*, 2006] n'est pas inclus.

² Liste complète des documents exclus avec les raisons d'exclusion disponible au [tableau B-1](#).

Figure B-2 Diagramme de flux pour le repérage de publications relatives à la valeur diagnostique des symptômes et signes et des analyses de laboratoire dans le contexte de la maladie de Lyme

Mise à jour de la revue systématique du NICE pour la valeur diagnostique de l'érythème migrant, le bloc auriculo-ventriculaire et la paralysie faciale. Mise à jour de la revue systématique de Waddell et ses collaborateurs [2016] pour la valeur diagnostique des analyses de laboratoire abordées. Repérage à partir de 2007 pour la valeur diagnostique des symptômes systémiques, de la méningite lymphocytaire, de la radiculonévrite et des analyses de laboratoire qui n'ont pas été abordées par Waddell et ses collaborateurs [2016].



¹ Liste complète des documents exclus avec les raisons d'exclusion disponible au [tableau B-2](#).

Tableau B-1 Liste des GPC, lignes directrices et revues endossées exclus relatifs au diagnostic de la maladie de Lyme et raisons d'exclusion

Références exclues	Raison d'exclusion
American Academy of Neurology. Appendix C: Practice Parameter: Diagnosis of Patients With Nervous System Lyme Borreliosis (Lyme Disease). Continuum (Minneap Minn) 2015;21(6 Neuroinfectious Disease):1770-2.	Ne répond pas aux critères
Australian Chronic Infectious Disease Society. Australian Chronic Infectious Disease Society Guidelines. Version 1.51. 2014	Ne répond pas aux critères
Cameron DJ, Johnson LB, Maloney EL. Evidence assessments and guideline recommendations in Lyme disease: The clinical management of known tick bites, erythema migrans rashes and persistent disease. Expert Rev Anti Infect Ther 2014;12(9):1103-35.	Pas de recommandations sur les analyses de laboratoire
Cutler SJ, Rudenko N, Golovchenko M, Cramaro WJ, Kirpach J, Savic S, et al. Diagnosing Borreliosis. Vector Borne Zoonotic Dis 2017;17(1):2-11.	Ne répond pas aux critères
Dessau RB, van Dam AP, Fingerle V, Gray J, Hovius JW, Hunfeld KP, et al. To test or not to test? Laboratory support for the diagnosis of Lyme borreliosis: A position paper of ESGBOR, the ESCMID study group for Lyme borreliosis. Clin Microbiol Infect 2018;24(2):118-24.	Ne répond pas aux critères
Dersch R, Toews I, Sommer H, Rauer S, Meerpohl JJ. Methodological quality of guidelines for management of Lyme neuroborreliosis. BMC Neurol 2015;15:242.	Ne répond pas aux critères
Habegger MA. Lyme disease in Canada: An update on case definitions and treatments. Purple paper. National Collaborating Centre for Infectious Diseases; 2014. Disponible à : https://nccid.ca/publications/lyme-disease-in-canada-an-update-on-case-definitions-and-treatments/ .	Pas de recommandation propre à cet organisme
Halperin JJ, Shapiro ED, Logigian E, Belman AL, Dotevall L, Wormser GP, et al. Practice parameter: treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2007;69(1):91-102. (renouvelé en 2014)	Ne répond pas aux critères
Hu LT. Lyme Disease. Ann Intern Med 2016;164(9):ITC65-ITC80.	Pas de recommandation propre à cet organisme
Lum GD, Hood JR, Wright P. An Australian guideline on the diagnosis of overseas-acquired Lyme disease/borreliosis. Commun Dis Intell Q Rep 2015;39(4):E590-6.	Pas de recommandation propre à cet organisme
Nemeth J, Bernasconi E, Heininger U, Abbas M, Nadal D, Strahm C, et al. Update of the Swiss guidelines on post-treatment Lyme disease syndrome. Swiss Med Wkly 2016;146:w14353.	Pas de recommandations relatives aux stades localisés et disséminés
Onyett H. Lyme disease in Canada: Focus on children. Paediatr Child Health 2014;19(7):379-88.	Pas de recommandation propre à cet organisme
Pancewicz SA, Garlicki AM, Moniuszko-Malinowska A, Zajkowska J, Kondrusik M, Grygorczuk S, et al. Diagnosis and treatment of tick-borne diseases recommendations of the Polish Society of Epidemiology and Infectious Diseases. Przegl Epidemiol 2015;69(2):309-16, 421-8.	Pas de recommandations sur les analyses de laboratoire
Wright WF, Riedel DJ, Talwani R, Gilliam BL. Diagnosis and management of Lyme disease. Am Fam Physician 2012;85(11):1086-93.	Pas de recommandation propre à cet organisme

Tableau B-2 Liste des documents exclus relatifs au diagnostic de la maladie de Lyme et raisons d'exclusion

Références exclues	Raison d'exclusion
Aase A, Hajdusek O, Oines O, Quarsten H, Wilhelmsson P, Herstad TK, et al. Validate or falsify: Lessons learned from a microscopy method claimed to be useful for detecting <i>Borrelia</i> and <i>Babesia</i> organisms in human blood. <i>Infect Dis (Lond)</i> 2016;48(6):411-9.	Ne répond pas aux critères
Aberer E, Bergmann AR, Derler AM, Schmidt B. Course of <i>Borrelia burgdorferi</i> DNA shedding in urine after treatment. <i>Acta Derm Venereol</i> 2007;87(1):39-42.	Ne répond pas aux critères
Ang CW, Brandenburg AH, van Burgel ND, Bijlmer HA, Herremans T, Stelma F, et al. A Dutch nationwide evaluation of serological assays for detection of <i>Borrelia</i> antibodies in clinically well-defined patients. <i>Diagn Microbiol Infect Dis</i> 2015;83(3):222-8.	Ne répond pas aux critères
Arnez M et Ruzic-Sabljic E. <i>Borrelia burgdorferi</i> sensu lato bacteremia in Slovenian children with solitary and multiple erythema migrans. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2011;30(11):988-90.	Ne répond pas aux critères
Bachur RG, Adams CM, Monuteaux MC. Evaluating the child with acute hip pain ("irritable hip") in a Lyme endemic region. <i>J Pediatr</i> 2015;166(2):407-11.e1.	Ne répond pas aux critères
Barclay SS, Melia MT, Auwaerter PG. Misdiagnosis of late-onset Lyme arthritis by inappropriate use of <i>Borrelia burgdorferi</i> immunoblot testing with synovial fluid. <i>Clin Vaccine Immunol</i> 2012;19(11):1806-9.	Ne répond pas aux critères
Bennet R, Lindgren V, Zwegberg Wirgart B. <i>Borrelia</i> antibodies in children evaluated for Lyme neuroborreliosis. <i>Infection</i> 2008;36(5):463-6.	Ne répond pas aux critères
Bernard A, Kodjikian L, Abukhashabh A, Roure-Sobas C, Boibieux A, Denis P, et al. Diagnosis of Lyme-associated uveitis: Value of serological testing in a tertiary centre. <i>Br J Ophthalmol</i> 2018;102(3):369-72.	Ne répond pas aux critères
Bil-Lula I, Matuszek P, Pfeiffer T, Wozniak M. Lyme Borreliosis – The Utility of Improved Real-Time PCR Assay in the Detection of <i>Borrelia burgdorferi</i> Infections. <i>Adv Clin Exp Med</i> 2015;24(4):663-70.	Ne répond pas aux critères
Blanc F, Jaulhac B, Fleury M, de Seze J, de Martino SJ, Remy V, et al. Relevance of the antibody index to diagnose Lyme neuroborreliosis among seropositive patients. <i>Neurology</i> 2007;69(10):953-8.	Ne répond pas aux critères
Bradshaw GL, Thueson RK, Uriona TJ. Improved Serodiagnostic Performance for Lyme Disease by Use of Two Recombinant Proteins in Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Compared to Standardized Two-Tier Testing. <i>J Clin Microbiol</i> 2017;55(10):3046-56.	Ne répond pas aux critères
Bratton RL, Whiteside JW, Hovan MJ, Engle RL, Edwards FD. Diagnosis and treatment of Lyme disease. <i>Mayo Clin Proc</i> 2008;83(5):566-71.	Type de publication
Bremell D, Mattsson N, Edsbacke M, Blennow K, Andreasson U, Wikkelso C, et al. Cerebrospinal fluid CXCL13 in Lyme neuroborreliosis and asymptomatic HIV infection. <i>BMC Neurol</i> 2013;13:2.	Ne répond pas aux critères
Bremell D, Mattsson N, Wallin F, Henriksson J, Wall M, Blennow K, et al. Automated cerebrospinal fluid cell count—New reference ranges and evaluation of its clinical use in central nervous system infections. <i>Clin Biochem</i> 2014;47(1-2):25-30.	Ne répond pas aux critères

Références exclues	Raison d'exclusion
Briciu VT, Flonta M, Leucuta D, Carstina D, Tatulescu DF, Lupse M. A Lyme borreliosis diagnosis probability score – no relation with antibiotic treatment response. <i>Infect Dis (Lond)</i> 2017;49(5):373-9.	Ne répond pas aux critères
Brunner J, Moschovakis G, Prelog M, Walder G, Wuerzner R, Zimmerhackl LB. Lyme neuroborreliosis: Aetiology and diagnosis of facial palsy in children from Tyrol. <i>Klin Padiatr</i> 2010;222(5):302-7.	Ne répond pas aux critères
Busson L, Reynders M, Van den Wijngaert S, Dahma H, Decolvenaer M, Vasseur L, Vandenberg O. Evaluation of commercial screening tests and blot assays for the diagnosis of Lyme borreliosis. <i>Diagn Microbiol Infect Dis</i> 2012;73(3):246-51.	Ne répond pas aux critères
Cerar D, Cerar T, Ruzic-Sabljić E, Wormser GP, Strle F. Subjective symptoms after treatment of early Lyme disease. <i>Am J Med</i> 2010;123(1):79-86.	Ne répond pas aux critères
Cerar T, Ogrinc K, Lotric-Furlan S, Kobal J, Levicnik-Stežinar S, Strle F, Ruzic-Sabljić E. Diagnostic value of cytokines and chemokines in Lyme neuroborreliosis. <i>Clin Vaccine Immunol</i> 2013;20(10):1578-84.	Ne répond pas aux critères
Citera M, Freeman PR, Horowitz RI. Empirical validation of the Horowitz Multiple Systemic Infectious Disease Syndrome Questionnaire for suspected Lyme disease. <i>Int J Gen Med</i> 2017;10:249-73.	Ne répond pas aux critères
Cruz AI Jr, Aversano FJ, Seeley MA, Sankar WN, Baldwin KD. Pediatric Lyme Arthritis of the Hip: The Great Imitator? <i>J Pediatr Orthop</i> 2017;37(5):355-61.	Ne répond pas aux critères
Cruz AI Jr, Anari JB, Ramirez JM, Sankar WN, Baldwin KD. Distinguishing Pediatric Lyme Arthritis of the Hip from Transient Synovitis and Acute Bacterial Septic Arthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Cureus</i> 2018;10(1):e2112.	Type de publication
Czubasiewicz Z, Szweczyk M, Wiczowski A, Echolc B, Mazur B. Diagnostic usefulness of some test kits used in detection of <i>Borrelia burgdorferi</i> . <i>Pediatrica i Medycyna Rodzinna</i> 2017;13(1):108-18.	Ne répond pas aux critères
Deanehan JK, Nigrovic PA, Milewski MD, Tan Tanny SP, Kimia AA, Smith BG, Nigrovic LE. Synovial fluid findings in children with knee monoarthritis in lyme disease endemic areas. <i>Pediatr Emerg Care</i> 2014;30(1):16-9.	Ne répond pas aux critères
De-la-Torre A, Lopez-Castillo CA, Rueda JC, Mantilla RD, Gomez-Marin JE, Anaya JM. Clinical patterns of uveitis in two ophthalmology centres in Bogota, Colombia. <i>Clin Exp Ophthalmol</i> 2009;37(5):458-66.	Ne répond pas aux critères
Dessau RB. Diagnostic accuracy and comparison of two assays for <i>Borrelia</i> -specific IgG and IgM antibodies: Proposals for statistical evaluation methods, cut-off values and standardization. <i>J Med Microbiol</i> 2013;62(Pt 12):1835-44.	Ne répond pas aux critères
Dessau RB, Moller JK, Kolmos B, Henningsson AJ. Multiplex assay (Mikrogen recomBead) for detection of serum IgG and IgM antibodies to 13 recombinant antigens of <i>Borrelia burgdorferi</i> sensu lato in patients with neuroborreliosis: The more the better? <i>J Med Microbiol</i> 2015;64(Pt 3):224-31.	Ne répond pas aux critères
Dickeson DJ, Chen SC, Sintchenko VG. Concordance of four commercial enzyme immunoassay and three immunoblot formats for the detection of Lyme borreliosis antibodies in human serum: The two-tier approach remains. <i>Pathology</i> 2016;48(3):251-6.	Ne répond pas aux critères
Drack FD et Weissert M. Outcome of peripheral facial palsy in children – A catamnestic study. <i>Eur J Paediatr Neurol</i> 2013;17(2):185-91.	Ne répond pas aux critères
Drancourt M, Berger P, Terrada C, Bodaghi B, Conrath J, Raoult D, LeHoang P. High prevalence of fastidious bacteria in 1520 cases of	Ne répond pas aux critères

Références exclues	Raison d'exclusion
uveitis of unknown etiology. <i>Medicine</i> 2008;87(3):167-76.	
Du W, Ma X, Nyman D, Povlsen K, Akguen N, Schneider EM. Antigen biochips verify and extend the scope of antibody detection in Lyme borreliosis. <i>Diagn Microbiol Infect Dis</i> 2007;59(4):355-63.	Ne répond pas aux critères
Duda A, Kasprzykowska U, Sobieszczanska B. Non-specific arthralgia as the main manifestation of <i>Borrelia burgdorferi</i> sensu lato infection. <i>Adv Clin Exp Med</i> 2008;17(6):635-41.	Ne répond pas aux critères
Dunaj J, Moniuszko-Malinowska A, Swiecicka I, Andersson M, Czupryna P, Rutkowski K, et al. Tick-borne infections and co-infections in patients with non-specific symptoms in Poland. <i>Adv Med Sci</i> 2018;63(1):167-72.	Ne répond pas aux critères
Embers ME, Hasenkampf NR, Barnes MB, Didier ES, Philipp MT, Tardo AC. Five-Antigen Fluorescent Bead-Based Assay for Diagnosis of Lyme Disease. <i>Clin Vaccine Immunol</i> 2016;23(4):294-303.	Ne répond pas aux critères
Fallon BA, Pavlicova M, Coffino SW, Brenner C. A comparison of lyme disease serologic test results from 4 laboratories in patients with persistent symptoms after antibiotic treatment. <i>Clin Infect Dis</i> 2014;59(12):1705-10.	Ne répond pas aux critères
Fine AM, Brownstein JS, Nigrovic LE, Kimia AA, Olson KL, Thompson AD, Mandl KD. Integrating spatial epidemiology into a decision model for evaluation of facial palsy in children. <i>Arch Pediatr Adolesc Med</i> 2011;165(1):61-7.	Ne répond pas aux critères
Garro AC, Rutman MS, Simonsen K, Jaeger JL, Chapin K, Lockhart G. Prevalence of Lyme meningitis in children with aseptic meningitis in a Lyme disease-endemic region. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2011;30(11):990-2.	Ne répond pas aux critères
Gaudin RA, Jowett N, Banks CA, Knox CJ, Hadlock TA. Bilateral Facial Paralysis: A 13-Year Experience. <i>Plast Reconstr Surg</i> 2016;138(4):879-87.	Ne répond pas aux critères
Glottbecker MP, Kocher MS, Sundel RP, Shore BJ, Spencer SA, Kasser JR. Primary lyme arthritis of the pediatric hip. <i>J Pediatr Orthop</i> 2011;31(7):787-90.	Ne répond pas aux critères
Grabe HJ, Spitzer C, Ludemann J, Guertler L, Kramer A, John U, et al. No association of seropositivity for anti-Borrelia IgG antibody with mental and physical complaints. <i>Nord J Psychiatry</i> 2008;62(5):386-91.	Ne répond pas aux critères
Guellec D, Narbonne V, Cornec D, Marhadour T, Varache S, Dougados M, et al. Diagnostic impact of routine Lyme serology in recent-onset arthritis: Results from the ESPOIR cohort. <i>RMD Open</i> 2016;2(1):e000120.	Ne répond pas aux critères
Hagemann G et Aroyo IM. Bilateral facial palsy in neuroborreliosis. <i>Arch Neurol</i> 2009;66(4):534-5.	Ne répond pas aux critères
Hansmann Y, Leyer C, Lefebvre N, Revest M, Rabaud C, Alfandari S, et al. Feedback on difficulties raised by the interpretation of serological tests for the diagnosis of Lyme disease. <i>Med Mal Infect</i> 2014;44(5):199-205.	Ne répond pas aux critères
Heinz C, Schoonbrood S, Heiligenhaus A. Intermediate uveitis in children and young adults: Differences in clinical course, associations and visual outcome. <i>Br J Ophthalmol</i> 2014;98(8):1107-11.	Ne répond pas aux critères
Henkel K, Lange P, Eiffert H, Nau R, Spreer A. Infections in the differential diagnosis of Bell's palsy: A plea for performing CSF analysis. <i>Infection</i> 2017;45(2):147-55.	Ne répond pas aux critères
Henningsson AJ, Christiansson M, Tjernberg I, Lofgren S, Matussek A. Laboratory diagnosis of Lyme neuroborreliosis: A comparison of three CSF anti-Borrelia antibody assays. <i>Eur J Clin Microbiol Infect Dis</i> 2014;33(5):797-803.	Ne répond pas aux critères

Références exclues	Raison d'exclusion
Heyworth BE, Shore BJ, Donohue KS, Miller PE, Kocher MS, Glotzbecker MP. Management of pediatric patients with synovial fluid white blood-cell counts of 25,000 to 75,000 cells/mm ³ after aspiration of the hip. <i>J Bone Joint Surg Am</i> 2015;97(5):389-95.	Ne répond pas aux critères
Hohman MH et Hadlock TA. Etiology, diagnosis, and management of facial palsy: 2000 patients at a facial nerve center. <i>Laryngoscope</i> 2014;124(7):E283-93.	Ne répond pas aux critères
Hsieh YF, Liu HW, Hsu TC, Wei JC, Shih CM, Krause PJ, Tsay GJ. Serum reactivity against <i>Borrelia burgdorferi</i> OspA in patients with rheumatoid arthritis. <i>Clin Vaccine Immunol</i> 2007;14(11):1437-41.	Ne répond pas aux critères
Jaaskelainen AJ, Viitala SM, Kurkela S, Hepojoki S, Sillanpaa H, Kallio-Kokko H, et al. Performance of a multiplexed serological microarray for the detection of antibodies against central nervous system pathogens. <i>J Microbiol Methods</i> 2014;100:27-31.	Ne répond pas aux critères
Jenke AC, Stoek LM, Zilbauer M, Wirth S, Borusiak P. Facial palsy: etiology, outcome and management in children. <i>Eur J Paediatr Neurol</i> 2011;15(3):209-13.	Ne répond pas aux critères
Kanerva M, Nissinen J, Moilanen K, Maki M, Lahdenne P, Pitkaranta A. Microbiologic findings in acute facial palsy in children. <i>Otol Neurotol</i> 2013;34(7):e82-7.	Ne répond pas aux critères
Kazi H, de Groot-Mijnes JDF, Ten Dam-van Loon NH, Ossewaarde-van Norel J, Oosterheert JJ, de Boer JH. No Value for Routine Serologic Screening for <i>Borrelia burgdorferi</i> in Patients With Uveitis in the Netherlands. <i>Am J Ophthalmol</i> 2016;166:189-93.	Ne répond pas aux critères
Kindler W, Wolf H, Thier K, Oberndorfer S. Peripheral facial palsy as an initial symptom of Lyme neuroborreliosis in an Austrian endemic area. <i>Wien Klin Wochenschr</i> 2016;128(21-22):837-40.	Ne répond pas aux critères
Krbkova L, Bednarova J, Cermakova Z. Improvement of diagnostic approach to Lyme neuroborreliosis in children by using recombinant antigens in detection of intrathecally produced IgM/IgG. <i>Epidemiol Mikrobiol Immunol</i> 2016;65(2):112-7.	Ne répond pas aux critères
Lanska DJ. Relevance of the antibody index to diagnose lyme neuroborreliosis among seropositive patients. <i>Neurology</i> 2008;71(2):150; author reply 151.	Type de publication
Lantos PM, Branda JA, Boggan JC, Chudgar SM, Wilson EA, Ruffin F, et al. Poor Positive Predictive Value of Lyme Disease Serologic Testing in an Area of Low Disease Incidence. <i>Clin Infect Dis</i> 2015;61(9):1374-80.	Ne répond pas aux critères
Lencakova D, Fingerle V, Stefancikova A, Schulte-Spechtel U, Petko B, Schreter I, Wilske B. Evaluation of recombinant line immunoblot for detection of Lyme disease in Slovakia: Comparison with two other immunoassays. <i>Vector Borne Zoonotic Dis</i> 2008;8(3):381-90.	Ne répond pas aux critères
Ljostad U et Mygland A. CSF B – lymphocyte chemoattractant (CXCL13) in the early diagnosis of acute Lyme neuroborreliosis. <i>J Neurol</i> 2008;255(5):732-7.	Ne répond pas aux critères
Ljostad U et Mygland A. Relevance of the antibody index to diagnose lyme neuroborreliosis among seropositive patients. <i>Neurology</i> 2008;71(2):151; author reply 152.	Type de publication
Lipsett SC, Branda JA, McAdam AJ, Vernacchio L, Gordon CD, Gordon CR, Nigrovic LE. Evaluation of the C6 Lyme Enzyme Immunoassay for the Diagnosis of Lyme Disease in Children and Adolescents. <i>Clin Infect Dis</i> 2016;63(7):922-8.	Ne répond pas aux critères
Lipsett SC, Pollock NR, Branda JA, Gordon CD, Gordon CR, Lantos PM, Nigrovic LE. The Positive Predictive Value of Lyme Elisa for the	Ne répond pas aux critères

Références exclues	Raison d'exclusion
Diagnosis of Lyme Disease in Children. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2015;34(11):1260-2.	
Liu TS et Crow RW. Bilateral idiopathic optic neuritis in pregnancy. <i>Semin Ophthalmol</i> 2013;28(1):46-9.	Ne répond pas aux critères
Mackensen F, Zimmermann S, Alle W, Max R, Jakob E, Becker MD, Thiemeyer D. Difficulties of interpreting Borrelia serology in patients with uveitis. <i>Ocul Immunol Inflamm</i> 2011;19(4):227-31.	Ne répond pas aux critères
Madsen KB, Wallmenius K, Fridman A, Pahlson C, Nilsson K. Seroprevalence against Rickettsia and Borrelia Species in Patients with Uveitis: A Prospective Survey. <i>J Ophthalmol</i> 2017;2017:9247465.	Ne répond pas aux critères
Markowicz M, Kivaranovic D, Stanek G. Testing patients with non-specific symptoms for antibodies against Borrelia burgdorferi sensu lato does not provide useful clinical information about their aetiology. <i>Clin Microbiol Infect</i> 2015;21(12):1098-103.	Ne répond pas aux critères
Martinot M, Greigert V, Souply L, Rosolen B, De Briel D, Mohseni Zadeh M, Kaiser JD. Cerebrospinal fluid monocytes in bacterial meningitis, viral meningitis, and neuroborreliosis. <i>Med Mal Infect</i> 2018;	Ne répond pas aux critères
Mavin S, Watson EJ, Evans R. Laboratory diagnosis of Lyme borreliosis in Scottish patients: A novel approach. <i>Br J Biomed Sci</i> 2014;71(2):51-4.	Ne répond pas aux critères
Milewski MD, Cruz AI Jr, Miller CP, Peterson AT, Smith BG. Lyme arthritis in children presenting with joint effusions. <i>J Bone Joint Surg Am</i> 2011;93(3):252-60.	Ne répond pas aux critères
Molins CR, Ashton LV, Wormser GP, Hess AM, Delorey MJ, Mahapatra S, et al. Development of a metabolic biosignature for detection of early Lyme disease. <i>Clin Infect Dis</i> 2015;60(12):1767-75.	Ne répond pas aux critères
Moniuszko A, Czupryna P, Pancewicz S, Rutkowski K, Zajkowska O, Swierzbinska R, et al. Evaluation of CXCL8, CXCL10, CXCL11, CXCL12 and CXCL13 in serum and cerebrospinal fluid of patients with neuroborreliosis. <i>Immunol Lett</i> 2014;157(1-2):45-50.	Ne répond pas aux critères
Moniuszko A, Popko J, Guszczyn T, Walinski T, Zukiewicz-Sobczak W, Pancewicz S. Lyme disease with effusion either in hip or knee in children from Podlaskie region treated in clinic in 2004-2010. <i>Przegl Epidemiol</i> 2014;68(3):425-8, 535-7.	Ne répond pas aux critères
Nayak S, Sridhara A, Melo R, Richer L, Chee NH, Kim J, et al. Microfluidics-based point-of-care test for serodiagnosis of Lyme disease. <i>Sci Rep</i> 2016;6:35069.	Ne répond pas aux critères
Nicolson GL, Nicolson NL, Haier J. Chronic fatigue syndrome patients subsequently diagnosed with lyme disease borrelia burgdorferi: Evidence for mycoplasma species coinfections. <i>J Chronic Fatigue Syndr</i> 2008;14(4):5-17.	Ne répond pas aux critères
Nieto NC et Foley JE. Meta-analysis of coinfection and coexposure with Borrelia burgdorferi and Anaplasma phagocytophilum in humans, domestic animals, wildlife, and Ixodes ricinus-complex ticks. <i>Vector Borne Zoonotic Dis</i> 2009;9(1):93-102.	Type de publication
Nigrovic LE, Thompson AD, Fine AM, Kimia A. Clinical predictors of Lyme disease among children with a peripheral facial palsy at an emergency department in a Lyme disease-endemic area. <i>Pediatrics</i> 2008;122(5):e1080-5.	Ne répond pas aux critères
Ozkale Y, Erol I, Saygi S, Yilmaz I. Overview of pediatric peripheral facial nerve paralysis: Analysis of 40 patients. <i>J Child Neurol</i> 2015;30(2):193-9.	Ne répond pas aux critères
Patrick DM, Miller RR, Gardy JL, Parker SM, Morshed MG, Steiner TS, et al. Lyme Disease Diagnosed by Alternative Methods: A Phenotype	Ne répond pas aux critères

Références exclues	Raison d'exclusion
Similar to That of Chronic Fatigue Syndrome. Clin Infect Dis 2015;61(7):1084-91.	
Paydar-Darian N, Kimia AA, Lantos PM, Fine AM, Gordon CD, Gordon CR, et al. Diagnostic Lumbar Puncture Among Children With Facial Palsy in a Lyme Disease Endemic Area. J Pediatric Infect Dis Soc 2017;6(2):205-8.	Ne répond pas aux critères
Picha D, Moravcova L, Vanousova D, Hercogova J, Blechova Z. DNA persistence after treatment of Lyme borreliosis. Folia Microbiol (Praha) 2014;59(2):115-25.	Ne répond pas aux critères
Pomelova VG, Korenberg EI, Kuznetsova TI, Bychenkova TA, Bekman NI, Osin NS. C6 Peptide-Based Multiplex Phosphorescence Analysis (PHOSPHAN) for Serologic Confirmation of Lyme Borreliosis. PLoS One 2015;10(7):e0130048.	Ne répond pas aux critères
Reiber H, Ressel CB, Spreer A. Diagnosis of neuroborreliosis – Improved knowledge base for qualified antibody analysis and cerebrospinal fluid data pattern related interpretations. Neurol Psychiatry Brain Res 2013;19(4):159-69.	Ne répond pas aux critères
Roaldsnes E, Eikeland R, Berild D. Lyme neuroborreliosis in cases of non-specific neurological symptoms. Tidsskr Nor Laegeforen 2017;137(2):101-4.	Ne répond pas aux critères
Roux F, Boyer E, Jaulhac B, Dernis E, Closs-Prophette F, Puechal X. Lyme meningoradiculitis: Prospective evaluation of biological diagnosis methods. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007;26(10):685-93.	Ne répond pas aux critères
Sanchez E, Vannier E, Wormser GP, Hu LT. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Lyme Disease, Human Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis: A Review. JAMA 2016;315(16):1767-77.	Type de publication
Sapi E, Pabbati N, Datar A, Davies EM, Rattelle A, Kuo BA. Improved culture conditions for the growth and detection of Borrelia from human serum. Int J Med Sci 2013;10(4):362-76.	Ne répond pas aux critères
Schenk J, Doebeis C, Kusters U, von Baehr V. Evaluation of a New Multiparametric Microspot Array for Serodiagnosis of Lyme Borreliosis. Clin Lab 2015;61(11):1715-25.	Ne répond pas aux critères
Sekelj A et Danic D. Acoustic Reflex and House-Brackmann Rating Scale as Prognostic Indicators of Peripheral Facial Palsy in Neuroborreliosis. Acta Clin Croat 2017;56(3):425-36.	Ne répond pas aux critères
Seriburi V, Ndukwe N, Chang Z, Cox ME, Wormser GP. High frequency of false positive IgM immunoblots for Borrelia burgdorferi in clinical practice. Clin Microbiol Infect 2012;18(12):1236-40.	Type de publication
Skogman BH, Sjowall J, Lindgren PE. The NeBoP score - a clinical prediction test for evaluation of children with Lyme Neuroborreliosis in Europe. BMC Pediatr 2015;15:214.	Ne répond pas aux critères
Skogman BH, Lager M, Henningsson AJ, Tjernberg I. The recomBead Borrelia antibody index, CXCL13 and total IgM index for laboratory diagnosis of Lyme neuroborreliosis in children. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2017;36(11):2221-9.	Ne répond pas aux critères
Smit PW, Kurkela S, Kuusi M, Vapalahti O. Evaluation of two commercially available rapid diagnostic tests for Lyme borreliosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2015;34(1):109-13.	Ne répond pas aux critères
Stanek G, Lusa L, Ogrinc K, Markowicz M, Strle F. Intrathecally produced IgG and IgM antibodies to recombinant VlsE, VlsE peptide, recombinant OspC and whole cell extracts in the diagnosis of Lyme neuroborreliosis. Med Microbiol Immunol 2014;203(2):125-32.	Ne répond pas aux critères
Steere AC, McHugh G, Damle N, Sikand VK. Prospective study of serologic tests for lyme disease. Clin Infect Dis 2008;47(2):188-95.	Ne répond pas aux critères

Références exclues	Raison d'exclusion
Supanc V, Stojic I, Vargek-Solter V, Breitenfeld T, Roje-Bedekovic M, Demarin V. Acute polyradiculoneuritis syndrome: clinical observations and differential diagnosis. <i>Acta Clin Croat</i> 2012;51(2):195-9.	Ne répond pas aux critères
Thompson A, Mannix R, Bachur R. Acute pediatric monoarticular arthritis: distinguishing lyme arthritis from other etiologies. <i>Pediatrics</i> 2009;123(3):959-65.	Ne répond pas aux critères
Tibbles CD et Edlow JA. Does this patient have erythema migrans? <i>JAMA</i> 2007;297(23):2617-27.	Type de publication
Tveitnes D, Oymar K, Natas O. Acute facial nerve palsy in children: How often is it lyme borreliosis? <i>Scand J Infect Dis</i> 2007;39(5):425-31.	Ne répond pas aux critères
Van Gorkom T, Kremer K, Voet W, Notermans DW, Vlamincx BJM, Sankatsing SUC, Thijsen SFT. Disagreement between the results from three commercial tests for the detection of <i>Borrelia</i> -specific serum antibodies in the Netherlands associated with antibiotic treatment for Lyme borreliosis: A retrospective study. <i>Eur J Clin Microbiol Infect Dis</i> 2017;36(11):2137-46.	Ne répond pas aux critères
Van Gorkom T, Sankatsing SUC, Voet W, Ismail DM, Muilwijk RH, Salomons M, et al. An Enzyme-Linked Immunosorbent Spot Assay Measuring <i>Borrelia burgdorferi</i> B31-Specific Interferon Gamma-Secreting T Cells Cannot Discriminate Active Lyme Neuroborreliosis from Past Lyme Borreliosis: A Prospective Study in the Netherlands. <i>J Clin Microbiol</i> 2018;56(4):e01695-17.	Ne répond pas aux critères
Vrethem M, Widhe M, Ernerudh J, Garpmo U, Forsberg P. Clinical, diagnostic and immunological characteristics of patients with possible neuroborreliosis without intrathecal Ig-synthesis against <i>Borrelia</i> antigen in the cerebrospinal fluid. <i>Neurol Int</i> 2011;3(1):e2.	Ne répond pas aux critères
Waespe N, Steffen I, Heininger U. Etiology of aseptic meningitis, peripheral facial nerve palsy, and a combination of both in children. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2010;29(5):453-6.	Ne répond pas aux critères
Weiner ZP, Crew RM, Brandt KS, Ullmann AJ, Schriefer ME, Molins CR, Gilmore RD. Evaluation of Selected <i>Borrelia burgdorferi</i> lp54 Plasmid-Encoded Gene Products Expressed during Mammalian Infection as Antigens To Improve Serodiagnostic Testing for Early Lyme Disease. <i>Clin Vaccine Immunol</i> 2015;22(11):1176-86.	Ne répond pas aux critères
Wiberg K, Birnbaum A, Gradon J. Causes and presentation of meningitis in a Baltimore community hospital 1997-2006. <i>South Med J</i> 2008;101(10):1012-6.	Ne répond pas aux critères
Wormser GP, Molins CR, Levin A, Lipsett SC, Nigrovic LE, Schriefer ME, Branda JA. Evaluation of a sequential enzyme immunoassay testing algorithm for Lyme disease demonstrates lack of test independence but high diagnostic specificity. <i>Diagn Microbiol Infect Dis</i> 2018;91(3):217-9	Ne répond pas aux critères
Wutte N, Archelos J, Crowe BA, Zenz W, Daghofer E, Fazekas F, Aberer E. Laboratory diagnosis of Lyme neuroborreliosis is influenced by the test used: Comparison of two ELISAs, immunoblot and CXCL13 testing. <i>J Neurol Sci</i> 2014;347(1-2):96-103.	Ne répond pas aux critères
Zwerink M, Zomer TP, van Kooten B, Blaauw G, van Bemmelen T, van Hees BC, et al. Predictive value of <i>Borrelia burgdorferi</i> IgG antibody levels in patients referred to a tertiary Lyme centre. <i>Ticks Tick Borne Dis</i> 2018;9(3):594-7.	Ne répond pas aux critères

ANNEXE C

Critères d'appréciation de la preuve scientifique

L'appréciation du niveau de preuve scientifique des énoncés répondant aux questions d'évaluation repose sur l'examen de l'ensemble des données scientifiques disponibles par paramètre d'intérêt évalué selon quatre critères. Pour les énoncés en lien avec la valeur diagnostique des analyses de laboratoire, les critères sont les limites méthodologiques et scientifiques des études, la cohérence/fiabilité, la précision et la généralisabilité.

1. Qualité méthodologique des études

Le critère de la qualité méthodologique des études juge du niveau selon lequel les données des études incluses dans la synthèse de la littérature pour établir les données de l'effet d'une intervention sur un résultat d'intérêt sont exemptes de biais associés au plan (devis) et à la conduite de ces études. L'appréciation de ce critère s'effectue en considérant les dimensions suivantes :

- La **quantité d'études** incluses dans la revue systématique de la littérature pour chaque question d'évaluation. Si la revue systématique est basée sur la revue des études de synthèses (revue systématique avec ou sans méta-analyse), le nombre d'études primaires incluses dans ces synthèses sera considéré.
- Le **plan d'étude optimal** pour répondre à la question d'évaluation associée au résultat d'intérêt. Selon l'objet de la prise de décision au niveau de la gouverne ou au niveau clinique, une question clinique ou décisionnelle peut être répondue en analysant des résultats issus de différentes sortes de plan d'études ; il peut s'agir d'études quantitatives comparatives ou non comparatives, des études qualitatives ou des études mixtes. Pour la détermination du plan d'étude optimal, voir le tableau C-1.
- Les **risques de biais** incluant l'évaluation de la **qualité méthodologique des études**. Ce critère permet de juger de l'adéquation 1) du processus adopté pour mener les études selon le plan envisagé et des mesures prises par éliminer les biais potentiels ; et 2) des méthodes de mesure des résultats d'intérêt. Pour les études diagnostiques, l'évaluation du risque de biais a été faite avec l'outil révisé pour l'évaluation de la qualité des études diagnostiques QUADAS-2 qui tient compte des quatre domaines suivants: sélection des patients, test étudié, test de référence et flux et chronologie :
 - risque faible : la majorité des études n'ont pas de risque de biais;
 - risque modéré : la majorité des études ont un risque de biais dans un des quatre domaines;
 - risque élevé : la majorité des études ont un risque de biais dans deux des quatre domaines;
 - risque très élevé : la majorité des études ont un risque de biais dans trois ou quatre des domaines.

Ce critère évalue le degré de similarité de la direction de l'effet ou le degré de similarité de la grandeur de l'effet en se basant sur les résultats des études incluses dans la synthèse des données scientifiques. L'appréciation de ces similarités doit tenir compte de la comparabilité des populations, des méthodes et des instruments de mesure dans les études retenues. Ce critère est non applicable lorsque la preuve se limite aux résultats d'une seule étude.

2. Cohérence/fiabilité

Ce critère évalue le degré de similarité de la direction de l'effet ou le degré de similarité de la grandeur de l'effet en se basant sur les résultats des études incluses dans la synthèse des données scientifiques. L'appréciation de ces similarités doit tenir compte de la comparabilité des populations, des méthodes et des instruments de mesure dans les études retenues. Ce critère est non applicable lorsque la preuve se limite aux résultats d'une seule étude.

Pour les études diagnostiques, la cohérence est habituellement déterminée en inspectant les valeurs de sensibilité et de spécificité en utilisant les points estimés et les intervalles de confiance à 95 % de chacune des études (un graphique en forêt [de l'anglais forest plot] peut être fait). Les valeurs avoisinant 50 % (diagnostic basé sur la chance uniquement) doivent être regardées attentivement ainsi que les valeurs avoisinant le seuil acceptable préalablement défini par le comité. Pour le contexte de la maladie de Lyme aucune valeur seuil n'a été définie compte tenu du manque général de précision des tests et de la nature dichotomique des symptômes et signes.

3. La précision

Le jugement de précision est basé sur l'inspection visuelle de la région de confiance (ou l'étendue des données) entourant les valeurs de sensibilité et de spécificité. La règle de précision utilisée dans ce document est inspirée de la règle générale du NICE :

- une variation de l'intervalle de confiance de 0 à 10 % correspond à une précision élevée;
- une variation de l'intervalle de confiance de 10 à 20 % correspond à une précision modérée;
- une variation de l'intervalle de confiance de 20 à 40 % correspond à une précision faible;
- une variation de l'intervalle de confiance supérieure à 40 % correspond à une précision très faible.

4. La généralisabilité

Le critère de généralisabilité ou de transférabilité évalue dans quelle mesure les participants aux études et le contexte de réalisation de ces études correspondent à ceux ciblés dans le contexte d'implantation des recommandations à formuler.

Pour les études diagnostiques, l'évaluation du risque de problème d'applicabilité a été faite avec l'outil révisé pour l'évaluation de la qualité des études diagnostiques

QUADAS-2 qui tient compte des trois domaines suivants: sélection des patients, test étudié et test de référence :

- risque faible : la majorité des études n'ont pas de risque de problème d'applicabilité;
- risque modéré : la majorité des études ont un risque de problème d'applicabilité dans un des trois domaines;
- risque élevé : la majorité des études ont un risque de problème d'applicabilité dans deux des trois domaines;
- risque très élevé : la majorité des études ont un risque de problème d'applicabilité dans les trois domaines.

Chaque critère a été évalué à l'aide du formulaire de l'appréciation de la qualité des données scientifiques (tableau C-2).

Tableau C-1 Plan d'étude le plus optimal pour les études relatives à la valeur diagnostique

Dimensions d'évaluation	Plan d'étude optimal		
	Approprié	Suffisamment approprié	Peu approprié
Diagnostic (validité diagnostique)	Revue systématique des études portant sur la validité diagnostique : avec une comparaison indépendante, en insu, avec un examen de référence standard fiable, parmi des personnes consécutives ayant un tableau clinique défini.	Une étude portant sur la validité diagnostique avec : une comparaison indépendante, en insu, avec un examen de référence standard fiable, parmi des personnes non consécutives ayant un tableau clinique défini.	Étude cas-témoins portant sur la validité diagnostique d'un test.
	Étude portant sur la validité diagnostique avec les mêmes caractéristiques que précédemment	Une comparaison avec un examen de référence standard qui ne remplit pas les critères requis pour le type d'études appropriées.	Étude du rendement diagnostique (sans examen de référence)

Tableau C-2 Appréciation de la qualité des données scientifiques pour les études relatives à la valeur diagnostique

Critères d'appréciation	Échelles d'appréciation
Qualité méthodologique des études - La quantité d'études incluses dans la synthèse de données. - Le plan d'étude optimal pour répondre à la question d'évaluation. - Le risque de biais/respect des critères méthodologiques. - La précision (taille de l'échantillon optimale et puissance statistique)	Qualité élevée ✓ Au moins une étude ou une synthèse d'études dont les plans sont appropriés pour répondre à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais. OU ✓ Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont suffisamment appropriés pour répondre à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais. Qualité modérée ✓ Une ou deux études dont les plans sont suffisamment appropriés pour répondre à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais. ✓ Une synthèse d'études dont les plans sont peu appropriés pour la question d'évaluation ou clinique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais. Qualité faible ✓ Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de moyenne qualité méthodologique avec un risque modéré de biais. ✓ Une ou deux études dont les plans sont peu appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un risque modéré de biais. Qualité très faible ✓ Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de faible qualité méthodologique avec un risque majeur de biais. ✓ Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont suffisamment appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de faible qualité méthodologique avec un risque majeur de biais. ✓ Au moins une étude ou synthèse d'études dont les plans sont peu appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de faible qualité méthodologique avec un risque majeur de biais.
Cohérence / fiabilité (dependability) - La cohérence dans l'effet de l'intervention, en considérant la comparabilité des populations, des méthodes et des outils de mesure. - La complémentarité et la diversité des méthodes et des mesures.	Cohérence très élevée ✓ Toutes les études sont cohérentes. Cohérence élevée ✓ La plupart des études sont cohérentes et l'incohérence peut être expliquée. Cohérence modérée ✓ L'incohérence reflète une véritable incertitude autour de la question clinique. Cohérence faible ✓ Les études sont incohérentes. Non applicable (1 seule étude)
Précision Inspection de la région de confiance entourant les valeurs de sensibilité et de spécificité	Précision élevée ✓ Variation de l'intervalle de confiance de 0 à 10 %. Précision modérée ✓ Variation de l'intervalle de confiance de 10 à 20 %. Précision faible ✓ Variation de l'intervalle de confiance de 20 à 40 %. Précision très faible ✓ Variation de l'intervalle de confiance supérieure à 40 %.

Critères d'appréciation	Échelles d'appréciation
La généralisabilité / transférabilité • La similarité entre les populations et les contextes à l'étude et ceux ciblés. • La possibilité d'adaptation de l'intervention.	Généralisabilité/transférabilité très élevée ✓ La population étudiée est la même que la population ciblée. Par conséquent, les résultats rapportés dans la littérature sont généralisables à la population cible. Généralisabilité/transférabilité élevée ✓ La population étudiée est similaire à la population ciblée. Par conséquent, les résultats rapportés dans la littérature sont généralisables à la population cible avec quelques mises en garde. Généralisabilité/transférabilité modérée ✓ La population étudiée diffère de la population ciblée. Par conséquent, les résultats rapportés dans la littérature ne sont pas directement généralisables à la population cible, mais pourraient être appliqués de façon judicieuse à la population ciblée. Généralisabilité/transférabilité faible ✓ La population étudiée diffère de la population ciblée. Par conséquent, les résultats rapportés dans la littérature ne sont pas directement généralisables à la population cible et il est difficile de juger s'il est judicieux de les appliquer à la population ciblée.

ANNEXE D

Traitement des commentaires des lecteurs externes

Trois lecteurs externes ont révisé l'état des connaissances. Le guide ci-dessous leur a été fourni afin de les aider dans leur évaluation. Leurs commentaires ainsi que les réponses de l'équipe de projet sont présentés au tableau D-1.

Dossier :

Lecteur :

Ce guide vise à vous assister dans votre travail de révision du document en présentant les différents éléments à examiner. Nous vous demandons d'y inscrire directement vos commentaires.

Merci de votre collaboration.

1. CONTENU GÉNÉRAL

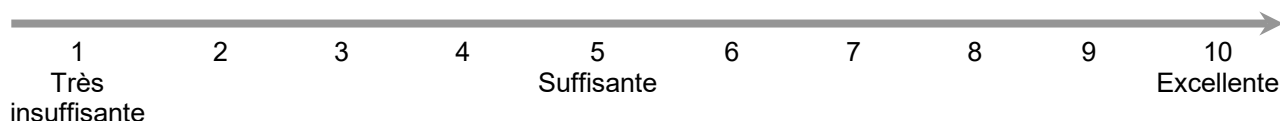
1. Le rapport est-il facile à lire ? Les informations sont-elles bien présentées ?
2. Le résumé est-il accessible pour un lecteur non spécialiste ?
3. La méthodologie est-elle robuste ?
4. Les éléments de réflexion sont-ils tous présents?
5. L'analyse des données est-elle concise et pertinente?
6. Les résultats de l'évaluation sont-ils clairement présentés?
7. Les conclusions sont-elles claires, en lien avec l'analyse qui précède?
8. Les recommandations sont-elles applicables dans le contexte actuel québécois?
9. Les références sont-elles complètes et d'actualité?

3. CONTENU SPÉCIFIQUE

Vous êtes invité à commenter plus en détail les sections pour lesquelles vous avez une expertise particulière.

4. QUALITÉ SCIENTIFIQUE

De façon globale, sur une échelle de 1 à 10, comment qualifieriez-vous la qualité scientifique de ce rapport?



___ / 10

5. TRANSFERT DE CONNAISSANCES

Vos réponses serviront à développer notre stratégie de transfert des connaissances suite à la publication de ce document.

Quels groupes **spécifiques**, parmi les cliniciens, professionnels de la santé, décideurs, ou la population en général, pourraient bénéficier des informations contenues dans cet avis?

Tableau D-1 Traitement des commentaires des lecteurs externes relativement à l'état des connaissances sur la valeur diagnostique des analyses de laboratoire

COMMENTAIRES DU LECTEUR EXTERNE	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
D^r Alex Carignan, microbiologiste-infectiologue, CIUSSS de l'Estrie - CHUS	
Commentaires généraux	
AC : <i>La structure similaire qui se répète tout au long du document pour les différentes modalités facilite l'intégration des données.</i>	Commentaire éditorial.
AC : <i>Il demeure parfois difficile de juger des données de sensibilité de chacun des tests puisque les étalons-d'or qui étaient utilisés dans chacune des études n'étaient pas présentés. L'importante variabilité qui peut être observée pourrait être expliquée par des différences entre ces étalons d'or. Il pourrait être intéressant de présenter un annexe dans lequel ces étalons d'or sont présentés, pour chacune des études primaires retenues.</i>	Les tests de référence (étalons-or) ont été extraits pour chacune des études et sont disponibles aux annexes G à L de ce document. Ils ont aussi été ajoutés dans le texte du document dans les sous-sections relatives aux études primaires de la section 3. Le texte d'introduction de la section 3 a été ajusté de façon à bien faire ressortir que le diagnostic clinique était le test de référence pour l'inclusion des études et que selon les différents contextes de la maladie des analyses additionnelles étaient permises. « Le test de référence (étalon-or) utilisé dans les études retenues était le diagnostic clinique, toutefois selon les différents contextes de la maladie étudiés, des analyses additionnelles étaient parfois effectuées. » Un paragraphe a été ajouté dans la discussion pour préciser l'enjeu de l'absence d'un test de référence fiable. « L'absence d'un test de référence fiable pose un problème dans l'évaluation de la valeur diagnostique des analyses de laboratoire. Bien que la culture bactérienne soit considérée comme le test de référence pour contribuer au diagnostic de la maladie de Lyme, elle est peu utilisée compte tenu de ses limites méthodologiques. Il en résulte l'utilisation d'une diversité de tests de référence dans la littérature (p. ex. diagnostic clinique, PCR, diagnostic clinique combiné à la sérologie à deux volets), ce qui complique l'appréciation de la valeur diagnostique des analyses de laboratoire. La revue systématique effectuée n'avait pas pour objectif de déterminer la manière dont la sensibilité d'une analyse donnée peut être affectée par l'utilisation de différents tests de référence. Pour assurer une plus grande homogénéité des études, le test de référence privilégié dans cet état des connaissances est le diagnostic clinique. Toutefois, selon les différents contextes de la maladie étudiés, des tests additionnels étaient parfois effectués. En outre, la définition même du diagnostic clinique

COMMENTAIRES DU LECTEUR EXTERNE	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
	variait selon les études. L'absence d'un test de référence unique et identique d'une étude à une autre pourrait expliquer une partie de la variation des données de sensibilité et de spécificité observée. Toutefois, rappelons que les populations incluses dans les études retenues étaient plutôt homogènes, parce que ces études portaient sur la maladie de Lyme aux stades localisé et disséminés et non sur un syndrome atypique associé à la forme dite chronique de la maladie et dont la population est très hétérogène. »
Valeur diagnostique des analyses de laboratoire	
Section 4.3 L'ELISA est un dosage immunoenzymatique qui permet de détecter la présence d'anticorps contre des antigènes des bactéries du complexe <i>B. burgdorferi</i> s.l. Il existe deux types d'ELISA, ceux dont l'antigène utilisé dans la capture des anticorps du patient est un lysat de cellules bactériennes entières (ELISA LCE) et ceux dont l'antigène est un peptide synthétique ou une protéine recombinante purifiée. Dans ce dernier groupe, la protéine membranaire bactérienne VlsE est l'antigène principalement utilisé dans les études (ELISA VlsE). L'ELISA effectué au Québec fait partie de ce deuxième groupe. <i>AC : Serait-il possible de présenter des données qui différencient les tests ELISA IgM des tests IgG. La spécificité des tests IgM est généralement moindre en raison du caractère même des immunoglobulines de type M.</i> <i>Par ailleurs, est-ce que certaines études ont vérifié si l'ajout d'un sérum en phase de convalescence ajoutait à la sensibilité du test? C'est une pratique courante pour l'utilisation des tests de sérologie, il pourrait être intéressant de revoir les données spécifiquement dans le contexte de la ML.</i>	La comparaison de la valeur diagnostique des IgG et des IgM ne faisait pas partie des orientations prises dans le présent projet. De plus, très peu d'étude faisaient la distinction entre les deux types d'immunoglobulines. Une phrase a été ajoutée à ce sujet à la section 3.3.3. « Les données sur les Ig totales ont été extraites, parce que c'est ainsi que les résultats sont présentés dans la majorité des études primaires et parce que l'objectif de la revue systématique n'était pas de comparer la valeur diagnostique des IgM et celle des IgG. » Le sérum en phase de convalescence ne faisait pas partie des analyses à évaluer dans le présent projet.
Section 4.3.3 Résultats issus des études primaires <i>AC : Il serait intéressant de développer davantage sur la façon dont était établi l'étalon d'or et auquel l'ELISA était comparé. Cet élément permettrait de mieux interpréter la valeur des études et méta-analyses citées (ex : étalon d'or clinique, composite de plusieurs tests, etc)</i>	Voir la réponse dans les commentaires généraux.

COMMENTAIRES DU LECTEUR EXTERNE	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
Section 4.5 L'immunobuvardage permet de détecter la présence d'anticorps contre des antigènes des bactéries du complexe B. burgdorferi s.l. Le choix des antigènes utilisés diffère selon les génoespèces c'est pourquoi des troussees différentes sont utilisées selon le continent possible où la maladie aurait été contractée. Les critères de positivité sont aussi différents selon que la maladie de Lyme a été contractée en Amérique du Nord¹ ou en Europe². Actuellement, l'immunobuvardage est effectué au LNM. AC : Ici aussi, il est difficile de comparer les tests WB IgM et IgG. La spécificité accrue des IgG devrait aussi ressortir...	La comparaison de la valeur diagnostique des IgG et des IgM ne faisait pas partie des orientations prises dans le présent projet. De plus, très peu d'étude faisaient la distinction entre les deux types d'immunoglobulines. Une phrase a été reformulée à ce sujet à la section 3.5.3. « Les données ont été extraites conformément à l'arbre décisionnel des CDC³, parce que l'objectif de la revue systématique n'était pas de comparer la valeur diagnostique des IgM et des IgG. Ainsi, les résultats d'IgG et d'IgM ont été pris en considération chez les patients qui présentaient des symptômes et des signes depuis 30 jours ou moins, alors que seuls les résultats d'IgG ont été pris en considération chez les patients dont les symptômes duraient depuis plus de 30 jours. »
Section 4.6.1.1. Toutefois, l'IDSA ajoute qu'en présence d'une incertitude à propos du diagnostic il est recommandé d'effectuer des tests sérologiques à deux volets selon l'algorithme des CDC sur des échantillons prélevés en phase aiguë <u>et</u> en phase de convalescence [Wormser <i>et al.</i>, 2006] AC : Élément important.	Commentaire éditorial.
Dr Amir Kadir, microbiologiste-infectiologue, Centre hospitalier Pierre-Le Gardeur	
Glossaire	
Définition 1- Stade disséminé tardif Stade de la maladie de Lyme qui correspond généralement à la complication du stade disséminé précoce et qui <u>survient généralement lorsque l'infection n'a pas été détectée ni traitée efficacement</u>. Il débute quelques mois après la transmission des bactéries par la tique infestée. L'arthrite de Lyme est la principale manifestation observée en Amérique du Nord. Définition 2 - Symptômes persistants post-traitement de la maladie de Lyme	La définition des symptômes persistants post-traitement de la maladie de Lyme a été retirée du glossaire parce que la littérature analysée ne concerne que les stades localisé et disséminés. La forme dite chronique fait partie des exclusions. Cette information est inscrite à plusieurs endroits dans le document, mais d'autres phrases à ce sujet ont été ajoutées lorsque c'était pertinent. Un exemple est donné ci-dessous.

¹ IgM positif : au moins deux antigènes bactériens sur trois sont reconnus. IgG positif : au moins cinq antigènes bactériens sur dix sont reconnus. [CDC, 1995]

² Interprétation selon les critères de la trousse utilisée. Par exemple pour la trousse MiQ 12 plus VlsE [Branda *et al.*, 2013], IgM positif : au moins un antigène sur cinq sont reconnus et IgG positif : au moins deux antigènes sur 10 reconnus.

³ Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Lyme Disease, <https://www.cdc.gov/lyme/diagnosistesting/labtest/twostep/index.html> (17 février 2019).

COMMENTAIRES DU LECTEUR EXTERNE	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
<u>Persistance des symptômes plusieurs semaines voire plusieurs mois après un traitement approprié chez un individu qui a reçu un diagnostic reconnu de maladie de Lyme.</u> AK : <i>Il n'y a aucune définition donnée en dehors de ces deux pour traduire la situation de nombreux patients qui ont des symptômes chroniques autres que l'arthrite de Lyme (et qui s'observent beaucoup plus fréquemment que l'arthrite) ou qui n'ont jamais reçu de traitement.</i> <i>Ces patients ne rentrent dans aucune de ces deux catégories, qui sont de ce fait largement insuffisantes pour refléter la réalité clinique à laquelle nous sommes cliniquement confrontée.</i>	Résumé – méthodologie « La valeur diagnostique des tests dans le contexte de la maladie de Lyme dite chronique est abordée dans un état des connaissances spécifique. » Aussi, il a été précisé dans le résumé de la méthodologie et dans la discussion que l'état des connaissances a « servi à étayer la preuve sur laquelle reposent certaines recommandations de mise en œuvre et cliniques présentées dans l'avis sur la maladie de Lyme et le rapport en soutien aux outils pour établir le diagnostic et déterminer le traitement, respectivement. »
AK : <i>La S2V a été adoptée en 1994, lors d'une réunion scientifique conjointe du FDA, du NIH, du NCCLS et du CDC. Elle devait faire partie de la définition du cas de Lyme pour fin de surveillance épidémiologique seulement (voir TBDWG report 2018, p 42).</i> <i>Mais un glissement nosologique s'est peu à peu répandu chez les médecins. Voici ce qu'en disait comme mise en garde Paul Mead en 2004, alors qu'il dirigeait déjà la Division of Vector-Borne Diseases (DVBD) du CDC :</i> <i>“Let me now say a few words about clinical diagnosis. The clinical diagnosis is made for the purpose of treating an individual patient and should consider the many details associated with that patient's illness. Surveillance case definitions are created for the purpose of standardization, not patient care. They exist so that health officials can reasonably compare the number and distribution of cases over space and time. Whereas physicians appropriately err on the side of over-diagnosis, thereby assuring they don't miss a case, surveillance case definitions appropriately err on the side of specificity, thereby assuring they do not inadvertently capture illnesses due to other conditions.”</i> <i>“...CDC has stated repeatedly that the surveillance case definition is not a substitute for sound clinical judgment. Given other compelling evidence, a physician may choose to treat a patient with Lyme</i>	L'état des connaissances ne contient que des données provenant de la littérature. Les recommandations sur l'utilisation clinique de la sérologie à deux volets sont incluses dans le rapport en soutien aux outils sur le diagnostic et le traitement de la maladie de Lyme. Le fait qu'il y a une distinction à faire entre les définitions nosologiques et le diagnostic clinique est abordé dans ce rapport.

COMMENTAIRES DU LECTEUR EXTERNE	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
<i>Disease when their condition does not meet the case surveillance definition.”</i> <i>Même après que le Guideline de l'IDSA ait, sans explications méthodologiques, adopté la définition de surveillance épidémiologique comme définition nosologique applicable en clinique, le CDC rappelle en 2007 via le MMWR (June 15, 2007 / 56(23);573-576) :</i> <i>For surveillance purposes, a reportable case of Lyme disease is defined as 1) physician-diagnosed erythema migrans >5 cm in diameter or 2) at least one objective late manifestation (i.e., musculoskeletal, cardiovascular, or neurologic) with laboratory evidence of infection with B. burgdorferi in a person with possible exposure to infected ticks. This surveillance case definition was developed for national reporting of Lyme disease; it is not intended to be used in clinical diagnosis.</i>	
Dr Michael Libman, microbiologiste-infectiologue, CUSM	
Commentaires généraux	
<i>ML : To some extent, this information will never be easily accessible for a non-specialist, because without understand the technologies involved, there cannot be an intuitive understanding of the face value of the data being presented. But to the extent possible, the summaries are clear for the non-specialist.</i>	Commentaire éditorial.
<i>ML : The methodology is standard, and robuste. I would suggest that it be made a bit more clear why publications before a certain date are being excluded in the various sections. This should really be spelled out, because simply excluding by date is not a priori logical. It would be preferable to me to point out, at least for those early studies that have findings that differ from the conclusions of the later studies, why the earlier studies should be excluded based on methodologic flaws.</i>	Les corrections ont été faites aux endroits concernés (exemple ci-dessous). Section 3.1.6 « Le résultat de 85 % a été obtenu dans l'étude de Nocton et ses collaborateurs [1994]. Le test de référence reposait sur un résultat positif à un test ELISA de première génération peu spécifique. La raison qui explique la sensibilité plus élevée obtenue dans cette étude alors que le test de référence était moins spécifique n'a pas été identifiée de façon précise, mais elle pourrait découler de l'ambiguïté de la description de la méthodologie utilisée. »

COMMENTAIRES DU LECTEUR EXTERNE	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
ML : <i>Also, many tests are evaluated which are not generally available in Quebec. This is stated in the document, but what is not made clear is that some of these tests are in fact performed in private labs, generally in the US, and many physicians are faced with patients who get these tests done on their own, and then present the results to their doctor – especially when these results appear to contradict those of the standard tests.</i>	La forme dite chronique fait l'objet du deuxième volet des travaux. Un paragraphe a été ajouté dans la discussion pour faire ressortir ce point. Discussion – Impact clinique des travaux « La détection d'antigènes des bactéries du complexe <i>B. burgdorferi s.l.</i>, le test de transformation lymphocytaire et le compte des lymphocytes CD57+/CD3- NK activés sont des tests effectués dans certains laboratoires privés, principalement aux États-Unis. Il arrive que des médecins québécois soient confrontés aux résultats de ces tests par leurs patients et que ces résultats soient en contradiction avec ceux de la sérologie à deux volets. Bien qu'aucune recommandation relative à ces tests n'ait été formulée dans le cadre du premier volet des travaux, le manque de données probantes sur leur valeur diagnostique dans le contexte de la maladie de Lyme aux stades localisé et disséminés invite à la prudence quant à leur utilisation dans le processus diagnostique. »
ML : <i>Finally, it is perhaps worth noting somewhere that it is not only sensitivity and specificity which are important. PPV and NPV are very relevant in clinical practice. I suspect that this is not addressed properly in most of the literature, but in reality, the common scenario is that patients with a clinical picture that suggests a very low a priori probability of Lyme will get a test with a specificity such that the PPV is actually extremely low – clinicians need to understand this.</i>	Ces valeurs étaient peu ou pas présentées dans les études, c'est pourquoi elles n'ont pas été extraites. Une phrase a été ajoutée à ce sujet dans la section des forces et limites de l'état des connaissances. Discussion – Forces et limites « De plus, bien qu'ils aient une importance clinique, les valeurs prédictives positives (VPP) et négatives (VPN) ainsi que les rapports de vraisemblance positifs (RVP) et négatifs (RVN) n'ont pas été extraits, parce qu'ils n'étaient présentés que dans très peu d'études retenues. »
ML : <i>There is one issue which I find problematic – in general, it is clear and not really a matter of debate that the various tests do not work well early in disease, and that sensitivity in particular improves with more severe late stage disease. Clinically, this is translated into the general recommendation to use the clinical presentation when treating early disease. However, the major concern, both for clinicians and the public, is what to do about severe late stage disease. This summary confirms that sensitivity is, in general, quite good for the tests available in Quebec. But the debate will always be whether the sensitivity is adequate for those with severe symptoms.</i>	Commentaire éditorial. La forme dite chronique fait l'objet du deuxième volet des travaux.
ML : <i>One of the issues which is not really addressed here, but is in fact a major concern of clinicians: what is the gold standard for diagnosis used in these studies, and in a related question, how can different findings between studies be explained by differences in the gold standard. This is very important, because in many cases there is no really satisfactory gold standard.</i>	Les tests de référence (étalons-or) ont été extraits pour chacune des études et sont disponibles aux annexes G à L de ce document. Ils ont aussi été ajoutés dans le texte du document dans les sous-sections relatives aux études primaires de la section 3.

COMMENTAIRES DU LECTEUR EXTERNE	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
	Le texte d'introduction de la section 3 a été ajusté de façon à bien faire ressortir que le diagnostic clinique était le test de référence pour l'inclusion des études et que selon les différents contextes de la maladie des analyses additionnelles étaient permises. « Le test de référence (étalon-or) utilisé dans les études retenues était le diagnostic clinique, toutefois selon les différents contextes de la maladie étudiés, des analyses additionnelles étaient parfois effectuées. » Un paragraphe a été ajouté dans la discussion pour préciser l'enjeu de l'absence d'un test de référence fiable. « L'absence d'un test de référence fiable pose un problème dans l'évaluation de la valeur diagnostique des analyses de laboratoire. Bien que la culture bactérienne soit considérée comme le test de référence pour contribuer au diagnostic de la maladie de Lyme, elle est peu utilisée compte tenu de ses limites méthodologiques. Il en résulte l'utilisation d'une diversité de tests de référence dans la littérature (p. ex. diagnostic clinique, PCR, diagnostic clinique combiné à la sérologie à deux volets), ce qui complique l'appréciation de la valeur diagnostique des analyses de laboratoire. La revue systématique effectuée n'avait pas pour objectif de déterminer la manière dont la sensibilité d'une analyse donnée peut être affectée par l'utilisation de différents tests de référence. Pour assurer une plus grande homogénéité des études, le test de référence privilégié dans cet état des connaissances est le diagnostic clinique. Toutefois, selon les différents contextes de la maladie étudiés, des tests additionnels étaient parfois effectués. En outre, la définition même du diagnostic clinique variait selon les études. L'absence d'un test de référence unique et identique d'une étude à une autre pourrait expliquer une partie de la variation des données de sensibilité et de spécificité observée. Toutefois, rappelons que les populations incluses dans les études retenues étaient plutôt homogènes, parce que ces études portaient sur la maladie de Lyme aux stades localisé et disséminés et non sur un syndrome atypique associé à la forme dite chronique de la maladie et dont la population est très hétérogène. »

COMMENTAIRES DU LECTEUR EXTERNE	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
ML: <i>There is one point that arises in a couple of sections which I do not quite understand. Some of the sections on late disease suggest that sensitivity increases in studies that use less strict definition of disease. This does not make sense to me – normally, with a less strict definition, you would allow in more false positive cases, and so the test under consideration would appear to be less sensitive. This seems to happen a couple of times where strict definitions such as PCR positivity in CSF appear to lead to lower sensitivity.</i>	Nous ne comprenons pas non plus pourquoi de tels résultats sont observés, mais le nombre de participants est possiblement en cause. Une phrase a été ajoutée aux endroits concernés pour en faire état (voir exemple ci-dessous). Section 3.6.3.2.2 « De façon inattendue, la sensibilité la plus faible a été obtenue chez les participants ayant les caractéristiques d'une neuroborréliose confirmée ou probable (pléiocytose, résultat positif de sérologie et présence ou non d'anticorps dans le liquide céphalorachidien) et la plus élevée, chez les participants dont le diagnostic de neuroborréliose reposait sur des critères moins précis. L'écart entre les résultats de sensibilité pourrait être attribuable au petit nombre de participants inclus dans les études, soit de 10 à 20. »
ML : <i>But the real issue is that I think what could be very useful in a practical sense is some analysis of how the use of different gold standards might be affecting the sensitivity in particular, since this is our biggest problem in practice. There is no systematic description of these gold standards in these sections. In addition, for those studies that use some sort of composite gold standard, there is a growing literature on how statistics should be used to interpret sensitivity and specificity, and the inadequacy of simply accepting the composite definition. This obviously goes beyond the simple meta-analytic approach which is what is mostly used here – but would be most useful to those with advanced knowledge who are trying to make sense of the heterogeneity of the results in primary studies.</i>	Voir la réponse à la page précédente concernant la description systématique des tests de référence. À propos du fait que l'utilisation de différents tests de référence peut affecter la sensibilité. L'orientation donnée à la revue systématique ne permettait pas de documenter ce point. Toutefois, il a été ajouté à différents endroits que le fait que le test de référence n'était pas exactement le même dans les études avait pu contribuer aux différences de sensibilité observées (voir exemple ci-dessous). Section 3.3.3.1.1. « La variabilité des résultats pourrait être attribuable aux différentes caractéristiques des participants inclus et au degré de dissémination des bactéries. De plus, alors que certaines études ne définissaient pas l'érythème migrant, d'autres en précisaient les caractéristiques requises pour l'inclusion dans l'étude. »

ANNEXE E

Évaluation de la qualité des guides de pratique clinique, des lignes directrices et des revues endossées sélectionnés

La grille AGREE II [Brouwers *et al.*, 2010] a été utilisée pour évaluer la qualité des documents :

- de l’Infectious Disease Society of America (IDSA) [Wormser *et al.*, 2006];
- de la Société allemande de dermatologie (SAD) [Hofmann *et al.*, 2017];
- de la Haute Autorité de Santé (HAS) [HAS, 2018a];
- du National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [NICE, 2018a];
- de la German Academy for Pediatrics and Adolescent Health (GAPAH) [Huppertz *et al.*, 2012];

Les résultats de l’évaluation de la qualité de ces documents sont présentés aux tableaux [E-1](#) et [E-2](#) et les tableaux d’extractions des recommandations sont présentés aux tableaux [E-3](#) et [E-4](#).

Tableau E-1 Qualité des documents de la SAD, de l'IDSA et du NICE selon la grille AGREE II

	SAD [Hofmann <i>et al.</i> , 2017]				IDSA [Wormser <i>et al.</i> , 2006]				NICE [NICE, 2018a]			
Évaluateurs	FK	GM			FK	GM			FK	GM		
Domaines			<i>T</i> *	%†			<i>T</i> *	%†			<i>T</i> *	%†
Champ d'application et objectifs	18	19	37	86,1	14	14	28	61,1	21	21	42	100,0
Participation des groupes concernés	12	18	30	66,7	11	12	23	47,2	19	20	39	91,7
Rigueur du proc. d'élaboration du guide	31	36	67	53,1	33	32	65	51,0	50	52	102	89,6
Clarté et présentation	16	20	36	83,3	20	20	40	94,4	21	20	41	97,2
Applicabilité	3	6	9	2,1	3	4	7	-2,1	17	18	35	56,3
Indépendance éditoriale	14	10	24	83,3	6	6	12	33,3	13	14	27	95,8
Total	94	109	203		87	88	175		141	145	286	
Score Global**				56,9				46,7				87,0

*Somme des scores obtenus par domaine pour chaque évaluateur.

† Pourcentage des scores par domaine = [(Total – score minimal possible / (score maximal possible -score minimal possible))] x 100.

** Score global = [(Total des scores pour l'ensemble des domaines – score minimal possible (46))/ (score maximal possible (322) - score minimal possible(46))] x 100.

Tableau E-2 Qualité des documents de la HAS et de la GAPAH selon la grille AGREE II

	HAS [HAS, 2018a]				GAPAH [Huppertz <i>et al.</i> , 2012]			
Évaluateurs	GG	FK			GG	FK		
Domaines			T^*	$\%^\dagger$			T^*	$\%^\dagger$
Champ d'application et objectifs	18	20	38	88,9	16	17	33	75,0
Participation des groupes concernés	15	16	31	69,4	11	9	20	38,9
Rigueur du proc. d'élaboration du guide	43	48	91	78,1	14	11	25	9,4
Clarté et présentation	20	20	40	94,4	19	19	38	88,9
Applicabilité	11	7	18	20,8	4	4	8	0,0
Indépendance éditoriale	14	14	28	100,0	14	14	28	100,0
Total	121	125	246		78	74	152	
Score Global**				72,5				38,4

*Somme des scores obtenus par domaine pour chaque évaluateur.

† Pourcentage des scores par domaine = [(Total – score minimal possible / (score maximal possible -score minimal possible))] x 100.

** Score global = [(Total des scores pour l'ensemble des domaines – score minimal possible (46))/ (score maximal possible (322) - score minimal possible(46))] x 100.

Tableau E-3 Extractions des recommandations relatives aux tests sérologiques

RÉFÉRENCE	ARGUMENTAIRE	RECOMMANDATIONS (NIVEAU DE PREUVE ET FORCE)
IDSA - USA [Wormser <i>et al.</i> , 2006]	First-tier testing is most often performed using a polyvalent ELISA. If the first-tier assay result is positive or equivocal, then the same serum specimen is retested by separate IgM and IgG immunoblots. For patients with symptoms in excess of 4 weeks to be considered seropositive, reactivity must be present on the IgG immunoblot specifically. To maintain the highest possible specificity, immunoblot interpretation in this testing scheme should only be done in qualified laboratories that follow the CDC-recommended, evidence-based guidelines on immunoblot interpretation. Alternative recommendations for interpretation of immunoblots have not been rigorously validated and are very likely to lead to an inappropriate diagnosis. Use of single-tier testing with an immunoblot alone will also result in reduced specificity, because immunoblots are only semiquantitative, and faint bands are commonly seen in samples from healthy people without tick exposure and from patients with illnesses other than Lyme disease. In interpreting the results of serologic tests, it is also important to remember that the background rates of seropositivity in areas with high endemicity may exceed 4%. <i>Therefore, the presence of seropositivity does not guarantee that a given medical condition is due to B. burgdorferi infection.</i>	n.d.
IDSA - USA [Lantos <i>et al.</i> , 2020]	Based on performance characteristics and practical considerations, antibody tests are first-line for the laboratory diagnosis of Lyme disease. Serum antibody (serology) testing is highly sensitive in patients with common extracutaneous manifestations that develop weeks to months after initial infection. Immunoglobulin G (IgG) seronegativity in an untreated patient with months to years of symptoms essentially rules out the diagnosis of Lyme disease, barring laboratory error or a rare humoral immunodeficiency state. Serologic testing is also highly specific when performed and interpreted according to current guidelines. Serum antibody tests should be performed using clinically validated assays in a conventional 2-tiered testing protocol, in which an enzyme immunoassay (EIA) or indirect fluorescent antibody test (IFA) is followed by immunoglobulin M (IgM) and IgG immunoblots, or in a modified 2-tiered testing protocol, in which 2 different EIAs are performed sequentially or concurrently without the use of immunoblots. Serologic tests are intended for use in 2-tiered testing protocols, rather than as stand-alone assays, as this improves specificity. Predictive value is increased when results are	In patients with potential tick exposure in a Lyme disease endemic area who have 1 or more skin lesions compatible with erythema migrans, we recommend clinical diagnosis rather than laboratory testing (<i>strong recommendation, moderate quality evidence</i>). In patients with 1 or more skin lesions suggestive of, but atypical for erythema migrans, we suggest antibody testing performed on an acute-phase serum sample (followed by a convalescent-phase serum sample if the initial result is negative) rather than currently available direct detection methods such as polymerase chain reaction (PCR) or culture performed on blood or skin samples (<i>weak recommendation, low-quality evidence</i>). Comment: If needed, the convalescent-phase serum sample should be collected at least 2–3 weeks after collection of the acute-phase serum sample. When assessing patients for possible Lyme neuroborreliosis involving either the PNS or central nervous system (CNS), we recommend serum antibody testing rather than PCR or culture of either cerebrospinal fluid (CSF) or serum (<i>strong recommendation</i>,

RÉFÉRENCE	ARGUMENTAIRE	RECOMMANDATIONS (NIVEAU DE PREUVE ET FORCE)
	correlated with clinical features, patient history and risk factors. As an indirect detection method, antibody testing for Lyme disease has some important limitations. Results can be falsely negative in the first days to weeks following initial exposure because a detectable antibody response takes time to develop. This is often the case in patients with erythema migrans, an early manifestation of Lyme disease, who are tested <2 weeks after the development of the skin lesion. In a seropositive patient, it can be difficult to determine whether antibody reactivity is due to past infection versus active/ current infection. In part, this is because both IgM and IgG <i>B. burgdorferi</i>-specific antibody responses can persist for years or even decades after the infection has been eradicated. Furthermore, patients can be infected multiple times, especially if the initial infection is promptly treated at an early stage, and an expanded humoral immune response does not develop. If there is a known or suspected past history of Lyme disease in a seropositive patient with new symptoms, the diagnosis may be primarily reliant on clinical features and exclusion of alternative diagnoses. Some individuals with no prior exposure to <i>B. burgdorferi</i> may have positive serologic tests, sometimes due to cross-reactive antibodies to other microbes or due to autoimmune disease. Because of this potential for false positive results, clinicians should be selective when ordering tests in patients with a low probability of Lyme disease.	<i>moderate-quality of evidence</i>). When assessing possible Lyme arthritis, we recommend serum antibody testing over PCR or culture of blood or synovial fluid/tissue (<i>strong recommendation, moderate quality of evidence</i>).
ILADS - USA [Cameron <i>et al.</i>, 2014]	n.d.	n.d.
NICE – Angleterre [NICE, 2018a]	Based on the evidence on test accuracy, the committee agreed that test results need careful interpretation alongside clinical assessment to guide diagnosis. Because of the limitations of tests, Lyme disease should not be ruled out by negative tests if it is strongly suggested by the clinical assessment. The committee decided that treatment could be started at the same time as testing if clinical assessment strongly suggests Lyme disease because prompt treatment is important. The committee agreed a strategy of 2-tier testing (an initial and confirmatory test), which the evidence indicated was potentially cost saving. Initial testing with a combination IgM and IgG enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for Lyme disease should be offered because the evidence generally showed better accuracy (both sensitivity and specificity) for combined tests	If there is a clinical suspicion of Lyme disease in people without erythema migrans: • offer an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) test for Lyme disease Test for both IgM and IgG antibodies using ELISAs based on purified or recombinant antigens derived from the VlsE protein or its IR6 domain peptide (such as C6 ELISA). If the ELISA is positive or equivocal: • perform an immunoblot test for Lyme disease and • consider starting treatment with antibiotics while waiting for the results if there is a high clinical suspicion of Lyme disease. If the ELISA for Lyme disease is negative and the person still has

RÉFÉRENCE	ARGUMENTAIRE	RECOMMANDATIONS (NIVEAU DE PREUVE ET FORCE)
	compared to IgM-only and IgG-only tests. The evidence was best for tests based on purified or recombinant antigens derived from the VlsE protein or its IR6 domain peptide (such as a C6). For people with a negative ELISA result who continue to have symptoms, the committee agreed that clinical review would ensure that alternative diagnoses are not missed. In addition, because antibodies take some time to develop, repeat testing would be warranted for people who may have had the initial test too early, before an immune response has developed. If symptoms have been present for 12 weeks, the committee agreed that an immunoblot would help rule out or confirm diagnosis where uncertainty still remains. The committee agreed that for people with negative test results who continue to have symptoms, discussion with or referral to a specialist for further review might be beneficial.	symptoms, review their history and symptoms, and think about the possibility of an alternative diagnosis. If Lyme disease is still suspected in people with a negative ELISA who were tested within 4 weeks from symptom onset, repeat the ELISA 4 to 6 weeks after the first ELISA test. If Lyme disease is still suspected in people with a negative ELISA who have had symptoms for 12 weeks or more, perform an immunoblot test. Diagnose Lyme disease in people with symptoms of Lyme disease and a positive immunoblot test.
SAD – Allemagne [Hofmann <i>et al.</i>, 2017]	Due to the complex characteristics of the pathogen, indirect pathogen detection using serological methods continues to play a pivotal role in the diagnosis of Lyme borreliosis in practical laboratory-based medical care. In accordance with the methods and standards required in Germany, the antibodies are detected in a serum using a two tiered diagnostic approach with a standardised screening test (immunoassay: ELISA, CLIA etc.) and a confirmation assay (immunoblot). This is to ensure that the diagnostic procedure has a uniformly high level of sensitivity and specificity (Table 3). In Europe, diagnostics tests for borreliosis serology do not undergo any form of mandatory, extensive or independent clinical evaluation as part of the approval process. Thus a range of different test formats are on the market. In addition to various types of immunoassays, there are also a variety of test antigen preparations that use native and recombinant antigen combinations with, at times, different performance data. This partly explains the high degree of variability in the lab results which depend on the manufacturer and the test. Even though the principle testing procedures and the interpretation of serological test results are laid down as part of binding standards in Germany, the interpretation of testing results, and in particular the evaluation criteria for immunoblot testing, are subject to manufacturer-dependent differences and have to be done in accordance with the respective manufacturer requirements as a result of the variability and insufficient standardisation of commercial test systems. This ongoing issue of	Recommendations: • Positive antibody detection is not proof of a clinically present Lyme borreliosis. (Strong consensus: 19/19) • Negative antibody detection almost entirely excludes Lyme borreliosis in healthy immune system patients with a protracted duration of illness. (Consensus: 16/19) • An isolated positive IgM detection argues against a late manifestation of Lyme borreliosis. (Consensus: 17/19) <i>Dissenting opinion (German Borreliosis Society) :</i> • There are no systematic studies on the frequency of Bb antibodies in the case of late-stage Lyme borreliosis. The view that an isolated IgM detection argues against a late manifestation of Lyme borreliosis has not been verified by the literature.

RÉFÉRENCE	ARGUMENTAIRE	RECOMMANDATIONS (NIVEAU DE PREUVE ET FORCE)
	insufficient testing standardisation is confirmed through meta-analytical investigations as part of external quality controls. In the course of a natural infection, specific IgM antibodies are usually detectable 3–6 weeks after the onset of the illness; IgG antibodies reach their peak more slowly (weeks to months). After early, successful treatment of early manifestations, seroconversion can fail to appear under certain circumstances or, in the case of a positive detection of IgM antibodies, there doesn't have to be a regular continuation of the immune response in the sense of a conversion from IgM to IgG. The antibody response to Lyme borreliosis often regresses very slowly both after an infection that is latent or cured, and after successful treatment. Thus, under certain circumstances, IgM reactivities or specific IgG values after such infections can remain detectable for months or even years. Often low positive borrelial-specific antibody values are a sign of a previous infection in the sense of persisting antibodies from a past infection (serological scar). However, a reinfection cannot be excluded in the case of such a lab result. Detection of elevated IgM antibodies only (without IgG) effectively excludes a late manifestation of Lyme borreliosis in the case of immune-competent patients. Diagnostic use of very sensitive early-phase antigens, such as VlsE, which enable the detection of a specific IgG response very early on in the course of the infection, means specific IgM antibody findings as part of Lyme borreliosis diagnostics are playing an increasingly limited role, especially since the IgM detection exhibits a poorer overall specificity than the IgG detection. However positive IgG findings can persist, in part, in high concentrations over longer periods of time so that no conclusions can be drawn regarding the activity of Lyme borreliosis or even the necessity for treatment in the absence of a classic activity marker, without additional clinical information and only on the basis of positive serological findings. At the same time, a statement can only be made about the significance of changes in findings if the comparison tests are carried out on serum samples that were taken at different times, ideally using a parallel approach as with the pre-serum, but, in any case, using the same test. An analysis using immunoblot within the framework of the stepwise diagnostic approach generally serves to not only specifically confirm the findings of the screening test, it also enables the immune response to be divided into an early and late	

RÉFÉRENCE	ARGUMENTAIRE	RECOMMANDATIONS (NIVEAU DE PREUVE ET FORCE)
	stage so that a better correlation can be made between the lab findings and the clinical symptoms based on the characteristic band spectrum, particularly in the IgG immunoblot. Thus a narrow spectrum of bands with antibodies against early-phase antigens (e.g. VlsE, OspC, p41) is typically compatible with an early manifestation (e.g. erythema migrans, facial paresis) or a brief latent infection. However, it does not point to persistent clinical symptoms. In contrast, a wide band spectrum, including reactions to late-phase antigens (e.g. p100, p17/p18), fits in well with a late manifestation (e.g. arthritis, acrodermatitis), also with an asymptomatic persistence of antibodies (serological scar), however it primarily does not point to an early manifestation or a short course of infection. Reinfections are difficult to detect based only on serological test results without additional clinical information and can only be detected based on a clearly verifiable IgG increase in a parallel approach, or significant changes in the immunoblot band pattern in serum samples that are tested in parallel. One major premise of serological testing for Lyme borreliosis is the fact that the referring physician needs to be aware that these types of tests should only be requested when there is reasonable clinical suspicion. Only when there is sufficiently high pre-test probability (prevalence of Lyme borreliosis in the patient cohort being investigated >20%) can a sufficiently utilisable positive predictive value of a positive test result even be assumed. If the test is only ordered to exclude Lyme borreliosis in the case of unspecified or non-typical disease symptoms, the positive predictive value of the lab test drops to almost zero with respect to the possible confirmation of Lyme borreliosis. On the other hand, due to the relatively low overall prevalence and incidence of Lyme borreliosis in the general public, a negative test result, which excludes the disease in immune-competent patients with persisting symptoms, has an excellent negative predictive value.	
HAS – France [HAS, 2018b]	Il n'existe pas à ce jour de test sérologique validé qui permette de faire la différence entre une cicatrice sérologique d'une infection passée et une infection active. Les méthodes diagnostiques suivantes ne sont pas recommandées faute de sensibilité et/ou de spécificité satisfaisantes : les tests ELISA et Western Blot (WB) de première génération.	<i>Tests diagnostiques recommandés en phase disséminée tardive :</i> Devant une suspicion de phase disséminée de borreliose de Lyme, il est recommandé de réaliser la sérologie ELISA, de dernière génération avec les antigènes les plus performants, et en cas de positivité ou d'ELISA douteux (beaucoup de faux positifs avec ELISA) de réaliser la sérologie Western blot, avec les derniers tests les plus performants.

RÉFÉRENCE	ARGUMENTAIRE	RECOMMANDATIONS (NIVEAU DE PREUVE ET FORCE)
	<i>Rappel :</i> Devant la découverte fortuite d'une sérologie de Lyme positive, sans signe clinique évocateur d'infection à <i>Borrelia</i> il convient de ne pas poursuivre les investigations paracliniques et de ne pas traiter par antibiothérapie, la clinique étant primordiale pour attester d'une borréliose de Lyme. <i>Devant les signes cliniques évocateurs de borréliose de Lyme tardive (neurologiques, dermatologiques, rhumatologiques)</i> L'EUCALB et l'ensemble des recommandations nationales européennes (à l'exception des recommandations allemandes) préconisent un sérodiagnostic de borréliose de Lyme en deux temps : le dépistage par une technique immuno-enzymatique dans un premier temps (ELISA), et en cas de positivité ou de doute, la confirmation diagnostique par une technique par immuno-empreinte (Western blot) dont la spécificité est meilleure. Dans les formes tardives, la séropositivité dans le sang avoisine les 100% et le taux d'IgG détecté est souvent très élevé. En immuno-empreinte, la présence d'IgG dirigées contre un grand nombre d'antigènes de <i>B. burgdorferi s.l.</i> est constamment observée. De rares cas de sérologie ELISA négative de borréliose de Lyme tardive ont été rapportés (2 cas d'ACA, 1 cas d'arthrite chronique de Lyme, et 1 cas d'atteinte neurologique de borréliose de Lyme rapportés). La présence d'IgG isolées peut être le témoin de manifestations tardives de l'infection où la présence d'IgM est rare (15 à 20% des ACA seulement). Après un traitement efficace de la maladie, des taux élevés d'anticorps peuvent être observés plusieurs années après la guérison. Ils ne doivent pas conduire à une reprise du traitement, et le suivi sérologique n'est pas recommandé. Le succès thérapeutique est évalué sur la clinique (Grade A, II). Les anticorps spécifiques ne protègent pas contre une nouvelle infection à <i>B. burgdorferi s.l.</i>. Il est suggéré qu'une immunité puisse être acquise contre une souche donnée puisque lors d'épisodes différents chez un même sujet, les souches retrouvées ne sont jamais identiques. En revanche, cela ne protège pas contre une réinfection par une autre souche de <i>Borrelia</i> de la même espèce. Dans le cas d'une réinfection, une sérologie	

RÉFÉRENCE	ARGUMENTAIRE	RECOMMANDATIONS (NIVEAU DE PREUVE ET FORCE)
	positive ne permet pas de différencier une infection active d'une cicatrice sérologique. Un contrôle de la sérologie à 4 semaines paraît nécessaire pour tenter d'objectiver une ascension du titre des anticorps IgG. En l'absence d'ascension du titre des IgG, seules la clinique, la notion d'exposition, la culture et la biologie moléculaire selon la localisation peuvent permettre d'orienter le diagnostic. Concernant les formes tardives neurologiques, il est recommandé de faire simultanément une sérologie dans le sang et dans le LCS (ELISA) associée à une recherche de synthèse intra-thécale d'IgG spécifiques anti-<i>B. burgdorferi</i> s.l. afin d'éliminer un passage passif des anticorps sériques anti-<i>B. burgdorferi</i> s.l. dans le LCS, (Grade B, II). Le taux d'anticorps du LCS IgG doit être comparé au taux sanguin pour définir l'index anticorps anti-<i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i> et attester ainsi de la sécrétion intrathécale spécifique d'anticorps anti-<i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i>. L'EUCALB et l'ensemble des recommandations nationales européennes (à l'exception des recommandations allemandes) préconisent un sérodiagnostic de borréliose de Lyme en deux temps tels que précisé dans le paragraphe ci-dessus. Il existe néanmoins des controverses importantes autour de ce sérodiagnostic de Lyme en deux temps. Les limites de la sérologie résident en l'absence d'harmonisation des troussees commercialisées, présentant des performances variables en termes de sensibilité et spécificité, avec un manque de précision sur les antigènes utilisés, sur les populations sur lesquelles ces tests diagnostiques ont été évalués, et sur les différents stades de la borréliose de Lyme.	
SAN – Allemagne [SAN, 2018]	Une détection positive d'anticorps n'est pas une preuve de l'existence clinique de la lyme-borréliose. Une détection négative d'anticorps exclut la présence de lyme-borréliose chez les patients au système immunitaire compétent même s'ils sont atteints d'une maladie de longue durée. Une détection isolée positive d'IgM s'oppose à une manifestation tardive de la lyme-borréliose. Réponse immunitaire précoce (en particulier des IgM) Antigènes : Flagelline, p41, l'OspC (associée à la membrane externe), VlsE. Réponse immunitaire tardive (en particulier des IgG) p83/100, p58, p43, p39, p30, p21, DbpA (Osp17) et p14 (en général réactif avec environ 80 % des sérums). VlsE (détectable dans plus de 90 % des sérums). Les antigènes non spécifiques sont la	En cas de suspicion d'une neuroborréliose, les examens du liquide cébrospinal et du sérum doivent être effectués (prélèvements simultanés) 11. Le diagnostic sérologique doit uniquement être exigé en cas de suspicion clinique. 11 Le diagnostic doit être mené par étapes (test de détection, test de confirmation). 11 (consensus : 10/13).

RÉFÉRENCE	ARGUMENTAIRE	RECOMMANDATIONS (NIVEAU DE PREUVE ET FORCE)
	flagelline, et les protéines de choc thermique.	
GAPAH – Allemagne [Huppertz <i>et al.</i> , 2012]	Borrelia-specific laboratory results confirm the clinical suspicion. Besides the direct methods for detecting the infectious agents in body fluids or tissues, for example, by polymerase chain reaction (PCR), serological methods are usually used on blood and cerebrospinal fluid. Primarily, enzyme immunoassays, distinguishing between immunoglobulin M and G antibodies, are applied as screening tests. Because of their low specificity, (line) immunoblot assays, often with recombinant antigens, are used as confirmatory assays in case of a reactive (positive or borderline) enzyme immunoassay. A few antigens are especially helpful including VlsE and OspC for early disease and p83/100 for late borreliosis. By comparing antibody concentrations in serum and cerebrospinal fluid, it is possible to detect intrathecal antibody production. The interpretation of results of serology for <i>B. burgdorferi</i> may be difficult and sometimes is indeterminate. Interpretation should always be done in conjunction with complete clinical knowledge of the patient. Some laboratories recommend that borrelial serology be repeated after a few weeks or months. However, this only rarely leads to new evidence. An exception from this rule is early disseminated disease, including early neuroborreliosis. Therefore, serology should be repeated after an interval of time only in very few well-founded cases. Sometimes the interpretation of serology results by laboratories contains recommendations for treatment. However, this would require complete knowledge of clinical presentation and previous therapeutic measures. As these are usually not available in the laboratory, these recommendations often are inaccurate or wrong.	In addition, the committee asks laboratories not to recommend further serological assessments after a few weeks or months when interpreting serological results. In most cases, repetition of serology does not add useful new evidence. Only the attending physician with close knowledge of history, clinical manifestations, and previous treatments may decide on the usefulness of repeating the serology after 2 or 3 or 4 weeks in a given patient.

Sigles et acronymes : ACA : acrodermatite chronique atrophique; CLIA : Dosage immunologique par chemiluminescence; ELISA : dosage immunoenzymatique; GAPAH : German Academy for Pediatrics and Adolescent Health; HAS : Haute autorité de santé; IDSA : Infectious Disease Society of America; ILADS : International Lyme and Associated Diseases Society; IgG : immunoglobulines G; IgM : immunoglobulines G; LCS : liquide cerebrospinal; NICE : National Institute for Health and Care Excellence; PCR : réaction en chaîne de la polymérase; SAD : Société allemande de dermatologie; SAN : Société allemande de neurologie.

Tableau E-4 Extractions des recommandations relatives aux autres analyses de laboratoire

RÉFÉRENCE	ARGUMENTAIRE	RECOMMANDATIONS (NIVEAU DE PREUVE ET FORCE)
IDSA - USA [Wormser <i>et al.</i> , 2006]	Methods for determining the <i>B. burgdorferi</i> infection status of ticks removed from patients are not standardized, and the results do not necessarily correlate with the risk of infection. Testing of ticks removed from patients for <i>B. burgdorferi</i> is, therefore, not recommended except in research studies. Although useful for documentation of <i>B. burgdorferi</i> infection in research studies, amplification of <i>B. burgdorferi</i> DNA by PCR or culture of specimens of skin or blood for <i>Borrelia</i> species is not recommended for diagnosis of erythema migrans in routine clinical care because of the cumbersome nature and expense of these test methods.	n.d.
IDSA - USA [Lantos <i>et al.</i> , 2020]	To address these limitations, numerous nonserologic methods have been proposed or developed, including nucleic acid amplification tests, culture methods, and antigen detection assays, among others. At present, few nonserologic testing methods are useful or practical for clinical diagnosis, and those that are—primarily nucleic acid amplification tests—are mostly beneficial as adjunctive tests in select clinical scenarios when 2-tiered serologic testing is positive. Some commercially available laboratory testing methods, including nonstandard serology interpretation, urine antigen, DNA testing, the use of a lymphocyte transformation test, or quantitative CD57 lymphocyte assay should be avoided for clinical use due to lack of systematic, independent, reproducible validation studies.	In patients with potential tick exposure in a Lyme disease endemic area who have 1 or more skin lesions compatible with erythema migrans, we recommend clinical diagnosis rather than laboratory testing (<i>strong recommendation, moderate quality evidence</i>). In patients with 1 or more skin lesions suggestive of, but atypical for erythema migrans, we suggest antibody testing performed on an acute-phase serum sample (followed by a convalescent-phase serum sample if the initial result is negative) rather than currently available direct detection methods such as polymerase chain reaction (PCR) or culture performed on blood or skin samples (<i>weak recommendation, low-quality evidence</i>). Comment: If needed, the convalescent-phase serum sample should be collected at least 2–3 weeks after collection of the acute-phase serum sample. When assessing patients for possible Lyme neuroborreliosis involving either the PNS or central nervous system (CNS), we recommend serum antibody testing rather than PCR or culture of either cerebrospinal fluid (CSF) or serum (<i>strong recommendation, moderate-quality of evidence</i>). If CSF testing is performed in patients with suspected Lyme neuroborreliosis involving the CNS, we (a) recommend obtaining simultaneous samples of CSF and serum for determination of the CSF:serum antibody index, carried out by a laboratory using validated methodology, (b) recommend against CSF serology without measurement of the CSF:serum antibody index, and (c) recommend against routine PCR or culture of CSF or serum (<i>strong recommendation, moderate quality of evidence</i>). When assessing possible Lyme arthritis, we recommend serum

RÉFÉRENCE	ARGUMENTAIRE	RECOMMANDATIONS (NIVEAU DE PREUVE ET FORCE)
		antibody testing over PCR or culture of blood or synovial fluid/tissue (<i>strong recommendation, moderate quality of evidence</i>). In seropositive patients for whom the diagnosis of Lyme arthritis is being considered but treatment decisions require more definitive information, we recommend PCR applied to synovial fluid or tissue rather than <i>Borrelia</i> culture of those samples (<i>strong recommendation, moderate quality of evidence</i>).
ILADS - USA [Cameron <i>et al.</i> , 2014]	n.d.	n.d.
NICE – Angleterre [NICE, 2018a]	n.d.	n.d.
SAD – Allemagne [Hofmann <i>et al.</i> , 2017]	The respective microbiological diagnostic quality standards (MiQ Lyme borreliosis, MiQ PCR) apply in the direct pathogen detection of Lyme borreliosis using culture and PCR. 1. Culture: Direct detection by culture with the modified Barbour-Stoenner-Kelly medium is considered to be the gold standard and to be clear proof of an infection with <i>B. burgdorferi</i>. Direct detection of skin manifestations by culture are frequently successful. To a limited degree, detection by culture is also possible in liquor and, in very rare cases, in synovial fluid, synovial biopsies and blood. In individual cases, the detection of <i>B. burgdorferi</i> has also been achieved in other tissue samples, e.g. heart muscle and iris. Cultivating from patient samples using suitable media is time-consuming and materially intensive, and usually takes more than two weeks. The sensitivity of the methods in European studies is between 40% and 90% for erythema migrans and between 20% and 60% for ACA. Because of the invasiveness of the sample taking, direct detection by culture should therefore be based on a clear indication and explicitly remain limited to specially identified reference laboratories. Further molecular biological confirmation assays are required in positive cases. 2. Molecular-biological detection methods: The detection methods currently being used in Lyme borreliosis diagnosis should be regarded as having a low level of standardisation. This applies to DNA isolation from suitable clinical	Diagnostics – Direct pathogen detection by culture : • Direct detection by culture should only be used in differential-diagnostically ambiguous cases. (Strong consensus: 19/19) • The cultivation of <i>Borrelia burgdorferi</i> sensu lato should be limited to specialist laboratories. (Strong consensus: 19/19) • Positive culture results are to be confirmed using suitable molecular-biological methods. (Strong consensus: 18/19). Diagnostic – Direct molecular-biological detection : • Direct molecular-biological detection (PCR) is not a screening test if there is suspicion of Lyme borreliosis. (Strong consensus: 19/19) • A negative PCR test result does not exclude Lyme borreliosis. (Strong consensus: 19/19) A positive PCR test result shall be confirmed by further molecular-biological methods and the detected genospecies shall be indicated in the findings. (Strong consensus: 19/19) • A positive PCR test result after treatment with antibiotics in accordance with the guidelines or without typical clinical manifestation has no clinical relevance. (Consensus: 16/19) • Direct molecular-biological detection should be limited to ambiguous skin manifestations and reserved for specially identified microbiological laboratories. (Strong consensus: 20/20). Diagnostic – Autres tests : • Immunohistochemical detection of <i>Borrelia</i> from tissue is currently not recommended. (Strong consensus: 19/19) • The lymphocyte transformation test (LTT) and the detection of specific cytokines is currently not recommended. (Strong consensus: 18/19) • Detection of <i>Borrelia</i> in engorged ticks is not recommended. (Strong

RÉFÉRENCE	ARGUMENTAIRE	RECOMMANDATIONS (NIVEAU DE PREUVE ET FORCE)
	materials, as well as to the reaction conditions and the selection of the reaction starter molecules (primers). In principle, the detection methods currently being used in Lyme borreliosis diagnosis should be regarded as having a low level of standardisation. In principle, the detection of <i>Borrelia</i> from a skin biopsy using nucleic acid amplification techniques (NAT, usually PCR) is very reliable and, in the case of early manifestations, is more sensitive than serological antibody detection. The diagnostic sensitivity of NAT is around 70% for detection from biopsies from erythema migrans and acrodermatitis chronica atrophicans. However, positive results have to be confirmed through molecular-biological confirmation assays with regard to specificity (probe hybridisation, sequencing of the amplificate) and the results must be indicated in the findings. After treatment, <i>Borrelia</i> DNA can still be detected for weeks – or even months – in the affected area of skin before conclusions can be drawn as to whether the therapy has failed. Molecular-biological detection of pathogens without the simultaneous presence of typical disease manifestations is not clinically relevant. Direct molecular-biological detection from urine samples is not currently recommended due to ambiguous diagnostic sensitivity and specificity. Because of the invasiveness of the sample taking, direct detection by culture should therefore be based on a clear indication (e.g. unexplained skin manifestation that has been differentially diagnosed) and explicitly remain limited to specially identified reference laboratories. In addition, further molecular-biological confirmation assays are required in positive cases. The literature describes a whole series of diagnostic techniques that, in part, have been inconclusively evaluated. This includes the immuno-histochemical detection of <i>B. burgdorferi</i> in biopsies and of antigens from blood and urine, as well as functional tests that test for cellular immunity (lymphocyte transformation tests (LTT), cytokine detection). Currently there is a lack of scientific investigations that prove there is a diagnostic benefit. Because the available LTT methods lack specificity, they should not be used. 3. Autres tests: The literature describes a whole series of diagnostic techniques that, in part, have been inconclusively evaluated. This includes the immuno-histochemical detection of <i>B. burgdorferi</i> in biopsies and of antigens from blood and urine, as well as functional tests that	consensus: 19/19) • Detection of <i>Borrelia</i> antigens from patient samples is currently not recommended. (Strong consensus: 19/19) • Direct detection of <i>Borrelia</i> in patient samples using light microscopy is currently not recommended. (Strong consensus: 18/19) • The detection of circulating immune complexes is currently not recommended. (Strong consensus: 18/19).

RÉFÉRENCE	ARGUMENTAIRE	RECOMMANDATIONS (NIVEAU DE PREUVE ET FORCE)
	test for cellular immunity (lymphocyte transformation tests (LTT), cytokine detection). Currently there is a lack of scientific investigations that prove there is a diagnostic benefit. Because the available LTT methods lack specificity, they should not be used.	
HAS – France [HAS, 2018b]	Les données disponibles à ce jour ne permettent pas de statuer quant à l'intérêt en pratique clinique de routine : • du CXCL13 dans le LCR ; • des tests diagnostiques de transformation lymphocytaire/lymphoblastique (TTL) dans les borrélioses de Lyme tardives et la recherche des marqueurs indirects IFN-gamma (de type Elispot) et IFN-alpha ; • du xénodiagnostic en pratique courante ; • du Focus floating microscopy (FFM) (méthode immuno-histochimique) ; • de la phagothérapie à visée diagnostique ; • le frottis-goutte épaisse ; • le dosage des cellules CD57+/CD3-NK dans les borrélioses de Lyme tardives ; • le dosage des protéines membranaires. L'Apo lipoprotéine B100 pourrait être un marqueur d'arthrite de Lyme séquentaire, mais n'est pas recommandée en pratique clinique. Il est nécessaire d'harmoniser et de standardiser les méthodes et outils, les cut-offs et les gold-standard utilisés dans les tests diagnostiques au niveau national (disparités régionales en France) et international.	<i>Tests diagnostiques recommandés en phase disséminée tardive :</i> • La PCR <i>Borrelia</i> spp. est recommandée dans les biopsies cutanées en cas d'ACA et dans le liquide articulaire ou les biopsies synoviales dans les cas d'atteinte articulaire si la sérologie est négative. • L'utilité de la PCR <i>Borrelia</i> spp. dans les urines et le sang n'est pas démontrée à ce jour, les résultats entre les études étant contradictoires. Les études doivent être encouragées pour affiner les sensibilités et spécificités des PCR. • La culture est le diagnostic de référence (« gold standard »). Elle permet un diagnostic direct avec une spécificité de 100% mais une faible sensibilité (50% dans une biopsie de peau d'un érythème migrant, 10% dans le LCS, < 5% dans le liquide articulaire, 10 à 20% dans une biopsie de peau d'une ACA). L'histologie est utile dans le diagnostic d'ACA et dans la recherche de diagnostics différentiels, mais ne constitue pas une preuve diagnostique de borréliose de Lyme active. <i>Tests non recommandés en pratique clinique :</i> • les tests ELISA et WB de première génération ne sont plus recommandés, seuls les derniers tests les plus performants doivent être utilisés ce jour ; • Western Blot utilisés isolément ne sont pas recommandés. Les nouveaux tests doivent être préalablement expérimentés dans le cadre d'études prospectives dans les futurs centres référents régionaux ; les résultats doivent être publiés et évalués en lien avec l'ANSM et les centres nationaux de référence des pathogènes concernés.
SAN – Allemagne [SAN, 2018]	Lors d'une neuroborréliose tardive la synthèse des anticorps intrathécaux IgG et IgA est plus importante et plus fréquente qu'en cas de neuroborréliose précoce. Dans le tableau 1 (page 17) les données des tests de liquide cébrospinal en cas de manifestations précoces ou tardives de la neuroborréliose sont rapportées. Le diagnostic clinique en cas de suspicion de neuroborréliose est confirmé à travers la détection d'une synthèse d'anticorps	En cas de suspicion d'une neuroborréliose, les examens du liquide cébrospinal et du sérum doivent être effectués (prélèvements simultanés) 11. L'analyse du liquide cébrospinal doit comprendre des tests d'ordre cytologique, sérologique ou associés à la chimie des protéines 11 (consensus : 13/13). Page 17. L'index d'anticorps spécifiques à la borréliose devrait être déterminé

RÉFÉRENCE	ARGUMENTAIRE	RECOMMANDATIONS (NIVEAU DE PREUVE ET FORCE)
	intrathécaux spécifiques à la borréliose (Index positif d'anticorps spécifique à la borréliose) associée aux changements inflammatoires du liquide cébrospinal. La synthèse des anticorps intrathécaux spécifiques à la borréliose débute environ à partir de la deuxième semaine de maladie et après 6 à 8 semaines est détectable chez plus de 99 % des patients. Un index d'anticorps spécifiques à la borréliose sans changements inflammatoires du liquide cébrospinal peut dans le cas échéant rester positif pendant des années après la guérison d'une neuroborréliose. Le niveau de CXCL13 dans le liquide cébrospinal est corrélé avec l'activité de la neuroborréliose (indicateur d'une infection existante) et peut être utile au diagnostic dans les cas isolés. Jusqu'ici, la détection de CXCL13 n'a pas été universellement standardisée. Des valeurs élevées de CXCL13 dans le liquide cébrospinal peuvent également survenir dans des contextes des autres maladies. Pendant une maladie de courte durée (en majorité les patients encore séronégatifs) la sensibilité de détection de l'agent pathogène est plus élevée que pour une maladie de longue durée.	en cas de suspicion d'une neuroborréliose. ↑↑ L'index d'anticorps spécifiques à la borréliose ne devrait pas être utilisé pour contrôler le succès thérapeutique. ↑↑ (consensus : 13/13) Le CXCL13 peut être détecté dans le liquide cébrospinal, lorsqu'en cas de suspicion clinique d'une neuroborréliose précoce le nombre de cellules du liquide cébrospinal et/ou l'index d'anticorps spécifiques à la borréliose demeure normal. ↔ (consensus : 12/13). Les tests moléculaires et les cultures effectuées à partir du liquide cébrospinal devraient uniquement être utilisés pour les cas non clarifiés de diagnostic différentiel (exemple : production insuffisante d'anticorps liée à un dysfonctionnement primaire du système immunitaire ou à la déplétion en lymphocytes B. ↑ (consensus : 11/13). Les analyses de biologie moléculaire et les cultures effectuées à partir du <i>Borrelia burgdorferi</i> sensu lato devraient être restreintes à des laboratoires d'experts. ↑ (consensus : 13/13). Les résultats de culture positifs doivent être confirmés par des méthodes adéquates de biologie moléculaire. ↑↑ (consensus : 13/13). Le test de biologie moléculaire ou la détection directe par culture ne doit pas être effectué comme analyse de recherche en cas de suspicion de la lyme-borréliose. ↑↑ (consensus : 13/13). La neuroborréliose ne doit pas être exclue sur la base de tests de biologie moléculaire négatifs ou des détections par cultures négatives. ↓↓ (consensus : 13/13). Des tests moléculaires positifs ou des cultures positives doivent être confirmés par d'autres méthodes moléculaires et les espèces détectées doivent être rapportées dans les résultats. ↑↑ (consensus : 13/13).
GAPAH – Allemagne [Huppertz <i>et al.</i> , 2012]	Assessment of the reaction of lymphocytes towards borrelia antigens Plasma cells producing antibodies are under the control of T cells during their development. Early attempts to assess the reactivity of T cells towards borrelial antigens used the lymphocyte transformation assay. In spite of refined tests and use of recombinant antigens, it was not possible to obtain the same specificity as in serological methods including enzyme immunoassay and immunoblot. Consequently, the lymphocyte transformation assay has not been recommended for clinical use. Recently, there have been new attempts to introduce this test into	n.d.

RÉFÉRENCE	ARGUMENTAIRE	RECOMMANDATIONS (NIVEAU DE PREUVE ET FORCE)
	the diagnosis of Lyme borreliosis. This was based on further technical improvements of the tests. In two publications, a good performance of these tests has been reported. Closer examination of these publications, however, shows that the patients had not been characterized, and the suspicion of the physician, sending the probe to the laboratory ("suspicion of borreliosis"), was taken as a diagnosis. Serological results were not communicated for all patients, and correct control groups were missing. Consequently, these publications are not able to contribute to the assessment of the validity of the lymphocyte transformation assay. Therefore, results of these tests cannot contribute to the management of patients.	

Sigles et acronymes : ACA : acrodermatite chronique atrophians; CNS : système nerveux central; CSF : liquide cébrospinal; ELISA: dosage immunoenzymatique; GAPAH : German Academy for Pediatrics and Adolescent Health; HAS : Haute autorité de santé; IDSA : Infectious Disease Society of America; ILADS : International Lyme and Associated Diseases Society; IgG : immunoglobulines G; IgM : immunoglobulines G; LTT : test de transformation lymphocytaire; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; PCR : réaction en chaîne de la polymérase; PNS : système nerveux périphérique; SAD: Société allemande de dermatologie; SAN: Société allemande de neurologie.

ANNEXE F

Évaluation de la qualité méthodologique des revues systématiques sélectionnées

Tableau F-1 Caractéristiques et évaluation de la qualité méthodologique de la revue systématique de Cook et Puri

Auteur (année)	Cook et Puri, 2016
Titre	<i>Commercial test kits for detection of Lyme borreliosis: a meta-analysis of test accuracy</i>
Objectif	Évaluer la valeur diagnostique des tests commerciaux.
Nombres d'études incluses et devis	18, devis non identifiés
Critères d'inclusion	Tests were commercially available and samples were proven to be positive using serology testing, evidence of an erythema migrans rash, and/or culture. Additional requirements were a test specificity of $\geq 85\%$ and publication in the last 20 years.
Critères exclusion	Studies were excluded where one or more the inclusion criteria was absent.
Recherche documentaire (années incluses et banques consultées)	Banques de données: PubMed and Google Scholar Années: 1995-2013 Mots clés: "Lyme disease OR borreliosis AND testing"
Nombre total de participants	n.d.
Population	n.d.
Test étudié	Tests sérologiques
Tests de référence	Critères des CDC
Paramètres évalués (outcomes)	Sensibilité Spécificité
Type d'analyse des données	There was no standardized method for carrying out the evaluations or recording data, and so data were extracted manually from the documents and entered into Microsoft Excel worksheets. This allowed computation and preparation of a standard format giving sample size, positive samples, and percentage of positive results. This was used to define the sensitivity for each stage of disease and for each test method. To compute the overall sensitivity for all studies and for all subgroups, the weighted average of sample size and positive samples of subgroups was used.
Limites méthodologiques rapportées par les auteurs	The methods for selection of samples used in these studies eliminated samples from patients demonstrating a weak antibody response. Also, clinical samples will include those taken soon after infection before antibodies have developed; those from patients already treated with antibiotics or steroids, which suppress antibody production and depress test sensitivity; and those from patients with weakened immune systems.
Conclusion générale des auteurs	Test sensitivity increased as dissemination of the pathogen affected different organs. There was a lack of standardization of disease "stages" and of the definition of early and late disease. Along with the potential for bias in sample categorization, the sensitivity of the tests presented for disease stages should be considered as indicative and not definitive. The studies do demonstrate that sensitivity increases with severity of symptoms and dissemination to joints, the heart, and the central nervous system. The sensitivities achieved by these studies do not represent test performance in clinical settings. The methods for selection of samples used in these studies

	eliminated samples from patients demonstrating a weak antibody response. It was not possible to determine from the studies identified in this analysis, nor from other sources, the sensitivity of commercial test kits when patient samples were infected by species other than <i>B. burgdorferi sensu stricto</i>, <i>B. afzelii</i>, or <i>B. garinii</i>. An important clinical implication of our conclusion that current Lyme testing lacks sensitivity is that many genuine cases of LB may be underdiagnosed. Based on the findings of our meta-analysis, we would recommend that clinicians do not assume that negative laboratory investigation results exclude a diagnosis of Lyme disease.																																													
Financement de l'étude	Interne.																																													
Conflits d'intérêt	The authors have declared that no competing interests exist.																																													
Qualité méthodologique (sur R-AMSTAR, [Kung <i>et al.</i> , 2010])	<table><tr><th>Éléments R-AMSTAR</th><th>GM</th><th>PH</th></tr><tr><td>1</td><td>1</td><td>3</td></tr><tr><td>2</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>3</td><td>3</td><td>3</td></tr><tr><td>4</td><td>2</td><td>3</td></tr><tr><td>5</td><td>4</td><td>4</td></tr><tr><td>6</td><td>4</td><td>2</td></tr><tr><td>7</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>8</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>9</td><td>1</td><td>2</td></tr><tr><td>10</td><td>2</td><td>1</td></tr><tr><td>11</td><td>2</td><td>2</td></tr><tr><td>Score total</td><td>22</td><td>23</td></tr><tr><td>Note individuelle</td><td>50 %</td><td>52 %</td></tr><tr><td>Note moyenne</td><td colspan="2">51 %</td></tr></table>	Éléments R-AMSTAR	GM	PH	1	1	3	2	1	1	3	3	3	4	2	3	5	4	4	6	4	2	7	1	1	8	1	1	9	1	2	10	2	1	11	2	2	Score total	22	23	Note individuelle	50 %	52 %	Note moyenne	51 %	
Éléments R-AMSTAR	GM	PH																																												
1	1	3																																												
2	1	1																																												
3	3	3																																												
4	2	3																																												
5	4	4																																												
6	4	2																																												
7	1	1																																												
8	1	1																																												
9	1	2																																												
10	2	1																																												
11	2	2																																												
Score total	22	23																																												
Note individuelle	50 %	52 %																																												
Note moyenne	51 %																																													

Tableau F-2 Caractéristiques et évaluation de la qualité méthodologique de la revue systématique de la HAS

Auteur (année)	HAS, 2018b
Titre	<i>Borreliose de Lyme et autres conditions vectorielles à tiques (MVT)</i>
Objectif	Stratégie diagnostique au stade d'érythème migrant Tests diagnostiques recommandés en phase disséminée tardive
Nombres d'études incluses et devis	Diagnostic au stade localisé : 34 études • Etudes de cas prospectives (n = 5) • Etudes de cas rétrospectives (n = 29)
Critères d'inclusion	Localisé : rien de précis Disséminé : rien de précis
Critères exclusion	Etudes de recherche fondamentale (sans visée étiologique)
Recherche documentaire (années incluses et banques consultées)	Banques de données: MEDLINE, Embase, Chochrane Library, Banque de Données en Santé Publique, sites internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique, sites internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié. Années: janvier 2012 à avril 2017 (veille jusqu'à février 2018) Mots clés: (tick OR ticks OR tick borne OR tick-borne OR tickborne OR lyme)/ti OR (Ticks OR Tick Bites OR Tick Infestations OR Tick-Borne Diseases OR Encephalitis Viruses, Tick-Borne OR Colorado tick fever virus OR tick OR tick infestation OR tick bite OR tick borne disease OR Colorado tick fever OR tick borne encephalitis OR Tick borne flavivirus OR Colorado tick fever virus OR tick borne encephalitis vaccine) Patient-Centered Care/de OR (patient* centered OR patient* centred OR person* centered OR person* centred)/ti OR Case Management/de OR (case management OR care bundle* OR bundle of care OR care management program* OR care model* OR model* of care OR care pathway* OR pathway* of care OR care protocol* OR protocol* of care OR care strategies OR care strategy OR strategies of care OR strategy of care OR clinical model* OR clinical pathway* OR clinical protocol* OR clinical strategies OR clinical strategy OR critical pathway* OR critical protocol* OR disease management OR integrated care OR integrated management OR integrated strategy OR integrated strategies OR management model* OR management strategies OR management strategy OR healthcare organization OR healthcare organisation)/ti,ab OR (Critical Pathways OR Delivery of Health Care, Integrated OR Disease Management OR Long-Term Care OR Patient Care Planning)/de OR (care transition* OR caring transition* OR transition* care OR transition* caring OR care continuum OR continuum care OR care continuity OR continuity care)/ti,ab OR Continuity of Patient Care/de OR (decision analysis OR decision tree*)/ti,ab OR (Decision Trees OR Clinical Decision-Making OR Medical Decision Making OR Decision Tree OR Clinical Decision Making)/de OR (decision OR pathway OR strategy OR program* OR intervention*)
Nombre total de participants	n.d.
Population	Stade localise n.d.
Test étudié	Stade localisé Sérologie, PCR et culture
Tests de référence	n.d.
Paramètres évalués (outcomes)	Stade localisé % de résultats positifs en présence d'un érythème migrant
Type d'analyse des données	Aucune méta-analyse
Limites méthodologiques rapportées par les auteurs	Aucune mentionnée

Conclusion générale des auteurs	Stade localisé Au stade d'érythème migrant, la sensibilité des différentes techniques sérologiques n'est pas satisfaisante, du fait d'une fenêtre sérologique avec un risque important de faux négatifs. La meilleure sensibilité est obtenue sur la biopsie cutanée, que ce soit pour la culture ou la PCR. Néanmoins, pour la culture et la PCR la sensibilité est très variable en fonction des études, en raison de la diversité des méthodes de culture (milieux de culture différents) et des PCR utilisées (NestedPCR, qPCR... etc).																																															
Financement de l'étude	Fond public																																															
Conflits d'intérêt	Le guide et les déclarations d'intérêts des participants au projet sont consultables sur le site de la HAS : www.has-sante.fr et, pour les déclarations actualisées depuis juillet 2017, sur le site unique DPI-Santé : https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home .																																															
Qualité méthodologique (sur R-AMSTAR, [Kung <i>et al.</i> , 2010])	<table><tr><th>Éléments R-AMSTAR</th><th>GM</th><th>PH</th></tr><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td></tr><tr><td>2</td><td>2</td><td>1</td></tr><tr><td>3</td><td>4</td><td>4</td></tr><tr><td>4</td><td>4</td><td>4</td></tr><tr><td>5</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>6</td><td>1</td><td>3</td></tr><tr><td>7</td><td>3</td><td>2</td></tr><tr><td>8</td><td>2</td><td>3</td></tr><tr><td>9</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>10</td><td>2</td><td>1</td></tr><tr><td>11</td><td>2</td><td>1</td></tr><tr><td>Score total</td><td>24</td><td>24</td></tr><tr><td>Note individuelle</td><td>55 %</td><td>55 %</td></tr><tr><td>Note moyenne</td><td colspan="2">55 %</td></tr></table>			Éléments R-AMSTAR	GM	PH	1	2	3	2	2	1	3	4	4	4	4	4	5	1	1	6	1	3	7	3	2	8	2	3	9	1	1	10	2	1	11	2	1	Score total	24	24	Note individuelle	55 %	55 %	Note moyenne	55 %	
Éléments R-AMSTAR	GM	PH																																														
1	2	3																																														
2	2	1																																														
3	4	4																																														
4	4	4																																														
5	1	1																																														
6	1	3																																														
7	3	2																																														
8	2	3																																														
9	1	1																																														
10	2	1																																														
11	2	1																																														
Score total	24	24																																														
Note individuelle	55 %	55 %																																														
Note moyenne	55 %																																															

Tableau F-3 Caractéristiques et évaluation de la qualité méthodologique de la revue systématique de Leeflang et ses collaborateurs

Auteur (année)	Leeflang et al., 2016
Titre	<i>The diagnostic accuracy of serological tests for Lyme borreliosis in Europe: A systematic review and meta-analysis</i>
Objectif	We therefore systematically reviewed the accuracy of serological tests for the diagnosis of Lyme borreliosis in Europe.
Nombres d'études incluses et devis	57 études cas-contrôle et 18 études transversales
Critères d'inclusion	We included studies using any reference standard, but most studies used clinical criteria, sometimes in combination with serology. We included studies on ELISAs, immunoblots, two-tiered testing algorithms of an ELISA followed by an immunoblot, and specific antibody index measurement (calculated using the antibody titers in both serum and cerebrospinal fluid).
Critères exclusion	We excluded indirect fluorescent antibody assays, as these are rarely used in practice. Studies based on make-up samples were excluded. We also excluded studies for which 2 × 2 tables could not be inferred from the study results.
Recherche documentaire (années incluses et banques consultées)	Banques : Embase et MEDLINE Années: 1980 à janvier 2013 (vieille jusqu'à février 2014) Mots-clés: Plusieurs mots clés ont été utilisés en lien avec la maladie de Lyme et les différents tests de laboratoire inclus. Ils sont détaillés dans l'annexe 1 du document.
Nombre total de participants	n.d.
Population	n.d.
Test étudié	We included studies on ELISAs, immunoblots, two-tiered testing algorithms of an ELISA followed by an immunoblot, and specific antibody index measurement (calculated using the antibody titers in both serum and cerebrospinal fluid).
Tests comparateurs	n.d.
Tests de référence	The reference standard is the test or testing algorithm used to define whether someone has Lyme borreliosis or not. We included studies using any reference standard, but most studies used clinical criteria, sometimes in combination with serology.
Paramètres évalués (outcomes)	Sensibilité Spécificité
Type d'analyse des données	We meta-analyzed the data using the Hierarchical Summary ROC (HSROC) model, a hierarchical metaregression method incorporating both sensitivity and specificity while taking into account the correlation between the two [7]. The model assumes an underlying summary ROC curve through the study results and estimates the parameters for this curve: accuracy, threshold at which the tests are assumed to operate and shape of the curve. Accuracy is a combination of sensitivity and specificity; the shape of the curve provides information about how accuracy varies when the threshold varies. From these parameters we derived the reported sensitivity and specificity estimates. We used SAS 9.3 for the analyses and Review Manager 5.3 for the ROC plots.
Limites méthodologiques rapportées par les auteurs	Aucune
Conclusion générale des auteurs	We found no evidence that ELISAs have a higher or lower accuracy than immunoblots; neither did we find evidence that two-tiered approaches have a better performance than single tests. However, the data in this review do not provide sufficient evidence to make inferences about the value of the tests for clinical practice. Valid estimates of sensitivity and specificity for the tests as used in practice require well-designed cross-sectional studies, done in the relevant clinical patient populations. Furthermore, information is needed about

	the prevalence of Lyme borreliosis among those tested for it and the clinical consequences of a negative or positive test result. The latter depend on the place of the test in the clinical pathway and the clinical decisions that are driven by the test results or not.																																													
Financement de l'étude	European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC)																																													
Conflits d'intérêt	The funding source did not have any direct role in the study design, data collection, analysis or interpretation of data, except of funding the required resources. HZ and WVB are employees of ECDC but had no role in the dataextraction or study selection. All other authors are independent of ECDC. All authors declare: HS and ML received financial support for the submitted work from ECDC; RD has received personal fees from Diarosin and Orian Diagnostica, personal fees and other from Siemens Diagnostica, other from Oxoid Thermofisher and Gilead, outside the submitted work; VF has received honoraria from DiaSorin, Mikrogen, Siemens and Virotech. HZ and WVB are employees of ECDC. All others report no support from any organisation for the submitted work; no financial relationships with any organisations that might have an interest in the submitted work in the previous three years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.																																													
Qualité méthodologique (sur R-AMSTAR, [Kung <i>et al.</i> , 2010])	<table><tr><th>Éléments R-AMSTAR</th><th>GM</th><th>PH</th></tr><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td></tr><tr><td>2</td><td>2</td><td>1</td></tr><tr><td>3</td><td>4</td><td>4</td></tr><tr><td>4</td><td>4</td><td>4</td></tr><tr><td>5</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>6</td><td>1</td><td>3</td></tr><tr><td>7</td><td>3</td><td>2</td></tr><tr><td>8</td><td>2</td><td>3</td></tr><tr><td>9</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>10</td><td>2</td><td>1</td></tr><tr><td>11</td><td>2</td><td>1</td></tr><tr><td>Score total</td><td>24</td><td>24</td></tr><tr><td>Note individuelle</td><td>55 %</td><td>55 %</td></tr><tr><td>Note moyenne</td><td colspan="2">55 %</td></tr></table>	Éléments R-AMSTAR	GM	PH	1	2	3	2	2	1	3	4	4	4	4	4	5	1	1	6	1	3	7	3	2	8	2	3	9	1	1	10	2	1	11	2	1	Score total	24	24	Note individuelle	55 %	55 %	Note moyenne	55 %	
Éléments R-AMSTAR	GM	PH																																												
1	2	3																																												
2	2	1																																												
3	4	4																																												
4	4	4																																												
5	1	1																																												
6	1	3																																												
7	3	2																																												
8	2	3																																												
9	1	1																																												
10	2	1																																												
11	2	1																																												
Score total	24	24																																												
Note individuelle	55 %	55 %																																												
Note moyenne	55 %																																													

Tableau F-4 Caractéristiques et évaluation de la qualité méthodologique de la revue systématique du NICE

Auteur (année)	NICE, 2018b
Titre	<i>[C] Evidence reviews for diagnostic tests</i>
Objectif	This chapter covers 3 review questions that aim to determine the most accurate initial test, confirmatory test and test combination: • In people with suspected (or under investigation for) Lyme disease, what is the most accurate initial test to identify whether Lyme disease is present? • In people with a positive test for Lyme disease, what is the most accurate test to confirm or rule out Lyme disease? • In people with suspected (or under investigation for) Lyme disease, what is the most accurate combination of tests to identify whether Lyme disease is present?
Nombres d'études incluses et devis	Most accurate initial test • 107 études cas-contrôle et 13 études transversales. Most accurate test to confirm or rule out Lyme disease • 4 études cas-contrôle et 1 étude transversale. Most accurate combination of tests • 14 études cas-contrôle et 1 étude transversale.
Critères d'inclusion	Critères PICOTS énuméré plus bas.
Critères exclusion	Études ne remplissant pas les critères d'inclusion.
Recherche documentaire (années incluses et banques consultées)	Recherche dans les banques MEDLINE et Embase jusqu'au 3 juillet 2017. Recherche dans Cochrane Library : Cochrane Reviews et CENTRAL jusqu'à 2017, DARE et NHSEED jusqu'à 2015 et HTA jusqu'à 2016. Les MeSH recherchées étaient les suivantes : « <i>Borrelia</i> Infections », « Lyme disease », « Erythema Chronicum Migrans » et « Ixodidae » et les mots clés étaient les suivants : « lyme », « tick (bite* or bitten or biting or borne) », « borreliosis or <i>borrelia</i>* or neuroborreliosis or ixodidae or idoes or b burgdorferi or b afzelii or b garinii or b bissettii or b valaisiana or b microti » et « granulocytic anaplasmosis or babesia or babesiosis ». Des restrictions ont été appliquées relativement au type de publication, à la recherche sur les animaux et à la langue (seulement anglais).
Nombre total de participants	Most accurate initial test • 107 études cas-contrôle (17 364 adultes et 505 enfants) et 13 études transversales (1760 adultes et 1529 enfants). Most accurate test to confirm or rule out Lyme disease • 4 études cas-contrôle (433 adultes) et 1 étude transversale (105 adultes). Most accurate combination of tests • 14 études cas-contrôle (4794 adultes) et 1 étude transversale (944 enfants).
Population	Adults (18 years and over), young people (12 to 17 years) and children (under 12 years) with suspected (or under investigation for) Lyme disease.
Intervention	Serology assays: • <i>Borrelia</i> recomLine IgG (Mikrogen) • <i>Borrelia</i> Virastripe IgM/IgG (Viramed) • C6 ELISA (Immunetics) • Diasorin LIAISON <i>Borrelia</i> IgM Quant • Enzygnost Lyme link IgG/VlsE (Siemens) • VIDAS Lyme IgM and IgG (Biomerieux) • Other assays used elsewhere in the world: ○ Anti-<i>Borrelia</i> EUROLINE-RN-AT IgG (Euroimmun)

	○ Anti-<i>Borrelia</i> EUROLINE-WB IgG, IgM (Euroimmun) ○ Anti-<i>Borrelia</i> EUROLONE-RN-AT IgM (Euroimmun) ○ Anti-<i>Borrelia</i> plus VlsE ELISA (IgG) & anti-<i>Borrelia</i> ELISA (IgM; Euroimmun) ○ <i>B. burgdorferi</i> IgG EIA (Diagnostic Automation) ○ <i>Borrelia</i> ViraChip IgG/IgM assay (ViraMed) ○ Capita™ <i>B. burgdorferi</i> IgG.IgM EIA (Trinity Biotech) ○ Genzyme Virotech <i>Borrelia</i> Europe Line (Virotech) ○ Immunoblot IgG (IGeneX) ○ MardX EU Lyme and VLSE Immunoblots (Trinity Biotech) ○ NovaLisa IgG EIA (Nova Tec) ○ Premier Lyme EIA IgG/IgM (Meridian Bioscience Inc.) ○ recomBead <i>Borrelia</i> IgG/IgM v2.0 (Mikrogen) ○ RecomLine <i>Borrelia</i> IgG/IgM Immunoblot (Mikrogen) ○ RecomWell <i>Borrelia</i> IgG/IgM (Mikrogen) ○ SeraSpot Anti-<i>Borrelia</i> IgG/IgM (Seramun Diagnostica GmbH) ○ VIR-ELISA anti-<i>Borrelia</i> IgG/IgM (VIRO-IMMUN Labor-Diagnostika GmbH) Direct microscopic visualisation • Biopsy/histology Lymphocyte transformation tests: • EliSpot • LTT-MELISA® • SpiroFind™ assay (Boulder Diagnostics) CD57 test Inflammatory markers: • C-reactive protein (CRP) • Erythrocyte sedimentation rate (ESR) Full blood count: • Eosinophil • Haemoglobin • Lymphocyte • Monocyte • Neutrophil/Band/ANC • Platelet • White blood cell (WBC) CXCL13 (from a cerebrospinal fluid [CSF] or serum sample) PCR • CSF analysis • Synovial fluid analysis
Comparateur	• <i>Borrelia burgdorferi</i> s.l. culture (Spirochaete is difficult to culture, grows slowly, and is therefore not compatible with providing a rapid diagnostic result). • Polymerase chain reaction (PCR) • Clinical diagnosis All index tests compared with all reference tests and reference tests compared with each other (in this case clinical diagnosis will be the reference standard).

Paramètres évalués (outcomes)	Detecting Lyme disease • Critical: ◦ Sensitivity • Important: ◦ Specificity ◦ Positive Predictive Value ◦ Negative Predictive Value ◦ Receiver Operating Characteristic (ROC) curve or area under curve
Type d'analyse des données	Where possible, meta-analyses were conducted using Cochrane Review Manager (RevMan5)10 software to combine the data given in all studies for each of the outcomes of interest for the review question. Dichotomous outcomes Fixed-effects (Mantel–Haenszel) techniques (using an inverse variance method for pooling) were used to calculate risk ratios (relative risk, RR) for the binary outcomes, which included: • Quality of life (if dichotomised) • cure or resolution of specific symptoms • reduction of specific clinical symptoms (if dichotomised) • the relapse of specific symptoms • adverse events. Continuous outcomes Continuous outcomes were analysed using an inverse variance method for pooling weighted mean differences. These outcomes included: • Symptom scales (such as visual analogue scale) • function and activities of daily living.
Limites méthodologiques rapportées par les auteurs	Aucune
Conclusion générale des auteurs	Clinical evidence statements Very Low quality evidence from 14 case-control studies in adults showed that a combination of ELISAs and immunoblots where both tests detect both IgM and IgG antibodies had the highest coupled sensitivity and specificity for detecting and confirming Lyme disease. Overall sensitivity of test combinations increased with disease progression. Although tests that are less frequently used in clinical practice, such as C6 or WCS ELISAs, also showed a relatively high sensitivity, there was considerably higher variance around the point estimates and the point estimates of these less frequently used tests were mostly lower than for combined IgM/IgG ELISAs. Low quality evidence from 1 cross-sectional study in children showed similarly high sensitivity and specificity point estimates for C6 and WCS ELISAs in combination with IgM/IgG immunoblots for detecting and confirming Lyme disease. No evidence in widely used combined IgM/IgG ELISAs in children was, however, identified. Nearly all of the identified evidence showed a specificity of 99% to 100%. Conclusions generales The committee found the evidence difficult to interpret due to the differences within and between the studies, which meant that meta-analyses were not possible. Studies varied widely in populations, both cases and controls, the types of tests used, test implementation and interpretation of test results. The committee considered evidence from studies on people with unspecified Lyme disease symptoms, or those reporting diagnostic accuracy data for people with different combinations of presentations to be the most difficult to interpret. This was because the time between the point of infection and the test, which can affect the test result, was likely to be very heterogeneous.

	The committee therefore noted that evidence for modern types of ELISAs could not necessarily be extrapolated to other types of ELISAs. The evidence suggested that the combination of initial combined IgM and IgG/ELISA and confirmatory IgM and IgG immunoblot testing had a high sensitivity and specificity, particularly for Lyme arthritis, Lyme carditis and acrodermatitis chronica atrophicans. For initial tests, the evidence generally showed better sensitivity and specificity results for combined IgM and IgG tests for different clinical presentations of Lyme disease compared to IgM-only and IgG-only tests. There was no clear advantage of ELISA tests over immunoblots or vice versa for any clinical presentation. The analyses by time point did not show any clear advantage of 1 test over the other. IgM tests tended to have a higher sensitivity in the early stages of Lyme disease, such as the EM rash, and a lower sensitivity in later stages of Lyme disease. By contrast, the sensitivity of IgG test increased with disease progression. There was a general lack of evidence on confirmatory tests. The committee discussed the value of diagnostic tests for neuroborreliosis using CSF samples. It was suggested that the decision to perform a lumbar puncture might depend on whether the person lives in an area where Lyme disease is more common, where a positive serology may not necessarily indicate an active infection. However, the evidence was not strong enough to inform a recommendation. Evidence from a relatively small number of studies suggested a high sensitivity and high specificity of CXCL13 levels for diagnosing neuroborreliosis. The committee did not consider the quality or quantity of the evidence to be strong enough to inform a recommendation. The value of CXCL13, a biological marker that is not specific to Lyme disease, in helping to build a diagnosis was discussed. The committee also considered the apparent trend towards a good diagnostic accuracy of CXCL13 for neuroborreliosis and recommended that further research on this test should be undertaken. <i>Borrelia burgdorferi</i> s.l. culture and polymerase chain reaction are considered the best diagnostic tests for Lyme disease and were used as reference standards in the evidence review. The tests, however, showed relatively low sensitivity when compared with clinical diagnosis. The committee noted that the relatively low sensitivity could be due to a sampling error, as the bacteria may not exist in the entirety of the sample taken; for example, an aspirate of joint fluid may not grow <i>Borrelia burgdorferi</i> s.l. as the organisms may be localised to the synovium. Based on the identified evidence, current clinical practice and their clinical experience, the committee decided to recommend a combination of an initial C6 IgM and IgG ELISA if there is suspicion of Lyme disease. A confirmatory immunoblot should be done in cases of a positive or equivocal ELISA test result. Immunoblots for IgM and IgG antibodies designed to detect all three main species of the <i>Borrelia burgdorferi</i> s. l. complex should be used for confirmation tests. Testing should be carried out for both IgM and IgG antibodies in acute cases and on CSF samples; IgG blots alone may be used for cases with a prolonged history of symptoms, or if no IgM blot is available and the small lag in IgG antibody appearance is taken into account in interpretation.
Financement de l'étude	Interne.
Conflits d'intérêt	Un document énumérant tous les conflits est disponible sur internet (https://www.nice.org.uk/guidance/ng95/evidence)

Qualité méthodologique (sur R-AMSTAR, [Kung <i>et al.</i> , 2010])	Éléments R-AMSTAR	GM	PH
	1	4	3
	2	1	1
	3	4	3
	4	2	2
	5	4	4
	6	3	3
	7	4	4
	8	3	2
	9	2	1
	10	2	2
	11	4	2
	Score total	33	27
	Note individuelle	75 %	61 %
	Note moyenne	68 %	

Tableau F-5 Caractéristiques et évaluation de la qualité méthodologique de la revue systématique de Waddell et ses collaborateurs

Auteur (année)	Waddell et al., 2016
Titre	<i>The accuracy of diagnostic tests for Lyme disease in humans, a systematic review and meta-analysis of North American research</i>
Objectif	The objective of this systematic review is to summarize the North American evidence on the accuracy of diagnostic tests and test regimes at various stages of LD.
Nombres d'études incluses et devis	48, devis non identifiés
Critères d'inclusion	Included papers examined the accuracy of diagnostic tests for LD in North America after 1995, and included studies that compared results of one test using a validated test panel, results of clinical diagnosis, or a gold standard test result or investigated inter-test agreement.
Critères exclusion	Studies that screened an asymptomatic population for LD were excluded from this study. No inclusion or exclusion criteria were implemented on the type of control group; instead it was evaluated as a source of variation between study results (heterogeneity).
Recherche documentaire (années incluses et banques consultées)	Studies identified in the scoping review that evaluated diagnostic tests for humans were fully evaluated in this systematic review. Années: 1995-2013 Scoping review search strategy Banques : BIOSIS (via web of knowledge), CAB abstracts, Scopus, PubMed, PsycINFO, APA PsycNet, Sociological Abstracts, and EconLit Mots-clés: (lyme OR <i>borrelia</i>) AND ("host" OR sentinel OR landscaping OR "vector" OR "vectors" OR "monitor" OR "monitoring" OR surveillance OR reservoir OR reservoirs OR prevalence OR educate OR education OR barrier OR barriers OR intervene OR intervention OR incidence OR rate OR prevent OR prevention OR control OR risk OR risks OR attitude OR attitudes OR perception OR perceptions OR diagnostic).
Nombre total de participants	n.d.
Population	People suspected of having Lyme disease based on symptoms, and possible exposure.
Test étudié	The index test for this SR on Lyme disease in N. America is the two tier method approved for use in patients suspected of Lyme disease (meet clinical definition) ("EIA □ positive or equivocal □ WB").
Tests comparateurs	Any test being compared to the index test (new test or variation of the two tiered method compared to the index test or the clinical reference standard).
Tests de référence	The clinical evaluation will be the clinical reference standard for this SR.
Paramètres évalués (outcomes)	Sensibilité Spécificité Rapport de vraisemblance positif Rapport de vraisemblance négatif Rapport des cotes diagnostiques
Type d'analyse des données	Hierarchical random effect meta-analysis will be used and if possible meta-regression will be used to explore reasons for heterogeneity in STATA 13. If there are not enough studies, then sub group analysis will be used to evaluate the impact of different study attributes on the effect estimates.
Limites méthodologiques rapportées par les auteurs	Aucune
Conclusion générale des auteurs	The findings of this review are in agreement with other authors that sensitivity was highest for ELISAs targeting C6 and these showed less variability in test sensitivity compared to other tests and test protocols.

	The C6 ELISAs, particularly the commercial assays, had promising sensitivity, specificity and agreement of results with two-tier protocols. Throughout our results there was a positive association between duration of infection/stage of disease and sensitivity of serological LD tests. Thus, recommendations include re-testing after 30 days if the initial serological test was done during the early (nondisseminated) stages of infection and employing IgM assays as well as IgG assays to detect early immune reactions. In studies where the CDC western blot interpretation was paired with different criteria, some showed gains in sensitivity with alternate criteria, but this was usually accompanied by a reduced specificity below an acceptable level. Overall, the sensitivities of PCR studies conducted in North America were lower than those that employed a two-tiered serology diagnostic protocol. The performance of the commercially available Immunitics1C6 <i>B. burgdorferi</i> ELISA™ shows the most promise as a possible standalone test or as part of a two-tiered test protocol; however it did not overcome the low sensitivity of LD diagnostic tests in patients with early LD.																																													
Financement de l'étude	Interne.																																													
Conflits d'intérêt	The authors have declared that no competing interests exist.																																													
Qualité méthodologique (sur R-AMSTAR, [Kung <i>et al.</i> , 2010])	<table><tr><th>Éléments R-AMSTAR</th><th>GM</th><th>PH</th></tr><tr><td>1</td><td>3</td><td>3</td></tr><tr><td>2</td><td>3</td><td>4</td></tr><tr><td>3</td><td>3</td><td>3</td></tr><tr><td>4</td><td>3</td><td>1</td></tr><tr><td>5</td><td>1</td><td>2</td></tr><tr><td>6</td><td>2</td><td>2</td></tr><tr><td>7</td><td>3</td><td>1</td></tr><tr><td>8</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>9</td><td>4</td><td>3</td></tr><tr><td>10</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>11</td><td>3</td><td>1</td></tr><tr><td>Score total</td><td>27</td><td>22</td></tr><tr><td>Note individuelle</td><td>61 %</td><td>50 %</td></tr><tr><td>Note moyenne</td><td colspan="2">56 %</td></tr></table>	Éléments R-AMSTAR	GM	PH	1	3	3	2	3	4	3	3	3	4	3	1	5	1	2	6	2	2	7	3	1	8	1	1	9	4	3	10	1	1	11	3	1	Score total	27	22	Note individuelle	61 %	50 %	Note moyenne	56 %	
Éléments R-AMSTAR	GM	PH																																												
1	3	3																																												
2	3	4																																												
3	3	3																																												
4	3	1																																												
5	1	2																																												
6	2	2																																												
7	3	1																																												
8	1	1																																												
9	4	3																																												
10	1	1																																												
11	3	1																																												
Score total	27	22																																												
Note individuelle	61 %	50 %																																												
Note moyenne	56 %																																													

Tableau F-6 Caractéristiques et évaluation de la qualité méthodologique de la revue systématique de Yang et ses collaborateurs

Auteur (année)	Yang et al., 2016
Titre	<i>Chemokine CXC ligand 13 in cerebrospinal fluid can be used as an early diagnostic biomarker for Lyme neuroborreliosis: A meta-analysis</i>
Objectif	We therefore systematically reviewed the accuracy of serological tests for the diagnosis of Lyme borreliosis in Europe.
Nombres d'études incluses et devis	75, devis cas-témoins et transversale
Critères d'inclusion	Studies performed in Europe and published in English, French, German, Norwegian, Spanish and Dutch were included. We included studies on ELISAs, immunoblots, two-tiered testing algorithms of an ELISA followed by an immunoblot, and specific antibody index measurement (calculated using the antibody titers in both serum and cerebrospinal fluid).
Critères exclusion	We excluded indirect fluorescent antibody assays, as these are rarely used in practice. Studies based on make-up samples were excluded. We also excluded studies for which 2 × 2 tables could not be inferred from the study results.
Recherche documentaire (années incluses et banques consultées)	We searched Embase and MEDLINE (Appendix 1) and contacted experts for studies evaluating serological tests against a reference standard. The reference standard is the test or testing algorithm used to define whether someone has Lyme borreliosis or not. We included studies using any reference standard, but most studies used clinical criteria, sometimes in combination with serology. Années: 1980-2014
Nombre total de participants	n.d.
Population	Pas dit explicitement, résultats présentés pour érythème migrant, neuroborréliose, arthrite de Lyme et maladie de Lyme en générale.
Test étudié	We included studies on ELISAs, immunoblots, two-tiered testing algorithms of an ELISA followed by an immunoblot, and specific antibody index measurement (calculated using the antibody titers in both serum and cerebrospinal fluid).
Tests comparateurs	s.o.
Tests de référence	We included studies using any reference standard, but most studies used clinical criteria, sometimes in combination with serology.
Paramètres évalués (outcomes)	Sensibilité Spécificité
Type d'analyse des données	We used a hierarchical summary ROC meta-regression method for the meta-analyses. Potential sources of heterogeneity were test-type, commercial or in-house, Ig-type, antigen type and study quality. These were added as covariates to the model, to assess their effect on test accuracy.
Limites méthodologiques rapportées par les auteurs	Limitations of this review are the representativeness of the results, the poor reporting of study characteristics and the lack of a true gold standard. Most studies included were case-control studies. These may be easier to perform in a laboratory setting than cross-sectional designs, but their results are less representative for clinical practice. Also the immunoblot was not analysed in a way that is representative for practice: most immunoblots were analysed on the same samples as the ELISAs, while in practice immunoblots will only be used on ELISA-positive samples. EM patients formed the second largest group of patients in our review. The low sensitivity in this group of patients supports the guidelines stating that serological testing in EM patients is not recommended [86]. On the other hand, patients with atypical manifestations were not included in the reviewed studies, while this group of patients does form a diagnostic problem [87, 88]. A more detailed analyses of the included patients' characteristics and test characteristics would have been nice, but these characteristics were poorly reported. This is also reflected in the Quality-assessment table, with many 'unclear' scores, even for more recent studies. Authors may not have been aware of existing reporting guidelines and we therefore suggest that authors of future studies use the

	STAndards for Reporting Diagnostic accuracy studies (STARD) to guide their manuscript [89]. There is no gold standard for Lyme borreliosis, so we used the reference standard as presented by the authors of the included studies. This may have added to the amount of variation. Furthermore, many of the investigated studies included the results from antibody testing in their definition of Lyme borreliosis, which may have overestimated sensitivity and specificity. However, this was not proven in our heterogeneity analyses.																																													
Conclusion générale des auteurs	We found no evidence that ELISAs have a higher or lower accuracy than immunoblots; neither did we find evidence that two-tiered approaches have a better performance than single tests. However, the data in this review do not provide sufficient evidence to make inferences about the value of the tests for clinical practice. Valid estimates of sensitivity and specificity for the tests as used in practice require well-designed cross-sectional studies, done in the relevant clinical patient populations. Furthermore, information is needed about the prevalence of Lyme borreliosis among those tested for it and the clinical consequences of a negative or positive test result. The latter depend on the place of the test in the clinical pathway and the clinical decisions that are driven by the test results or not. Future research should primarily focus on more targeted clinical validations of these tests and research into appropriate use of these tests.																																													
Financement de l'étude	This project was funded by the European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC).																																													
Conflits d'intérêt	All authors declare: HS and ML received financial support for the submitted work from ECDC; RD has received personal fees from Diariosin and Orian Diagnostica, personal fees and other from Siemens Diagnostica, other from Oxoid Thermofisher and Gilead, outside the submitted work; VF has received honoraria from DiaSorin, Mikrogen, Siemens and Virotech. HZ and WVB are employees of ECDC. All others report no support from any organisation for the submitted work; no financial relationships with any organisations that might have an interest in the submitted work in the previous three years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work. The funding source did not have any direct role in the study design, data collection, analysis or interpretation of data, except of funding the required resources. HZ and WVB are employees of ECDC but had no role in the dataextraction or study selection. All other authors are independent of ECDC.																																													
Qualité méthodologique (sur R-AMSTAR, [Kung <i>et al.</i> , 2010])	<table><tr><th>Éléments R-AMSTAR</th><th>GM</th><th>PH</th></tr><tr><td>1</td><td>1</td><td>3</td></tr><tr><td>2</td><td>3</td><td>4</td></tr><tr><td>3</td><td>3</td><td>3</td></tr><tr><td>4</td><td>4</td><td>2</td></tr><tr><td>5</td><td>3</td><td>2</td></tr><tr><td>6</td><td>1</td><td>2</td></tr><tr><td>7</td><td>4</td><td>3</td></tr><tr><td>8</td><td>2</td><td>1</td></tr><tr><td>9</td><td>3</td><td>4</td></tr><tr><td>10</td><td>3</td><td>1</td></tr><tr><td>11</td><td>3</td><td>3</td></tr><tr><td>Score total</td><td>30</td><td>28</td></tr><tr><td>Note individuelle</td><td>68 %</td><td>64 %</td></tr><tr><td>Note moyenne</td><td colspan="2">66 %</td></tr></table>	Éléments R-AMSTAR	GM	PH	1	1	3	2	3	4	3	3	3	4	4	2	5	3	2	6	1	2	7	4	3	8	2	1	9	3	4	10	3	1	11	3	3	Score total	30	28	Note individuelle	68 %	64 %	Note moyenne	66 %	
Éléments R-AMSTAR	GM	PH																																												
1	1	3																																												
2	3	4																																												
3	3	3																																												
4	4	2																																												
5	3	2																																												
6	1	2																																												
7	4	3																																												
8	2	1																																												
9	3	4																																												
10	3	1																																												
11	3	3																																												
Score total	30	28																																												
Note individuelle	68 %	64 %																																												
Note moyenne	66 %																																													

ANNEXE G

Caractéristiques, évaluation de la qualité méthodologique et extraction pour la PCR

1. PCR sur une biopsie cutanée

Tableau G-1 Valeur diagnostique de la PCR sur une biopsie cutanée dans le contexte d'un érythème migrant (Amérique du Nord)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Cible (PCR)	Population incluse			Sensibilité % (IC95 %)	Spécificité % (IC95 %)
					Type	N	Caractéristiques		
Liveris <i>et al.</i> , 2012 (Waddell et HAS)	Cohorte de cas	Clinical diagnosis	Biais Patient selection, reference standard Problème d'applicabilité Faible (selon Waddell 2016)	flagellin (<i>flaB</i>)	Cas	35	Adult patients with a clinical diagnosis of EM that had been established at the Lyme Disease Diagnostic Center (Valhalla, NY) in the years 2005, 2006 and 2007 (single EM patients). Exclusion: patients had recently been treated with a beta-lactam or tetracycline antibiotic before the plasma sample was obtained.	46	s.o.
Molins <i>et al.</i> , 2014 (NICE C)	Cas-Témoins	Clinical diagnosis	Biais Patient selection, reference standard Problème d'applicabilité Faible (selon NICE 2018)	flagellin	Cas	29	Collection d'échantillons des CDC, érythème migrant ≥ 18 years of age, appropriate epidemiological risk, a skin lesion consistent with an EM ≥ 5 cm in diameter and, whenever possible, corroboration of <i>B. burgdorferi</i> infection by culture and/or PCR. Early Lyme disease with EM—acute phase.	66	s.o.

Tableau G-2 Valeur diagnostique de la PCR sur une biopsie cutanée dans le contexte d'un érythème migrant (Europe)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Cible (PCR)	Population incluse			Sensibilité % (IC95 %)	Spécificité % (IC95 %)
					Type	N	Caractéristiques		
Moter <i>et al.</i> , 1994 (NICE C et HAS)	Cas-Témoins	Clinical diagnosis	Biais Patient selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible (selon NICE)	OspA	Cas	10	Skin biopsies were obtained from patients with Lyme disease who had skin manifestations (≥ 4 patients au stade disséminé).	80	s.o.
					Témoins	4	Normal skin : biopsies from healthy individuals with no signs of skin disease were included as negative controls.	s.o.	100
Von Stedingk <i>et al.</i> , 1995 (NICE C)	Cas-Témoins	Clinical diagnosis	Biais Patient selection, reference standard Problème d'applicabilité Faible	produit spécifique de 356 pb et 126 pb	Cas	26	Erythema migrans was diagnosed on the basis of clinical history and findings which were typical in all cases. Only one of the 26 patients with erythema migrans had multiple skin lesions indicating disseminated infection. The duration of the erythema migrans lesion at the time of the biopsy ranged from two days to ten months (median 2 weeks).	69	s.o.
					Témoins	76	Skin removed during plastic surgery (n = 67), volunteers among medical staff (n = 5), non-borrelial disorders (n = 4).	s.o.	100
Rijpkema <i>et al.</i> , 1997 (HAS)	Cohorte de cas	Clinical diagnosis	Biais Patient selection, index test Problème d'applicabilité Faible	OspA	Cas	20	EM had a size of 5 cm or more at presentation.	75	s.o.
Picken <i>et al.</i> , 1997 (HAS)	Cohorte de cas	Clinical diagnosis	Biais Faible Problème d'applicabilité Faible	flagellin	Cas	758	Patients with typical erythema migrans lesions of recent onset (including multiple erythema migrans lesions).	25	s.o.
Brettschneider <i>et al.</i> , 1998 (HAS)	Cas-Témoins	Clinical diagnosis	Biais Patient selection, index test Problème d'applicabilité Faible	23S rRNA et 66-kDa protein gene	Cas	31	Patients with early-stage skin borreliosis. A total of 15 patients had lesions lasting less than 4 weeks, referred to as erythema migrans (EM), and 2 of these patients had multiple erythematous migrantia (MEM). A total of 16 patients had lesions lasting longer than 4 weeks, referred to as erythema chronicum migrans (ECM).	88	s.o.
					Témoins	10	Healthy controls	s.o.	100

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Cible (PCR)	Population incluse			Sensibilité % (IC95 %)	Spécificité % (IC95 %)
					Type	N	Caractéristiques		
Lebech <i>et al.</i> , 2000 (NICE C et HAS)	Cas- témoins	Clinical diagnosis	Biais Patient selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	16S rRNA	Cas	31	EM appearance clinique typique	71	s.o.
					Témoins	33	Healthy controls (n = 7), other neurological diseases (n = 20), high-dose antibiotic treatment for other infectious diseases (n = 6).	s.o.	100
O'Rourke <i>et al.</i> , 2013 (HAS)	Cas- témoins	Clinical diagnosis	Biais Patient selection, index test Problème d'applicabilité Faible	16S rRNA	Cas	121	All patients had a typical single EM lesion defined according to recently published European criteria	78	s.o.
Moniuszko <i>et al.</i> , 2015 (HAS)	Cohorte de cas	Clinical diagnosis	Biais Patient selection, index test Problème d'applicabilité Faible	flagellin	Cas	93	Patients diagnosed clinically with ÉM. The mean diameter of the skin lesion was 14.3 ± 8 cm. Four (5%) patients had multiple EM at the same time. Twenty-nine (31%) patients suffered from headache, 25 (26%) from muscle pain, 13 (14%) from joints pain, 27 (28%) from tiredness and 14 (15%) had fever.	48	s.o.

2. PCR sur un échantillon sanguin

Tableau G-3 Valeur diagnostique de la PCR sur un échantillon sanguin dans le contexte d'un érythème migrant (Amérique du Nord)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Cible (PCR)	Population incluse			Sensibilité % (IC95 %)	Spécificité % (IC95 %)
					Type	N	Caractéristiques		
Liveris <i>et al.</i> , 2012 (Waddell et HAS)	Cohorte de cas	Clinical diagnosis	Biais Patient selection, reference standard Problème d'applicabilité Faible	flagellin (<i>flaB</i>)	Cas	41	Adult patients with a clinical diagnosis of EM that had been established at the Lyme Disease Diagnostic Center (Valhalla, NY) in the years 2005, 2006 and 2007 (single EM patients).	37	s.o.
				* nPCR qPCR (<i>flaB</i>)	Cas	42	Exclusion: patients had recently been treated with a beta-lactam or tetracycline antibiotic before the plasma sample was obtained.	31	s.o.
Eshoo <i>et al.</i> , 2012 (Waddell)	Cas-témoins	Diagnostic clinique et sérologie à deux volets positifs	Biais Index test, comparison test Problème d'applicabilité Faible	7 cibles, rpoC, rplB, leuS, flaB, ospC, hbb, gyrB	Cas	21	Patients presented in the spring and summer of 2009 with a rash consistent with EM and systemic symptoms consistent with an acute <i>B. burgdorferi</i> infection such as general malaise, headache and the 'flulike' symptoms. Exclusion: patients with a prior history of Lyme disease or symptom duration of their current illness of longer than 3 months or a history of chronic illnesses associated with immune suppression or chronic functional somatic disorders were excluded.	62 (40 – 79)	s.o.
					Témoins	44	Healthy donors at a donation site in Pennsylvania for the molecular and serological testing.	s.o.	100
Molins <i>et al.</i> , 2014 (NICE C)	Cas-témoins	Clinical diagnosis	Biais Patient selection, reference standard Problème d'applicabilité Faible	flagellin	Cas	37	Collection d'échantillons des CDC, Érythème migrant ≥ 18 years of age, appropriate epidemiological risk, a skin lesion consistent with an EM ≥ 5 cm in diameter and, whenever possible, corroboration of <i>B. burgdorferi</i> infection by culture and/or PCR. Early Lyme disease with EM —acute phase.	59	s.o.

Tableau G-4 Valeur diagnostique de la PCR sur un échantillon sanguin dans le contexte d'un érythème migrant (Europe)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Cible (PCR)	Population incluse			Sensibilité % (IC95 %)	Spécificité % (IC95 %)
					Type	N	Caractéristiques		
Moniuszko <i>et al.</i> , 2015 (HAS)	Cohorte de cas	Clinical diagnosis	Biais Patient selection, index test Problème d'applicabilité Faible	flagellin	Cas	93	Patients diagnosed clinically with ÉM. The mean diameter of the skin lesion was 14.3 ± 8 cm. Four (5%) patients had multiple EM at the same time. Twenty-nine (31%) patients suffered from headache, 25 (26%) from muscle pain, 13 (14%) from joints pain, 27 (28%) from tiredness and 14 (15%) had fever.	2	n.d.

Tableau G-5 Valeur diagnostique de la PCR d'un échantillon sanguin dans le contexte de la neuroborréliose (Europe)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Cible (PCR)	Population incluse			Sensibilité % (IC95 %)	Spécificité % (IC95 %)
					Type	N	Caractéristiques		
Cerar <i>et al.</i> , 2008 (HAS)	Cas-témoins	Clinical diagnosis	Biais Sélection des patients, test index, test de référence Problème d'applicabilité Test index	OspA B. garinii principalement	Cas	48	Patients with a working clinical diagnosis of Lyme neuroborreliosis : erythema migrans within 4 months before the appearance of neurological symptoms and signs, including radiculoneuritis and/or peripheral facial palsy, and pleocytosis. At inclusion in the study (time of the initial examination), the median duration of neurological signs/symptoms was 10 (median, 2 to 90) days in patients with Lyme neuroborreliosis and 14 (1 to 120) days in those with suspected Lyme neuroborreliosis.	85	s.o.
					Témoins	63	Control group (n=42): adult patients with tick-borne encephalitis (TBE; clinical signs/symptoms of meningoencephalitis, pleocytosis, and serological confirmation of TBE virus infection demonstrated by the presence of specific serum immunoglobulin M and immunoglobulin G antibodies) Neurosurgical patients (n=21): adults are patients with no signs of borreliosis or TBE (tick-borne encephalitis) virus infection from whom CSF samples were collected during surgery for brain tumors	s.o.	97

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Cible (PCR)	Population incluse			Sensibilité % (IC95 %)	Spécificité % (IC95 %)
					Type	N	Caractéristiques		
				Intergenic region : <i>rrf-rrl</i> B. garinii (principal element)	Cas	48	Patients with a working clinical diagnosis of Lyme neuroborreliosis : erythema migrans within 4 months before the appearance of neurological symptoms and signs, including radiculoneuritis and/or peripheral facial palsy, and pleocytosis. At inclusion in the study (time of the initial examination), the median duration of neurological signs/symptoms was 10 (median, 2 to 90) days in patients with Lyme neuroborreliosis and 14 (1 to 120) days in those with suspected Lyme neuroborreliosis.	10	s.o.
					Témoins	63	Control group (n=42): adult patients with tick-borne encephalitis (TBE; clinical signs/symptoms of meningoencephalitis, pleocytosis, and serological confirmation of TBE virus infection demonstrated by the presence of specific serum immunoglobulin M and immunoglobulin G antibodies) Neurosurgical patients (n=21): adults are patients with no signs of borreliosis or TBE (tick-borne encephalitis) virus infection from whom CSF samples were collected during surgery for brain tumors	s.o.	97

3. PCR sur le liquide céphalorachidien

Tableau G-6 Valeur diagnostique de la PCR d'un liquide céphalorachidien dans le contexte de la neuroborréliose (Europe)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Gène amplifié par la PCR	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Barstad <i>et al.</i> , 2018	Étude prospective multicentre cas-témoins pour la portion diagnostique	Pléocytose combinée à l'index d'anticorps	Biais Sélection des patients, test index Problème d'applicabilité Test index	OspA, 16s rRNA genes (<i>Borrelia burgdorferi</i>)	Cas	58	Children – confirmed Lyme neuroborreliosis (LNB) : 1. CSF pleocytosis ($>5 \times 10^6$ cells/liter); 2. AI (antibody index) positive.	45	s.o.
				Borrelia garinii et Borrelia bavariensis principalement	Témoins	28	Children – negative control (n=16) and non-Lyme aseptic meningitis (n=12). The non-Lyme aseptic meningitis : 1. CSF pleocytosis ($>5 \times 10^6$ cells/liter); 2. AI negative; 3. CSF negative for B. burgdorferi sensu lato Ab; 4. other, more likely agents of meningitis identified in CSF, serum, or feces; 5. No EM in the past 10 wks.	s.o.	100
					Témoins	16	Children – Negative control : 1. non CSF pleocytosis; 2. No facial nerve palsy; 3. Serum and CSF negative for B. burgdorferi sensu lato antibody (Ab); 3. no EM (erythem migrant) ever; 4. duration of symptoms, >1 mo, or >1 mo between the start of symptoms and a negative result for B. burgdorferi sensu lato Ab in serum at available follow-up test.	s.o.	100
		Présence d'anticorps dans le sang ou le CSF combinée à la présence ou non d'un EM et à l'absence d'autres pathogènes pouvant expliquer la méningite.		OspA, 16s rRNA genes (<i>Borrelia burgdorferi</i>) Borrelia garinii et Borrelia bavariensis principalement	Cas	18	Children – probable Lyme neuroborreliosis : 1. CSF pleocytosis ($>5 \times 10^6$ cells/liter); 2. AI negative; 3. Positive for B. burgdorferi sensu lato Ab in serum and/or CSF at admission or, if available, at follow-up, and/or EM in the past 10 wks; 4. no other agents for meningitis identified. Children with probable LNB were considered likely to have LNB because LNB is the predominant cause of aseptic meningitis in children in this region (24) and it has been shown previously that this group has a clinical presentation	50	s.o.

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Gène amplifié par la PCR	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
							similar to that of children with confirmed LNB in this area (9).		
Cerar <i>et al.</i> , 2008 (HAS)	Cas-témoins	Clinical diagnosis	Biais Sélection des patients, test index, test de référence Problème d'applicabilité Test index	OspA B. garinii principalement	Cas	48	Patients with a working clinical diagnosis of Lyme neuroborreliosis : erythema migrans within 4 months before the appearance of neurological symptoms and signs, including radiculoneuritis and/or peripheral facial palsy, and pleocytosis. At inclusion in the study (time of the initial examination), the median duration of neurological signs/symptoms was 10 (median, 2 to 90) days in patients with Lyme neuroborreliosis and 14 (1 to 120) days in those with suspected Lyme neuroborreliosis.	21	s.o.
					Témoins	63	Control group (n=42) and neurosurgical patients (n=21). This group of 21 adults are patients with no signs of borreliosis or TBE (tick-borne encephalitis) virus infection from whom CSF samples were collected during surgery for brain tumors.	s.o.	97
					Témoins	42	The control group comprised 42 adult patients with tick-borne encephalitis (TBE; clinical signs/symptoms of meningoencephalitis, pleocytosis, and serological confirmation of TBE virus infection demonstrated by the presence of specific serum immunoglobulin M and immunoglobulin G antibodies).	s.o.	95
				Intergenic region : <i>rrf-rrl</i> B. garinii principalement	Cas	48	Patients with a working clinical diagnosis of Lyme neuroborreliosis : erythema migrans within 4 months before the appearance of neurological symptoms and signs, including radiculoneuritis and/or peripheral facial palsy, and pleocytosis. At inclusion in the study (time of the initial examination), the median duration of neurological signs/symptoms was 10 (median, 2 to 90) days in patients with Lyme neuroborreliosis and 14 (1 to 120) days in those with suspected Lyme neuroborreliosis.	21	s.o.

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Gène amplifié par la PCR	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
					Témoins	63	Control group (n=42) and neurosurgical patients (n=21). This group of 21 adults are patients with no signs of borrelial or TBE (tick-borne encephalitis) virus infection from whom CSF samples were collected during surgery for brain tumors.	s.o.	98
					Témoins	42	The control group comprised 42 adult patients with tick-borne encephalitis (TBE; clinical signs/symptoms of meningoencephalitis, pleocytosis, and serological confirmation of TBE virus infection demonstrated by the presence of specific serum immunoglobulin M and immunoglobulin G antibodies).	s.o.	98
Forselv et al., 2018	Cas-témoins	Criteria from European diagnostic guidelines (EFNS)	Biais Sélection des patients, test index Problème d'applicabilité Faible	OspA and/or 16s rRNA	Cas	28	Patients with definite (n=20) or possible LNB (n=8): classified according to European diagnostic guidelines.	25	s.o.
					Témoins	137	Controls (no LNB) : patients who did not fulfill the criteria of European diagnostic guidelines.	s.o.	100
Lebech et Hansen, 1992 (NICE)	Cas-témoins	Pléocytose combinée à la production d'anticorps dans le CSF	Biais Patient selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Aucun	Flagellin B. burgdorferi	Cas	10	Patients with active neuroborreliosis : 8 patients with early LNB (second-stage), 2 patients with late LNB (third-stage; chronic progressive encephalomyelitis) The diagnosis of neuroborreliosis was, in every patient, based on lymphocytic pleocytosis and definite B. burgdorferi-specific intrathecal immunoglobulin M (IgM) and/or IgG antibody synthesis in CSF.	20	s.o.
					Témoins	10	Patients with urinary tract infections	s.o.	100
					Témoins	25	Healthy control patients	s.o.	100
Lebech et al., 1998 (NICE)	Cas-témoins	Tableau Clinique	Biais Patient selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Elevée	OspA (amplified by OspA-149 and OspA-319; B. burgdorferi B31) Borrelia garinii et Borrelia bavariensis	Cas	150	Patients with active neuroborreliosis : 148 patients with early LNB (stage 2), 2 patients with chronic neuroborreliosis (stage 3). Lymphocytic pleocytosis in the CSF was found in 148 patients (median, 130 white blood cells (WBC)/ μ L; range, 9 to 1882 WBC/ μ L). Normal CSF cell count was found in two patients pretreated with high doses of steroids for several weeks. At the time of diagnosis, 131 patients (87.3%) had a significant level of B. burgdorferi-specific immunoglobulin (Ig)G and/or IgM in serum. A Borrelia	21	s.o.

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Gène amplifié par la PCR	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Lebech <i>et al.</i> , 2000 (NICE)	Cas-témoins	Pléiocytose et présence d'anticorps dans le sang ou le CSF	Biais Patient selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Élevée	16S rRNA B. burgdorferi			burgdorferi-specific intrathecal IgM and/or IgG antibody synthesis in CSF was found in 129 (86.0%) of the patients.		
					Témoins	70	Patients with other neurologic disease and without any clinical suspicion of Lyme borreliosis	s.o.	99
					Cas	30	Patients with active neuroborreliosis : 29 patients with early neuroborreliosis (stage 2) and 1 patient with chronic neuroborreliosis (stage 3). All patient had lymphocytic pleocytosis and an elevated spinal protein level. At the time of diagnosis, 26 patients had a significant level of Borrelia burgdorferi specific IgG and/or IgM in serum. Borrelia burgdorferi-specific intrathecal IgM and/or IgG antibody synthesis in CSF was found in 90%.	17	s.o.
Priem <i>et al.</i> , 1997 (NICE)	Cas-témoins	Diagnostic clinique combiné à pléiocytose ou production d'anticorps dans le CSF	Biais Patient selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Aucun	OpsA ou p66 (at least one primer)	Témoins	20	Patients with other unrelated neurological diseases and no clinical suspicion de Lyme borreliosis All serum and CSF specimens from control individuals were seronegative for Bb, and none had Borrelia burgdorferi-specific intrathecal antibody production.	s.o.	100
					Cas	19	Patients (n=22) with neuroborreliosis : who had a clinical picture indicating Lyme borreliosis like Bannwarth's syndrome and a cerebrospinal fluid (CSF) pleocytosis or elevated CSF protein levels or when an autochthonous intrathecal production of specific antiborrelial antibodies could be demonstrated.	79	s.o.
					Témoins	31	CSF samples: 12 CSF from 16 patients with collagen vascular diseases (mainly systemic lupus erythematosus); 14 CSF samples from 14 patients with inflammatory CNS diseases, including multiple sclerosis, myelitis, meningitis, and radiculitis; 7 CSF from 7 patients with noninflammatory neurologic diseases.	s.o.	100
				OspA primer only	Cas	19	Patients (n=22) with neuroborreliosis : who had a clinical picture indicating Lyme borreliosis like Bannwarth's	32	s.o.

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Gène amplifié par la PCR	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
							syndrome and a cerebrospinal fluid (CSF) pleocytosis or elevated CSF protein levels or when an autochthonous intrathecal production of specific antiborrelial antibodies could be demonstrated.		
					Témoins	31	CSF samples: 12 CSF from 16 patients with collagen vascular diseases (mainly systemic lupus erythematosus); 14 CSF samples from 14 patients with inflammatory CNS diseases, including multiple sclerosis, myelitis, meningitis, and radiculitis; 7 CSF from 7 patients with noninflammatory neurologic diseases.	s.o.	100
				p66 primer only	Cas	19	Patients (n=22) with neuroborreliosis : who had a clinical picture indicating Lyme borreliosis like Bannwarth's syndrome and a cerebrospinal fluid (CSF) pleocytosis or elevated CSF protein levels or when an autochthonous intrathecal production of specific antiborrelial antibodies could be demonstrated.	32	s.o.
					Témoins	31	CSF samples : 12 CSF from 16 patients with collagen vascular diseases (mainly systemic lupus erythematosus); 14 CSF samples from 14 patients with inflammatory CNS diseases, including multiple sclerosis, myelitis, meningitis, and radiculitis; 7 CSF from 7 patients with noninflammatory neurologic diseases.	s.o.	100
De Leeuw <i>et al.</i> , 2014 (HAS)	Cas-témoins	Production d'anticorps dans le CSF	Biais Sélection des patients Problème d'applicabilité Faible	OspA	Cas	26	Samples (n=26) from patients (n=22) with proven neuroborreliosis as defined by positive intrathecal antibody production.	12	s.o.
					Témoins	48	Samples (n=48) from patients (n=48) with seronegative results.	s.o.	100
				Multiplex PCR : OspA, IGS, FlaB	Cas	26	Samples (n=26) from patients (n=22) with proven neuroborreliosis as defined by positive intrathecal antibody production.	12	s.o.
					Témoins	48	Samples (n=48) from patients (n=48) with seronegative results.	s.o.	100

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Gène amplifié par la PCR	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
				Combinaison PCR: multiplex (OspA, IGS, FlaB) + 16S rRNA RT-qPCR	Cas	26	Samples (n=26) from patients (n=22) with proven neuroborreliosis as defined by positive intrathecal antibody production.	15	s.o.
					Témoins	48	Samples (n=48) from patients (n=48) with seronegative results.	s.o.	100

4. PCR sur le liquide synovial

Tableau G-7 Valeur diagnostique de la PCR sur le liquide synovial dans le contexte de l'arthrite de Lyme (Amérique du Nord)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Gène amplifié par la PCR	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Nocton <i>et al.</i> , 1994 (NICE et HAS)	Cas-témoins	Clinical diagnosis (criteria: brief intermittent attacks of oligoarticular arthritis, exposure in an area of endemic disease, elevated antibody response to B.b on ELISA and exclusion of other known forms of arthritis)	Biais Patient selection, reference standard Problème d'applicabilité Élevé	OspA	Cas	88	Lyme arthritis : brief attacks of oligoarticular arthritis, exposure in an area of endemic disease, an elevated antibody response to <i>B. burgdorferi</i> on enzyme-linked immunosorbent assay, and the exclusion of other known forms of arthritis.	85	s.o.
					Témoins	64	Other forms of arthritis, rheumatoid arthritis, juvenile rheumatoid arthritis.	s.o.	100
Deanehan <i>et al.</i> , 2013 (INESSS)	Série de cas	Critères des CDC	Biais Faible Problème d'applicabilité Faible	n.d.	Cas	48	Children with knee monoarthritis. Diagnostic de la maladie de Lyme basé sur les critères des CDC.	48	s.o.
Molins <i>et al.</i> , 2014 (NICE)	Cas-témoins	Clinical diagnosis/ critères des CDC	Biais Patient selection, reference standard Problème d'applicabilité Faible	flagellin	Cas	18	Collection d'échantillons des CDC, arthrite de Lyme. Meets the CDC criteria for Lyme arthritis as defined by a patient with intermittent or chronic oligoarticular arthritis, primarily in the joints. Additionally, the diagnosis is accompanied by a positive two-tier test that is interpreted according to CDC guidelines and whenever possible, corroboration of <i>B. burgdorferi</i> infection by PCR of joint fluid.	39	s.o.

ANNEXE H

Caractéristiques, évaluation de la qualité méthodologique et extraction pour la culture

1. Culture bactérienne d'une biopsie cutanée

Tableau H-1 Valeur diagnostique de la culture bactérienne d'une biopsie cutanée (Amérique du Nord)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Milieu culture	Population incluse			Sensibilité % (IC95 %)	Spécificité % (IC95 %)
					Type	N	Caractéristiques		
Gomes-Solecki <i>et al.</i> , 2001 (Waddell et NICE C)	Cas-témoins	Clinical diagnosis	Biais Selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	BSK	Cas	26	Clinically and laboratory well-characterised Lyme disease – early localised infections typified by the presence of well-defined EM in patients from an endemic area.	81	s.o.
Liveris <i>et al.</i> , 2012 (Waddell et HAS)	Cas-témoins	Clinical diagnosis	Biais Patient selection Problème d'applicabilité Faible	BSK	Cas	35	Adult patients with a clinical diagnosis of EM that had been established at the Lyme Disease Diagnostic Center (Valhalla, NY) in the years 2005, 2006 and 2007 (single EM patients). Exclusion: patients had recently been treated with a beta-lactam or tetracycline antibiotic before the plasma sample was obtained.	71	s.o.
Molins <i>et al.</i> , 2014 (NICE C)	Cas-témoins	clinical diagnosis	Biais Patient selection, reference standard Problème d'applicabilité Faible	BSK	Cas	30	Collection d'échantillons des CDC, érythème migrant ≥ 18 years of age, appropriate epidemiological risk, a skin lesion consistent with an EM ≥ 5 cm in diameter and, whenever possible, corroboration of <i>B. burgdorferi</i> infection by culture and/or PCR. Early Lyme disease with EM —acute phase.	50	s.o.

Tableau H-2 Valeur diagnostique de la culture bactérienne d'une biopsie cutanée dans le contexte d'un érythème migrant (Europe)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Milieu culture	Population incluse			Sensibilité % (IC95 %)	Spécificité % (IC95 %)
					Type	N	Caractéristiques		
Picken <i>et al.</i> , 1997	Cohorte prospective	Clinical diagnosis	Biais Faible	MKP	Cas	758	Patients with typical erythema migrans lesions of recent onset (including multiple erythema migrans lesions).	36	s.o.
(HAS)	Cas-témoins pour la valeur diagnostique		Problème d'applicabilité Faible	BSK	Cas	758	Patients with typical erythema migrans lesions of recent onset (including multiple erythema migrans lesions).	24	s.o.
Lebech <i>et al.</i> , 2000	Cas-témoins	Clinical diagnosis	Biais Patient selection, index test, reference standard	BSK	Cas	31	EM. Appearance clinique typique.	29	s.o.
(NICE C et HAS)			Problème d'applicabilité Faible						
Ruzic-Sabljić <i>et al.</i> , 2014	Cohorte retrospective	Clinical diagnosis, critères des CDC	Biais Patient selection, index test	BSK	Cas	235	Adult patients with solitary erythema migrans.	25	s.o.
(HAS)	Cas-témoins pour la valeur diagnostique		Problème d'applicabilité Faible	MKP	Cas	235	Adult patients with solitary erythema migrans.	43	s.o.
O'Rourke <i>et al.</i> , 2013	Cas-témoins	Clinical diagnosis	Biais Patient selection, index test	BSK	Cas	118	All patients had a typical single EM lesion defined according to recently published European criteria.	55	s.o.
(HAS)			Problème d'applicabilité Faible						

2. Culture bactérienne d'un échantillon sanguin

Tableau H-3 Valeur diagnostique de la culture bactérienne d'un échantillon sanguin dans le contexte d'un érythème migrant (Amérique du Nord)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Milieu culture	Population incluse			Sensibilité % (IC95 %)	Spécificité % (IC95 %)
					Type	N	Caractéristiques		
Wormser <i>et al.</i> , 1998 (Waddell)	Série de cas	Clinical diagnosis	Biais Patient selection, reference standard Problème d'applicabilité Faible	BSK	Cas	19	Untreated adult patients with erythema migrans. Patients avec un érythème migrant solitaire.	26	s.o.
Liveris <i>et al.</i> , 2012 (Waddell et HAS)	Cas-témoins	Clinical diagnosis	Biais Patient selection Problème d'applicabilité Faible	BSK	Cas	42	Adult patients with a clinical diagnosis of EM that had been established at the Lyme Disease Diagnostic Center (Valhalla, NY) in the years 2005, 2006 and 2007 (single EM patients). Exclusion: patients had recently been treated with a beta-lactam or tetracycline antibiotic before the plasma sample was obtained.	57	s.o.
Molins <i>et al.</i> , 2014 (NICE C)	Cas-témoins	Clinical diagnosis	Biais Patient selection, reference standard Problème d'applicabilité Faible	BSK	Cas	39	Collection d'échantillons des CDC, érythème migrant ≥ 18 years of age, appropriate epidemiological risk, a skin lesion consistent with an EM ≥ 5 cm in diameter and, whenever possible, corroboration of <i>B. burgdorferi</i> infection by culture and/or PCR. Early Lyme disease with EM—acute phase.	44	s.o.

ANNEXE I

Caractéristiques, évaluation de la qualité méthodologique et extraction pour les tests sérologiques

1. ELISA LCE

Tableau I-1 Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	N	Caractéristiques		
Pavia <i>et al.</i> , 2000 (Waddell)	Cas-témoins	Critères des CDC	Biais Patient selection Problème d'applicabilité Faible	Lyme Stat System	Cas	65	Patient with erythema migrans (EM) rash alone (early localized Lyme disease).	42	s.o.
					Témoins	100	Healthy blood donors having no history of Lyme disease but who reside in or near areas of Westchester County, NY, USA where Lyme disease is highly endemic.	s.o.	98
Gomes-Solecki <i>et al.</i> , 2001 (Waddell et NICE C)	Cas-témoins	Clinical diagnosis (culture isolation from the skin lesion or photographic documentation required for EM)	Biais Selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Wampole	Cas	30	Clinically and laboratory well-characterised Lyme disease – early localised infections typified by the presence of well-defined EM in patients from an endemic area.	50	s.o.
					Témoins	193	Syphilis (n = 20), maladie auto-immune (n = 20), EBV et CMV (n = 13), Parvovirus (n = 10), conditions neurologiques (n = 20), human granulocytic ehrlichiosis (n = 10), healthy controls (n = 100).	s.o.	92
					Témoins	100	Healthy controls	s.o.	95
Branda <i>et al.</i> , 2010 (Waddell, NICE C, HAS, Cook)	Cas-témoins	Clinical diagnosis (CDC surveillance criteria)	Biais Patient selection, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Vidas	Cas	79	Patients with culture-confirmed EM	42	s.o.
					Témoins	240	Patients (with or without a history of LD) who did not currently meet criteria for LD (n = 74) and healthy subjects (n = 166).	s.o.	89
					Témoins	166	Healthy control subjects, (n = 66) from areas of LD endemicity and (n = 100) from New Zealand.	s.o.	97
				Wampole	Cas	27	Patients with culture-confirmed EM	48	s.o.
					Témoins	29	Subjects with other illnesses were tested; 10 had rheumatoid arthritis, 10 had systemic lupus erythematosus and 9 had syphilis.	s.o.	90

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	N	Caractéristiques		
Branda <i>et al.</i> , 2011 (Waddell et NICE C)	Cas-témoins	Clinical diagnosis (CDC surveillance criteria)	Biais Selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Wampole ou Vidas	Cas	63	Patients with culture-confirmed erythema migrans	52	s.o.
					Témoins	1300	Symptomatic patients not meeting CDC criteria for Lyme disease (N = 54), healthy controls during routine visits (région endémique [N = 1146] et région non-endémique [n = 100]).	s.o.	97
					Témoins	1246	Healthy controls during routine visits (région endémique [N = 1146] et région non-endémique [n = 100]).	s.o.	98
Wormser <i>et al.</i> , 2013 (Waddell, HAS et Cook)	Cas-témoins	Diagnostic clinique combiné ou non à la culture ou au PCR	Biais Patient selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Wampole ou Vidas	Cas	133	Single EM (erythema migrans) was defined based on clinical diagnosis alone for 172 sera and on clinical diagnosis in conjunction with microbiologic confirmation of <i>B. burgdorferi</i> infection by either culture or polymerase chain reaction (PCR) for 231 sera).	68 (60 – 76)	s.o.
					Cas	298	Acute EM (erythema migrans) was defined based on clinical diagnosis alone for 172 sera and on clinical diagnosis in conjunction with microbiologic confirmation of <i>B. burgdorferi</i> infection by either culture or polymerase chain reaction (PCR) for 231 sera).	72 (66 – 77)	s.o.
					Témoins	1842	Healthy blood donors from endemic (U.S. Northeast, n = 1329) and non-endemic regions for Lyme disease (U.S. Southeast and Southwest, n = 513).	s.o.	96 (95 – 97)
					Témoins	221	<i>Helicobacter pylori</i> (n = 20), <i>Mycoplasma pneumonia</i> (n = 38), CMV (n = 20), EBV (n = 20), HIV (n = 20), hépatite A (n = 25), hépatite B (n = 23), hépatite C (n = 15), lupus érythémateux (n = 20), arthrite rhumatoïde (n = 20).	s.o.	87
					Témoins	2063	Healthy blood donors (n = 1842), patients with other disease conditions (n = 221). The other disease conditions are : <i>Helicobacter pylori</i> (n = 20), <i>Mycoplasma pneumonia</i> (n = 38), CMV (n = 20), EBV (n = 20), HIV (n = 20), hépatite A (n = 25), hépatite B (n = 23), hépatite C (n = 15), lupus érythémateux (n = 20), arthrite rhumatoïde (n = 20).	s.o.	95

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	N	Caractéristiques		
Molins <i>et al.</i> , 2014 (NICE C)	Cas-témoins	Clinical diagnosis	Biais Patient selection, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Vidas	Cas	40	Collection d'échantillons des CDC, érythème migrant ≥ 18 years of age, appropriate epidemiological risk, a skin lesion consistent with an EM ≥ 5 cm in diameter and, whenever possible, corroboration of <i>B. burgdorferi</i> infection by culture and/or PCR. Early Lyme disease with EM—acute phase.	68	s.o.
					Témoins	347	Collection d'échantillons des CDC (203 sains et 144 autres conditions [Fibromyalgie, périodontite sévère, arthrite rhumatoïde, syphilis, sclérose multiple, mononucléose et autres]).	s.o.	85
					Témoins	203	Collection d'échantillons des CDC, donneurs sains.	s.o.	93
Wormser <i>et al.</i> , 2014 (INESSS)	Cohorte cas-témoins pour valeur diagnostique	Diagnostic clinique	Biais Patient selection, index test, reference standard, flow and timing Problème d'applicabilité Patient selection, index test	Wampole	Cas	21	Patients américains avec ÉM.	71	s.o.
Branda <i>et al.</i> , 2017 (INESSS)	Cas-témoins	Diagnostic clinique confirmé par la culture dans 62 % des cas	Biais Patient selection, index test, flow and timing Problème d'applicabilité Patient selection, index test	Wampole ou Vidas	Cas	55	Patients ayant un érythème migrant (diagnostic clinique).	49 (36 – 62)	s.o.
					Témoins	1277	Patients chez qui la maladie de Lyme a été suspectée mais dont la cause de leur consultation avait une étiologie autre, incluant des sujets sains (n = 1180).	s.o.	97 (96 – 98)
					Témoins	1180	Donneurs sains provenant d'une région endémique	s.o.	98
Molins <i>et al.</i> , 2017 (NICE C)	Cas-témoins	Diagnostic clinique	Biais Patient selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Vidas IgM et Vidas IgG	Cas	40	Collection d'échantillons des CDC, érythème migrant ≥ 18 years of age, appropriate epidemiological risk, a skin lesion consistent with an EM ≥ 5 cm in diameter and, whenever possible, corroboration of <i>B. burgdorferi</i> infection by culture and/or PCR. Early Lyme disease with EM – acute phase.	68	s.o.
					Témoins	347	Collection d'échantillons des CDC (203 sains et 144 autres conditions [fibromyalgie, périodontite sévère, arthrite rhumatoïde, syphilis, sclérose multiple, mononucléose et autres]).	s.o.	85
					Témoins	203	Collection d'échantillons des CDC, donneurs sains	s.o.	87

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	N	Caractéristiques		
Gomes-Solecki <i>et al.</i> , 2002 (Waddell et Cook)	Cas-témoins	Diagnostic clinique	Biais Faible Problème d'applicabilité Faible	Wampole	Cas	67	Acute-phase sera from patients presenting with EM	43	s.o.
					Témoins	59	Syphilis (n = 19), trouble immunopathologique (n = 30), individus sains provenant d'une région endémique (n = 10).	s.o.	98
					Témoins	10	Individus sains provenant d'une région endémique.	s.o.	100
				Vidas	Cas	65	Early Lyme disease and <i>B. burgdorferi</i> culture positive	86	s.o.
					Témoins	45	Syphilis (n = 6), maladie auto-immune (n = 20), individus sains provenant d'une région non-endémique (n = 19).	s.o.	91
					Témoins	19	Individus sains provenant d'une région non-endémique.	s.o.	100
				Wampole	Cas	33	Early Lyme disease with EM and <i>B. burgdorferi</i> culture positive.	55	s.o.

Tableau I-2 Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Europe)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	N	Caractéristiques		
Branda <i>et al.</i> , 2013 (NICE C)	Cas-témoins	Clinical diagnosis (European Lyme disease criteria)	Biais Selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Wampole ou Vidas	Cas	20	Patients meeting European criteria for Lyme disease: EM (15 with positive cultures) (Slovéniens).	70	s.o.
					Témoins	100	Healthy blood donors in New Zealand, a non-endemic region.	s.o.	97
Wormser <i>et al.</i> , 2014 (INESSS)	Cohorte cas-témoins pour valeur diagnostique	Diagnostic clinique	Biais Patient selection, index test, reference standard, flow and timing Problème d'applicabilité Patient selection, index test	Wampole	Cas	20	Patients autrichiens avec ÉM.	35	s.o.

Tableau I-3 Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières dans le contexte du stade disséminé précoce (différentes manifestations) (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Branda <i>et al.</i> , 2010 (Waddell, NICE)	Cas-Témoins	Clinical diagnosis (CDC surveillance criteria)	Biais Faible Problème d'applicabilité Patient selection, index test, reference standard	Whole-cell EIA : Vidas Lyme IgG and IgM (BioMérieux)	Cas	12	Stage 2 : acute neuritis or carditis (Massachusetts General Hospital) All patients categorized as having LD met the CDC surveillance criteria for the diagnosis.	100	s.o.
					Témoins	240	Patients (with or without a history of LD) who did not currently meet criteria for LD (n = 74) and healthy subjects (n = 166) (Massachusetts General Hospital).	s.o.	89
					Témoins	166	Healthy control subjects, from areas of Lyme disease endemicity (n = 66) and (n = 100) from New Zealand, a nonendemic region.	s.o.	97
				Whole-cell EIA : B. burgdorferi IgG/IgM ELISA II assay (Wampole)	Cas	15	Stage 2 : acute neuritis or carditis (Westchester Medical Center).	100	s.o.
					Témoins	29	Subjects with another illness (without history of Lyme disease) (Westchester Medical Center).	s.o.	90

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Branda <i>et al.</i> , 2011 (NICE)	Cas-Témoins	Clinical diagnosis (CDC surveillance criteria)	Biais Faible Problème d'applicabilité Reference standard	WCS EIA : Vidas Lyme IgG and IgM (BioMérieux) (all samples, except those from Boston) B. burgdorferi IgG/IgM ELISA II assay (Wampole) (only Boston blood donors)	Cas	10	Stage 2 : acute neuritis or carditis	100	s.o.
					Témoins	1300	Symptomatic patients not meeting CDC criteria for Lyme disease (N = 54), healthy controls during routine visits (region endémique [N = 1146] et region non-endémique [n = 100]).	s.o.	97
					Témoins	1246	Healthy controls during routine visits (region endémique [N = 1146] et region non-endémique [n = 100]).	s.o.	98
Gomes-Solecki <i>et al.</i> , 2001 (Waddell)	Cas-témoins	Diagnostic clinique	Biais Faible Problème d'applicabilité Faible	Commerciale whole cell Borrelia ELISA (Wampole)	Cas	60	Early disseminated infection. Early disseminated infections typified by EM and 1 or more of the following: additional EM lesions, atrioventricular block, neurologic abnormalities (eg, seventh nerve palsy), or meningitis.	67	s.o.
					Témoins	193	Syphilis (n=20), autoimmune (n=20), Epstein-Barr virus and cytomegalovirus (n=13), parvovirus (n=10), neurologic disease (n=20), human granulocytic ehrlichiosis (n=10), healthy controls (n=100).	s.o.	92
					Témoins	100	Healthy controls	s.o.	95

Tableau I-4 Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières dans le contexte de la neuroborréliose (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Molins <i>et al.</i> , 2014 (NICE)	Cas-témoins	Clinical diagnosis	Biais Patient selection, reference standard Problème d'applicabilité Faible	WCS EIA (Vidas)	Cas	10	Early disseminated Lyme neuroborreliosis: appropriate epidemiological risk and an objective clinical manifestation consistent with neuroborreliosis (such as cranial nerve palsy, lymphocytic meningitis, or radiculopathy) and, whenever possible, corroboration of <i>B.burgdorferi</i> infection by culture and/or PCR.	90	s.o.
					Témoins	347	Collection d'échantillons des CDC : donneurs sains (n=203) et patients d'autres conditions (n=144) (Fibromyalgie, périodontite sévère, arthrite rhumatoïde, syphilis, sclérose multiple, mononucléose et autres).	s.o.	85
					Témoins	203	Collection d'échantillons des CDC : donneurs sains provenant d'une zone endémique (n=101) et d'une zone non endémique (n=102).	s.o.	93
Molins <i>et al.</i> , 2017 (NICE C)	Cas-témoins	Clinical diagnosis	Biais Patient selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Reactivity of first-tier (EIA) : Vidas LYM/LYG (BioMérieux)	Cas	10	Early disseminated Lyme neuroborreliosis: appropriate epidemiological risk and an objective clinical manifestation consistent with neuroborreliosis (such as cranial nerve palsy, lymphocytic meningitis, or radiculopathy) and, whenever possible, corroboration of <i>B.burgdorferi</i> infection by culture and/or PCR.	100	s.o.
					Témoins	347	Collection d'échantillons des CDC : donneurs sains (n=203) et patients d'autres conditions (n=144) (Fibromyalgie, périodontite sévère, arthrite rhumatoïde, syphilis, sclérose multiple, mononucléose et autres).	s.o.	88
					Témoins	203	Collection d'échantillons des CDC : donneurs sains provenant d'une zone endémique (n=101) et d'une zone non endémique (n=102).	s.o.	87
Wormser <i>et al.</i> , 2013 (HAS)	Cas-témoins	Diagnostic clinique et/ou tests de labo compatibles	Biais Patient selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	WCS ELISA	Cas	20	Patients with early acute neurologic Lyme disease. Early neurologic Lyme disease was defined based on the presence of objective clinical (e.g., facial nerve palsy) and/or laboratory findings (e.g., cerebrospinal fluid [CSF] lymphocytic pleocytosis) in association with concomitant/recent erythema migrans for 39 sera; for the other 5 sera evidence for <i>B. burgdorferi</i> infection was based on prior seropositivity by at least a positive WCS ELISA on an acute or convalescent phase serum specimen.	95	s.o.

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
					Témoins	2063	Healthy blood donors (n=1842), Helicobacter pylori (n = 20), Mycoplasma pneumonia (n = 38), CMV (n = 20), EBV (n = 20), HIV (n = 20), hépatite A (n = 25), hépatite B (n = 23), hépatite C (n = 15), lupus érythémateux (n = 20), arthrite rhumatoïde (n = 20) and others conditions.	s.o.	95
					Témoins	1842	Healthy blood donors from endemic (U.S. Northeast, n = 1329) and non-endemic regions for Lyme disease (U.S. Southeast and Southwest, n = 513).	s.o.	96
					Cas	19	Patients with definite active LNB (n = 8) : had B. burgdorferi-specific intrathecal antibody (ITAb) production, CSF pleocytosis >5 cells/μl, and typical symptoms. Patients with possible early LNB (n = 11) : had symptoms strongly suggestive of neuroborreliosis, including symptomatic meningitis in 1, cranial neuritis in 6, and radiculitis in 2. All were seropositive for B. burgdorferi and had CSF pleocytosis but lacked ITAb precluding definite LNB diagnosis.	100	s.o.
Eckman et al., 2018	Cas-témoins	Diagnostic clinique et pléiocytose et anticorps dans le sérum	Biais Selection des patients, test index Problème d'applicabilité Faible	Serum WCS (whole-cell sonicate) index	Témoins	44	Controls with non-Lyme neuroinflammation (non-Lyme NI) : had CSF pleocytosis and negative Lyme ELISA results but had been evaluated for possible LNB. Multiple sclerosis (n = 30), neurosyphilis (n = 3), viral meningitis (n = 4), cryptococcal meningitis (n = 1), viral encephalitis (n = 1), vasculitis (n = 1), neuropathy (n = 1), plexopathy (n = 1), lupus (n = 1), and multisystem atrophy (n = 1).	s.o.	93

Tableau I-5 Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières dans le contexte de la neuroborréliose (échantillon sanguin) (Europe)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Branda <i>et al.</i> , 2013 (NICE, Cook)	Cas-témoins	Clinical diagnosis (European Lyme disease criteria)	Biais Selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	US WCS IgM/IgG (ELISA) Alere Inc, Wampole B. burgdorferi IgG/IgM ELISA II	Cas	15	All patients with Lyme neuroborreliosis (LNB) had a cerebrospinal fluid pleocytosis as well as concomitant EM, isolation of B. burgdorferi s.l. spirochetes from cerebrospinal fluid or demonstration of intrathecal synthesis of Borrelia-specific antibodies. Patients with early or late disease manifestations who acquired the infection in Europe.	87	s.o.
					Témoins	100	Healthy blood donors in New Zealand, a non-endemic region.	s.o.	97
Wormser <i>et al.</i> , 2014	Cohorte (sérum sélectionnés)	n.d.	Biais Patient selection, index test, reference standard, flow and timing Problème d'applicabilité Patient selection, index test	Wampole IgG/IgM (ELISA) – One-tier	Cas	10	Austrian patients who acquired Lyme borreliosis in Europe; early neurologic Lyme borreliosis (LNB).	80	s.o.

Tableau I-6 Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières dans le contexte du stade disséminé tardif (arthrite de Lyme et manifestations neurologiques) (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Gomes-Solecki <i>et al.</i> , 2001 (Waddell)	Cas-témoins	Clinical diagnosis	Biais Sélection des patients, test index Problème d'applicabilité Faible	Wampole	Cas	30	Late Lyme disease, disease for more than 3 months (culture isolation from the skin lesion or photographic documentation required for EM)	100	s.o.
					Témoins	193	Syphilis (n = 20), maladie auto-immune (n = 20), EBV et CMV (n = 13), Parvovirus (n = 10), conditions neurologiques (n = 20), human granulocytic ehrlichiosis (n = 10), healthy controls (n = 100)	s.o.	92
					Témoins	100	Healthy controls	s.o.	95
Gomes-Solecki <i>et al.</i> , 2002 (Waddell)	Cas-témoins	Diagnostic clinique	Biais Patient selection Problème d'applicabilité Faible	Wampole	Cas	29	Sera from patients with disseminated Lyme disease (large joint arthritis or neurologic manifestations)	69	s.o.
					Témoins	59	Syphilis (n = 19), trouble immunopathologique (n = 30), individus sains provenant d'une région endémique (n = 10)	s.o.	98
Branda <i>et al.</i> , 2010 (Waddell, NICE, HAS, Cook)	Cas-témoins	Clinical diagnosis (CDC surveillance criteria)	Biais Selection, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Vidas	Cas	23	Stage 3: arthritis or late neuritis All patients categorized as having LD met the CDC surveillance criteria for the diagnosis	100	s.o.
					Témoins	240	Patients (with or without a history of LD) who did not currently meet criteria for LD (n = 74) and healthy subjects (n = 166)	s.o.	89
					Témoins	166	Healthy control subjects, (n = 66) from areas of LD endemicity and (n = 100) from New Zealand	s.o.	97
Branda <i>et al.</i> , 2011 (NICE)	Cas-témoins	Clinical diagnosis (CDC surveillance criteria)	Biais Selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Wampole ou Vidas	Cas	18	Stage 3: arthritis or late neuritis All patients categorized as having LD met the CDC surveillance criteria for the diagnosis	100	s.o.
					Témoins	1300	Symptomatic patients not meeting CDC criteria for Lyme disease (N = 54), healthy controls during routine visits (region endémique [N = 1146] et region non-endémique [n = 100])	s.o.	97
					Témoins	1246	Healthy controls during routine visits (region endémique [N = 1146] et region non-endémique [n = 100])	s.o.	98

Tableau I-7 Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières dans le contexte du stade disséminé tardif (arthrite de Lyme et manifestations cutanées) (échantillon sanguin) (Europe)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Wormser <i>et al.</i> , 2014 (INESSS)	Cas-témoins pour la valeur diagnostique	n.d.	Biais Patient selection, index test, reference standard, flow and timing Problème d'applicabilité Patient selection, index test	Wampole	Cas	10	Patients autrichiens, 5 ayant l'arthrite de Lyme et 5 ayant l'acrodermatite chronique atrophique.	90	s.o.

Tableau I-8 Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières dans le contexte de l'arthrite de Lyme (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Gomes-Solecki <i>et al.</i> , 2002 (Waddell)	Cas-témoins	Diagnostic clinique avec pcr positif	Biais Patient selection Problème d'applicabilité Faible	Vidas	Cas	10	Disseminated Lyme disease (Lyme arthritis, PCR positive).	80	s.o.
					Témoins	45	Syphilis (n = 6), maladie auto-immune (n = 20), individus sains provenant d'une région non-endémique (n = 19).	s.o.	91
Wormser <i>et al.</i> , 2013 (Waddell et HAS)	Cas-témoins	Diagnostic clinique avec ELISA positif	Biais Patient selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Wampole ou Vidas	Cas	114	Lyme arthritis was defined as the presence of joint swelling that was clinically compatible with Lyme arthritis in conjunction with serologic evidence of borrelial infection demonstrated by at least a positive WCS ELISA.	98 (94 à 100)	s.o.
					Témoins	221	<i>Helicobacter pylori</i> (n = 20), <i>Mycoplasma pneumonia</i> (n = 38), CMV (n = 20), EBV (n = 20), HIV (n = 20), hépatite A (n = 25), hépatite B (n = 23), hépatite C (n = 15), lupus érythémateux (n = 20), arthrite rhumatoïde (n = 20).	s.o.	87
					Témoins	2063	Healthy blood donors (n = 1842), patients with other disease conditions (n = 221). The other disease conditions are : <i>Helicobacter pylori</i> (n = 20), <i>Mycoplasma pneumonia</i> (n = 38), CMV (n = 20), EBV (n = 20), HIV	s.o.	95

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
							(n = 20), hépatite A (n = 25), hépatite B (n = 23), hépatite C (n = 15), lupus érythémateux (n = 20), arthrite rhumatoïde (n = 20).		
					Témoins	1842	Healthy blood donors from endemic (U.S. Northeast, n = 1329) and non-endemic regions for Lyme disease (U.S. Southeast and Southwest, n = 513).	s.o.	96 (95 à 97)
Molins <i>et al.</i> , 2014 (NICE)	Cas-témoins	Clinical diagnosis avec sérologie à deux volets positive	Biais Patient selection, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Vidas	Cas	29	Collection d'échantillons des CDC, arthrite de Lyme. Meets the CDC criteria for Lyme arthritis as defined by a patient with intermittent or chronic oligoarticular arthritis, primarily in the joints. Additionally, the diagnosis is accompanied by a positive two-tier test that is interpreted according to CDC guidelines and whenever possible, corroboration of <i>B. burgdorferi</i> infection by PCR of joint fluid.	100	s.o.
					Témoins	347	Collection d'échantillons des CDC (203 sains et 144 autres conditions [Fibromyalgie, périodontite sévère, arthrite rhumatoïde, syphilis, sclérose multiple, mononucléose et autres]).	s.o.	85
					Témoins	203	Collection d'échantillons des CDC, donneurs sains, 101 provenant d'une zone endémique et 102 provenant d'une zone non endémique.	s.o.	93
Wormser <i>et al.</i> , 2014 (INESSS)	Cas-témoins pour la valeur diagnostique	n.d.	Biais Patient selection, index test, reference standard, flow and timing Problème d'applicabilité Patient selection, index test	Wampole	Cas	12	Patients américains ayant l'arthrite de Lyme.	100	s.o.

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Molins <i>et al.</i> , 2017 (NICE)	Cas-témoins	Diagnostic clinique avec sérologie à deux volets positive	Biais Patient selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Vidas IgM et Vidas IgG	Cas	29	Collection d'échantillons des CDC, arthrite de Lyme. Meets the CDC criteria for Lyme arthritis as defined by a patient with intermittent or chronic oligoarticular arthritis, primarily in the joints. Additionally, the diagnosis is accompanied by a positive two-tier test that is interpreted according to CDC guidelines and whenever possible, corroboration of <i>B. burgdorferi</i> infection by PCR of joint fluid.	100	s.o.
					Témoins	347	Collection d'échantillons des CDC (203 sains et 144 autres conditions [Fibromyalgie, périodontite sévère, arthrite rhumatoïde, syphilis, sclérose multiple, mononucléose et autres]).	s.o.	85
					Témoins	203	Collection d'échantillons des CDC, donneurs sains, 101 provenant d'une zone endémique et 102 provenant d'une zone non endémique.	s.o.	87

Tableau I-9 Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières dans le contexte de l'arthrite de Lyme (échantillon sanguin) (Europe)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Branda <i>et al.</i> , 2013 (NICE)	Cas-témoins	Clinical diagnosis (European Lyme disease criteria)	Biais Selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Wampole ou Vidas	Cas	15	Patients with Lyme arthritis (LA) had swelling in 1 or more large joints, and Borrelia-specific antibodies in serum, without an alternative explanation for the arthritis.	93	s.o.
					Témoin	100	Healthy blood donors in New Zealand, a non-endemic region	s.o.	97

2. ELISA VlsE

Tableau I-10 Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique ou une protéine recombinante de VlsE dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	N	Caractéristiques		
Ledue <i>et al.</i> , 2008 (Waddell et NICE C)	Cas-témoins	Diagnostic clinique	Biais Patient selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	C6	Cas	19	Collection d'échantillons des CDC. Early localised	58	s.o.
					Témoins	786	Healthy donors (n=600), CMV (n = 20), EBV (n = 20), HAMA positive (n = 10), H. pilori (n = 20), HIV (n = 20), sclérose multiple (n = 8), arthrite rhumatoïde (n = 20), syphilis (n = 18), lupus (n = 20), fièvre récurrente (n = 10), conditions auto-immunes (n = 20)	s.o.	98
					Témoins	600	Healthy donors from non-endemic (n = 300) and endemic (n = 300) regions	s.o.	99
Branda <i>et al.</i> , 2011 (Waddell et NICE C)	Cas-témoins	Clinical diagnosis (CDC surveillance criteria) + culture	Biais Selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	C6	Cas	63	Patients with culture-confirmed erythema migrans	43	s.o.
					Témoins	1300	Symptomatic patients not meeting CDC criteria for Lyme disease (N = 54), healthy controls during routine visits (région endémique [N = 1146] et région non-endémique [n = 100])	s.o.	98
					Témoins	1246	Healthy controls during routine visits (région endémique [N = 1146] et région non-endémique [n = 100])	s.o.	98
Wormser <i>et al.</i> , 2013 (Waddell, HAS et Cook)	Cas-témoins	Diagnostic clinique combiné ou non à la culture ou au PCR	Biais Patient selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	C6	Cas	133	Single EM (erythema migrans) was defined based on clinical diagnosis alone for 172 sera and on clinical diagnosis in conjunction with microbiologic confirmation of <i>B. burgdorferi</i> infection by either culture or polymerase chain reaction (PCR) for 231 sera)	58 (49 – 66)	s.o.
					Cas	298	Acute EM (erythema migrans) was defined based on clinical diagnosis alone for 172 sera and on clinical diagnosis in conjunction with microbiologic confirmation of <i>B. burgdorferi</i> infection by either culture or polymerase chain reaction (PCR) for 231 sera)	64 (58 – 70)	s.o.
					Témoins	1842	Healthy blood donors from endemic (U.S. Northeast, n = 1329) and non-endemic regions for Lyme disease (U.S. Southeast and Southwest, n = 513).	s.o.	99 (98 – 99)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	N	Caractéristiques		
					Témoins	221	Helicobacter pylori (n = 20), Mycoplasma pneumonia (n = 38), CMV (n = 20), EBV (n = 20), HIV (n = 20), hépatite A (n = 25), hépatite B (n = 23), hépatite C (n = 15), lupus érythémateux (n = 20), arthrite rhumatoïde (n = 20)	s.o.	100
					Témoins	2063	Healthy blood donors (n = 1842), patients with other disease condition (n = 221). The other disease conditions are : Helicobacter pylori (n = 20), Mycoplasma pneumonia (n = 38), CMV (n = 20), EBV (n = 20), HIV (n = 20), hépatite A (n = 25), hépatite B (n = 23), hépatite C (n = 15), lupus érythémateux (n = 20), arthrite rhumatoïde (n = 20)	s.o.	99
Wormser <i>et al.</i> , 2014 (INESSS)	Cohorte cas-témoins pour valeur diagnostique	Diagnostic clinique implicite	Biais Patient selection, index test, reference standard, flow and timing Problème d'applicabilité Patient selection, index test	C6	Cas	21	Patients américains avec EM	76	s.o.
Molins <i>et al.</i> , 2016 (NICE C)	Cas-témoins	Diagnostic clinique	Biais Patient selection, reference standard Problème d'applicabilité Faible	C6	Cas	40	Collection d'échantillons des CDC, érythème migrant (n = 40) ≥ 18 years of age, appropriate epidemiological risk, a skin lesion consistent with an EM ≥ 5 cm in diameter and, whenever possible, corroboration of <i>B. burgdorferi</i> infection by culture and/or PCR. Early Lyme disease with EM—acute phase.	58	s.o.
					Témoins	347	Collection d'échantillons des CDC (203 sains et 144 autres conditions)	s.o.	97
					Témoins	203	Collection d'échantillons des CDC, donneur sains, 101 provenant d'une zone endémique et 102 provenant d'une zone non endémique	s.o.	98
Branda <i>et al.</i> , 2017 (INESSS)	Cas-témoins	Diagnostic clinique	Biais Patient selection, index test, flow and timing Problème d'applicabilité Patient selection, reference standard	C6	Cas	55	Patients ayant un érythème migrant (diagnostic clinique) confirmé par la culture dans 62 % des cas	65 (52 – 77)	s.o.
					Témoins	1277	Patients chez qui la maladie de Lyme a été suspectée mais dont la cause de leur consultation avait une étiologie autre, incluant des sujets sains (n = 1180)	s.o.	98 (98 – 99)
					Témoins	1180	Donneurs sains provenant d'une région endémique	s.o.	99

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	N	Caractéristiques		
Lahey <i>et al.</i> , 2015 (NICE C)	Cas-témoins	Clinical diagnosis	Biais Patient selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	VlsE1/pepC 10 Zeus	Cas	40	Patients who had been physician diagnosed with early Lyme disease based on the presence of an EM	53	s.o.
					Témoins	26	Healthy controls with no known history of Lyme disease	s.o.	96

Tableau I-11 Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique ou une protéine recombinante de VlsE dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Europe)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	N	Caractéristiques		
Branda <i>et al.</i> , 2013 (NICE C)	Cas-témoins	Clinical diagnosis (European Lyme disease criteria)	Biais Selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	C6	Cas	20	Patients meeting European criteria for Lyme disease: EM (15 with positive cultures) (Slovéniens)	70	s.o.
					Témoins	100	Healthy blood donors in New Zealand, a non-endemic region	s.o.	100
Wormser <i>et al.</i> , 2014 (INESSS)	Cohorte cas-témoins pour valeur diagnostique	Diagnostic clinique implicite	Biais Patient selection, index test, reference standard, flow and timing Problème d'applicabilité Patient selection, index test	C6	Cas	20	Patients autrichiens avec EM	45	s.o.

Tableau I-12 Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique ou une protéine recombinante de VlsE dans le contexte du stade disséminé précoce (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Branda <i>et al.</i> , 2011 (NICE)	Cas-Témoins	Clinical diagnosis (CDC surveillance criteria)	Biais Faible Problème d'applicabilité é Reference standard	C6 EIA : C6 B. burgdorferi ELISA (Immunetics)	Cas	10	Stage 2 : acute neuritis or carditis	100	s.o.
					Témoins	1300	Symptomatic patients not meeting CDC criteria for Lyme disease (N = 54), healthy controls during routine visits (region endémique [N = 1146] et region non-endémique [n = 100])	s.o.	98
					Témoins	1246	Healthy controls during routine visits (region endémique [N = 1146] et region non-endémique [n = 100])	s.o.	98
Ledue <i>et al.</i> , 2008 (Waddell)	Cas-témoins	Disseminated disease was defined by the presence of multiple secondary EM lesions, arthritis or arthralgias, abdominal pain or tenderness, generalized lymphadenopathy, or signs or symptoms of central nervous system infection (headache and neck stiffness, facial palsy, or dysesthesias).	Biais Faible Problème d'applicabilité é Faible	C6 assay (Immunetics C6 ELISA)	Cas	41	Collection d'échantillon des CDC: CDC panel I (culture confirmed) – early disseminated disease	80	s.o.
					Cas	26	Collection d'échantillon des CDC: CDC panel II – early disease (<2 months)	77	s.o.
					Témoins	786	Healthy donors (n=600), CMV (n = 20), EBV (n = 20), HAMA positive (n = 10), H. pylori (n = 20), HIV (n = 20), sclérose multiple (n = 8), arthrite rhumatoïde (n = 20), syphilis (n = 18), lupus (n = 20), fièvre récurrente (n = 10), conditions auto-immunes (n = 20)	s.o.	98
					Témoins	600	Healthy donors from non-endemic (n = 300) and endemic (n = 300) regions	s.o.	99

Tableau I-13 Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique ou une protéine recombinante de VlsE dans le contexte de symptômes systémiques attribuables à la maladie de Lyme (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Eckman <i>et al.</i> , 2018 (INESSS)	Cas-témoins	Diagnostic clinique + sérologie positive	Biais Selection des patients, test index Problème d'applicabilité Faible	Serum C6 index (C6 Lyme ELISA, Immunetics)	Cas	46	Patients with Lyme encephalopathy (nonneuroinflammatory) : with mild objective cognitive impairment and seropositivity for Lyme disease but normal CSF findings	50	s.o.
					Cas	14	Céphalée, seropositivity for Lyme disease but normal CSF findings	29	s.o.
					Témoins	15	Controls with other nonneuroinflammatory disorders : without CSF pleocytosis. Included pseudotumor cerebri (n = 3), neuropathy (n = 3), ALS (n = 3), radiculitis (n = 2), muelopathy (n = 1), Bell's palsy (n = 1), seizure (n = 1), dizziness (n = 1).	s.o.	100
					Témoins	9	Encephalopathy, séronegatif, non-Lyme	s.o.	100
					Témoins	10	Céphalée, séronegatif, non-Lyme	s.o.	90
					Témoins	34	Controls with other nonneuroinflammatory disorders (n = 15) : without CSF pleocytosis. Included pseudotumor cerebri (n = 3), neuropathy (n = 3), ALS (n = 3), radiculitis (n = 2), muelopathy (n = 1), Bell's palsy (n = 1), seizure (n = 1), dizziness (n = 1). Encephalopathy, séronegatif, non-Lyme (n = 9) Céphalée, séronegatif, non-Lyme (n = 10)	s.o.	97

Tableau I-14 Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique d ou une protéine recombinante de VlsE dans le contexte de la neuroborréliose (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Molins <i>et al.</i> , 2016 (NICE)	Cas-témoins	Clinical diagnosis combine ou non à la culture ou au pcr	Biais Patient selection, reference standard Problème d'applicabilité Faible	C6 EIA	Cas	10	Early disseminated Lyme neuroborreliosis: appropriate epidemiological risk and an objective clinical manifestation consistent with neuroborreliosis (such as cranial nerve palsy, lymphocytic meningitis, or radiculopathy) and, whenever possible, corroboration of <i>B.burgdorferi</i> infection by culture and/or PCR.	100	s.o.
					Témoins	347	Collection d'échantillons des CDC : donneurs sains (n=203) et patients d'autres conditions (n=144) (Fibromyalgie, périodontite sévère, arthrite rhumatoïde, syphilis, sclérose multiple, mononucléose et autres)	s.o.	97
					Témoins	203	Collection d'échantillons des CDC : donneurs sains provenant d'une zone endémique (n=101) et d'une zone non endémique (n=102)	s.o.	98
Wormser <i>et al.</i> , 2013 (HAS)	Cas-témoins	Diagnostic clinique et/ou analyses de labo	Biais Patient selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	C6 Lyme ELISA (Immunetics)	Cas	20	Patients with early acute neurologic Lyme disease. Early neurologic Lyme disease was defined based on the presence of objective clinical (e.g., facial nerve palsy) and/or laboratory findings (e.g., cerebrospinal fluid [CSF] lymphocytic pleocytosis) in association with concomitant/recent erythema migrans for 39 sera; for the other 5 sera evidence for <i>B. burgdorferi</i> infection was based on prior seropositivity by at least a positive WCS ELISA on an acute or convalescent phase serum specimen.	90	s.o.
					Témoins	2063	Healthy blood donors (n=1842), <i>Helicobacter pylori</i> (n = 20), <i>Mycoplasma pneumonia</i> (n = 38), CMV (n = 20), EBV (n = 20), HIV (n = 20), hépatite A (n = 25), hépatite B (n = 23), hépatite C (n = 15), lupus érythémateux (n = 20), arthrite rhumatoïde (n = 20) and others conditions.	s.o.	99
					Témoins	1842	Healthy blood donors from endemic (U.S. Northeast, n = 1329) and non-endemic regions for Lyme disease (U.S. Southeast and Southwest, n = 513).	s.o.	99

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Eckman <i>et al.</i> , 2018	Cas-témoins	Diagnostic clinique et pléiocytose et anticorps dans le sérum	Biais Selection des patients, test index Problème d'applicabilité Faible	Serum C6 index (C6 Lyme ELISA, Immunetics)	Cas	19	Patients with definite active LNB (n = 8) : had B. burgdorferi-specific intrathecal antibody (ITAb) production, CSF pleocytosis >5 cells/μl, and typical symptoms. Patients with possible early LNB (n = 11) : had symptoms strongly suggestive of neuroborreliosis, including symptomatic meningitis in 1, cranial neuritis in 6, and radiculitis in 2. All were seropositive for B. burgdorferi and had CSF pleocytosis but lacked ITAb precluding definite LNB diagnosis.	42	s.o.
					Témoins	44	Controls with non-Lyme neuroinflammation (non-Lyme NI) : had CSF pleocytosis and negative Lyme ELISA results but had been evaluated for possible LNB. Multiple sclerosis (n = 30), neurosyphilis (n = 3), viral meningitis (n = 4), cryptococcal meningitis (n = 1), viral encephalitis (n = 1), vasculitis (n = 1), neuropathy (n = 1), plexopathy (n = 1), lupus (n = 1), and multisystem atrophy (n = 1).	s.o.	95

Tableau I-15 Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique ou une protéine recombinante de VlsE dans le contexte de la neuroborréliose (échantillon sanguin) (Europe)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Branda <i>et al.</i> , 2013 (NICE, Cook)	Cas-témoins	Clinical diagnosis (European Lyme disease criteria)	Biais Selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	US C6 Peptide (ELISA) (IgM, IgG) Immunetics, C6 B. burgdorferi	Cas	15	Patients with early or late disease manifestations who acquired the infection in Europe. All patients with Lyme neuroborreliosis (LNB) had a cerebrospinal fluid pleocytosis as well as concomitant EM, isolation of B. burgdorferi s.l. spirochetes from cerebrospinal fluid or demonstration of intrathecal synthesis of Borrelia-specific antibodies.	87	s.o.
					Témoins	100	Healthy blood donors in New Zealand, a non-endemic region	s.o.	100
Wormser <i>et al.</i> , 2014	Cohorte (sérum sélectionnés)	n.d.	Biais Patient selection, index test, reference standard, flow and timing Problème d'applicabilité Patient selection, index test	Immunetics C6 Lyme (ELISA) – One-tier	Cas	10	Austrian patients who acquired Lyme borreliosis in Europe; early neurologic Lyme borreliosis (LNB)	100	s.o.

Tableau I-16 Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique de VlsE ou une protéine recombinante de VlsE dans le contexte du stade disséminé tardif (arthrite de Lyme ou manifestations neurologiques) (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Ledue <i>et al.</i> , 2008 (Waddell, NICE)	Cas-témoins	Diagnostic clinique (CDC surveillance criteria)	Biais Patient selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	C6	Cas	11	Collection d'échantillon des CDC, late stage (n = 11) disease (2 months)	100	s.o.
					Témoins	786	Healthy donors (n=600), CMV (n = 20), EBV (n = 20), HAMA positive (n = 10), H. pilori (n = 20), HIV (n = 20), sclérose multiple (n = 8), arthrite rhumatoïde (n = 20), syphilis (n = 18), lupus (n = 20), fièvre récurrente (n = 10), conditions auto-immunes (n = 20)	s.o.	98
					Témoins	600	Healthy donors from non-endemic (n = 300) and endemic (n = 300) regions	s.o.	99
Branda <i>et al.</i> , 2011 (NICE)	Cas-témoins	Clinical diagnosis (CDC surveillance criteria)	Biais Selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	C6	Cas	18	Stage 3: arthritis or late neuritis. All patients categorized as having LD met the CDC surveillance criteria for the diagnosis	100	s.o.
					Témoins	1300	Symptomatic patients not meeting CDC criteria for Lyme disease (N = 54), healthy controls during routine visits (region endémique [N = 1146] et region non-endémique [n = 100])	s.o.	98
					Témoins	1246	Healthy controls during routine visits (region endémique [N = 1146] et region non-endémique [n = 100])	s.o.	98

Tableau I-17 Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique ou une protéine recombinante de VlsE dans le contexte du stade disséminé tardif (arthrite et manifestations cutanées) (échantillon sanguin) (Europe)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Wormser <i>et al.</i> , 2014 (INESSS)	Cas-témoins pour la valeur diagnostique	n.d.	Biais Patient selection, index test, reference standard, flow and timing Problème d'applicabilité Patient selection, index test	C6	Cas	10	Patients autrichiens, 5 ayant l'arthrite de Lyme et 5 ayant l'acrodermatite chronique atrophiante.	100	s.o.

Tableau I-18 Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique de VlsE ou une protéine recombinante de VlsE dans le contexte de l'arthrite de Lyme (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Wormser <i>et al.</i> , 2013 (Waddell et HAS)	Cas-témoins	Diagnostic clinique + ELISA positif	Biais Patient selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	C6	Cas	114	Lyme arthritis was defined as the presence of joint swelling that was clinically compatible with Lyme arthritis in conjunction with serologic evidence of borrelial infection demonstrated by at least a positive WCS ELISA.	98 (94 – 100)	s.o.
					Témoins	221	Helicobacter pylori (n = 20), Mycoplasma pneumonia (n = 38), CMV (n = 20), EBV (n = 20), HIV (n = 20), hépatite A (n = 25), hépatite B (n = 23), hépatite C (n = 15), lupus érythémateux (n = 20), arthrite rhumatoïde (n = 20)	s.o.	100
					Témoins	2063	Healthy blood donors (n = 1842), patients with other disease condition (n = 221). The other disease conditions are : Helicobacter pylori (n = 20), Mycoplasma pneumonia (n = 38), CMV (n = 20), EBV (n = 20), HIV (n = 20), hépatite A (n = 25), hépatite B (n = 23), hépatite C (n = 15), lupus érythémateux (n = 20), arthrite rhumatoïde (n = 20)	s.o.	99
					Témoins	1842	Healthy blood donors from endemic (U.S. Northeast, n = 1329) and non-endemic regions for Lyme disease (U.S. Southeast and Southwest, n = 513).	s.o.	99 (98 – 99)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Wormser <i>et al.</i> , 2014 (INESSS)	Cas-témoins pour la valeur diagnostique	n.d.	Biais Patient selection, index test, reference standard, flow and timing Problème d'applicabilité Patient selection, index test	C6	Cas	12	Patients américains ayant l'arthrite de Lyme	100	s.o.
Molins <i>et al.</i> , 2016 (NICE)	Cas-témoins	Diagnostic clinique, critères des CDC	Biais Patient selection, reference standard Problème d'applicabilité Faible	C6	Cas	29	Collection d'échantillons des CDC, arthrite de Lyme. Meets the CDC criteria for Lyme arthritis as defined by a patient with intermittent or chronic oligoarticular arthritis, primarily in the joints. Additionally, the diagnosis is accompanied by a positive two-tier test that is interpreted according to CDC guidelines and whenever possible, corroboration of <i>B. burgdorferi</i> infection by PCR of joint fluid.	100	s.o.
					Témoins	347	Collection d'échantillons des CDC (203 sains et 144 autres conditions [Fibromyalgie, périodontite sévère, arthrite rhumatoïde, syphilis, sclérose multiple, mononucléose et autres])	s.o.	97
					Témoins	203	Collection d'échantillons des CDC, donneurs sains, 101 provenant d'une zone endémique et 102 provenant d'une zone non endémique	s.o.	98

Tableau I-19 Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique ou une protéine recombinante de VlsE dans le contexte de l'arthrite de Lyme (échantillon sanguin) (Europe)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Branda <i>et al.</i> , 2013 (NICE)	Cas-témoins	Clinical diagnosis (European Lyme disease criteria)	Biais Selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	C6	Cas	15	Patients with Lyme arthritis (LA) had swelling in 1 or more large joints, and Borrelia-specific antibodies in serum, without an alternative explanation for the arthritis.	100	s.o.
					Témoin	100	Healthy blood donors in New Zealand, a non-endemic region.	s.o.	100

3. CLIA

Tableau I-20 Valeur diagnostique du CLIA (échantillon sanguin) dans le contexte d'un érythème migrant (Amérique du Nord)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	N	Caractéristiques		
Ledue <i>et al.</i> , 2008 (Waddell et NICE C)	Cas-témoins	Diagnostic clinique	Biais Patient selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Liaison B. burgdorferi VlsE CLIA – recombinant VlsE-based chemiluminescence immunoassay (DiaSorin)	Cas	19	Collection d'échantillon des CDC. Early localised.	68	s.o.
					Témoins	786	Healthy donors (n=600), CMV (n = 20), EBV (n = 20), HAMA positive (n = 10), H. pilori (n = 20), HIV (n = 20), sclérose multiple (n = 8), arthrite rhumatoïde (n = 20), syphilis (n = 18), lupus (n = 20), fièvre récurrente (n = 10), conditions auto-immunes (n = 20).	s.o.	98
					Témoins	600	Healthy donors from non-endemic (n = 300) and endemic (n = 300) regions.	s.o.	100
Branda <i>et al.</i> , 2017 (INESSS)	Cas-témoins	Diagnostic clinique	Biais Patient selection, index test, flow and timing Problème d'applicabilité Patient selection, reference standard	Liaison	Cas	55	Patients ayant un érythème migrant (diagnostic clinique) confirmé par la culture dans 62 % des cas.	55 (42 – 67)	s.o.
					Témoins	1277	Patients chez qui la maladie de Lyme a été suspectée mais dont la cause de leur consultation avait une étiologie autre, incluant des sujets sains (n = 1180).	s.o.	98 (97 – 99)
					Témoins	1180	Donneurs sains provenant d'une région endémique.	s.o.	98

Tableau I-21 Valeur diagnostique du CLIA dont l'antigène est la protéine VlsE entière dans le contexte du stade disséminé précoce (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Ledue <i>et al.</i> , 2008 (Waddell et NICE C)	Cas-témoins	Disseminated disease was defined by the presence of multiple secondary EM lesions, arthritis or arthralgias, abdominal pain or tenderness, generalized lymphadenopathy, or signs or symptoms of central nervous system infection (headache and neck stiffness, facial palsy, or dysesthesias).	Biais Patient selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Liaison B. burgdorferi VlsE CLIA – recombinant VlsE-based chemiluminescence immunoassay (DiaSorin)	Cas	41	Collection d'échantillon des CDC: CDC panel I (culture confirmed) – early disseminated disease.	76	s.o.
					Cas	26	Collection d'échantillon des CDC: CDC panel II – early disease (<2 months).	62	s.o.
					Témoins	786	Healthy donors (n=600), CMV (n = 20), EBV (n = 20), HAMA positive (n = 10), H. pylori (n = 20), HIV (n = 20), sclérose multiple (n = 8), arthrite rhumatoïde (n = 20), syphilis (n = 18), lupus (n = 20), fièvre récurrente (n = 10), conditions auto-immunes (n = 20).	s.o.	98
					Témoins	600	Healthy donors from non-endemic (n = 300) and endemic (n = 300) regions	s.o.	100

Tableau I-22 Valeur diagnostique du CLIA dans le contexte du stade disséminé tardif (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Ledue <i>et al.</i> , 2008 (Waddell, NICE)	Cas-témoins	Diagnostic clinique	Biais Patient selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Liaison	Cas	11	Collection d'échantillon des CDC, late stage (n = 11) disease (2 months)	100	s.o.
					Témoins	786	Healthy donors (n=600), CMV (n = 20), EBV (n = 20), HAMA positive (n = 10), H. pylori (n = 20), HIV (n = 20), sclérose multiple (n = 8), arthrite rhumatoïde (n = 20), syphilis (n = 18), lupus (n = 20), fièvre récurrente (n = 10), conditions auto-immunes (n = 20)	s.o.	98
					Témoins	600	Healthy donors from non-endemic (n = 300) and endemic (n = 300) regions	s.o.	99

4. Immunobuvardage

Tableau I-23 Valeur diagnostique de l'immunobuvardage (IgM 30 premiers jours et/ou IgG) dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	N	Caractéristiques		
Sivak <i>et al.</i> , 1996 (Waddell et NICE C)	Cas-témoins	Diagnostic clinique	Biais Patient selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Marblot	Cas	n.d.	Patients who presented with erythema migrans (n=44), EM acute	50	s.o.
					Témoins	69	Syphilis (n = 10), lupus (n = 18), arthrite rhumatoïde (n = 18), healthy donors (n = 23)	s.o.	100
					Cas	n.d.	Patients who presented with erythema migrans, EM ≥ 7 jours	88	s.o.
					Témoins	272	Asymptomatic healthy individuals from endemic region (n = 272)	s.o.	96
Fawcett <i>et al.</i> , 1998 (Waddell)	Cas-témoins	Diagnostic clinique	Biais Faible Problème d'applicabilité Faible	Marblot	Cas	10	Early isolated Lyme borreliosis (erythema migrans rash [EM] present at time of sample acquisition)	70	s.o.
					Témoins	81	Presurgical pediatric orthopedic patients (n = 10), pediatric rheumatology patients (n = 22), patients with antibody-positive Epstein-Barr virus (EBV) (n = 34), and patients with seropositive endoscopy-confirmed <i>Helicobacter pylori</i> infection (n = 15)	s.o.	77
Trevejo <i>et al.</i> , 1999 (Waddell et Cook)	Cas-témoins	Diagnostic clinique	Biais Faible Problème d'applicabilité Faible	Marblot	Cas	66	Early Lyme disease: physician diagnosed EM rash >5 cm	38	s.o.
					Témoins	38	Participants volontaires excluant : those reporting a previous diagnosis of LD; a history of rash, fever, chills, myalgia, fatigue, or joint pain and/or swelling in the past year; or a history of vaccination for LD as part of a vaccine clinical trial.	s.o.	97
Ledue <i>et al.</i> , 2008 (Waddell et NICE C)	Cas-témoins	Diagnostic clinique	Biais Patient selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Marblot (Trinity Biotech)	Cas	19	Collection d'échantillons des CDC. Early localised	47	s.o.

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	N	Caractéristiques		
Branda <i>et al.</i> , 2010 (Waddell, NICE C, HAS, Cook)	Cas-témoins	Clinical diagnosis (CDC surveillance criteria) + culture	Biais Patient selection, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Virablot (Viramed Biotech)	Cas	79	Patients with culture-confirmed EM	33	s.o.
					Témoins	240	Patients (with or without a history of LD) who did not currently meet criteria for LD (n = 74) and healthy subjects (n = 166)	s.o.	94
					Témoins	166	Healthy control subjects, (n = 66) from areas of LD endemicity and (n = 100) from New Zealand	s.o.	99
				Virablot	Cas	27	Subjects with culture-confirmed EM	37	s.o.
					Témoins	29	Subjects with other illnesses were tested; 10 had rheumatoid arthritis, 10 had systemic lupus erythematosus, and 9 had syphilis	s.o.	100
Branda <i>et al.</i> , 2011 (Waddell et NICE C)	Cas-témoins	Clinical diagnosis (CDC surveillance criteria) + culture	Biais Selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Virablot (Viramed Biotech)	Cas	63	Patients with culture-confirmed erythema migrans	29	s.o.
					Témoins	1300	Symptomatic patients not meeting CDC criteria for Lyme disease (N = 54), healthy controls during routine visits (région endémique [N = 1146] et région non-endémique [n = 100])	s.o.	99
					Témoins	1246	Healthy controls during routine visits (région endémique [N = 1146] et région non-endémique [n = 100])	s.o.	99
Porwancher <i>et al.</i> , 2011 (Waddell, NICE C et Cook)	Cas-témoins	Diagnostic clinique + culture	Biais Patient selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Marblot	Cas	79	Patients with culture-proven, early-acute-phase LD	39	s.o.
					Témoins	545	Blood donors from area of endemicity (300), blood donors from area where LD is not endemic (150), donors with cross-reacting conditions (95). The latter conditions included Epstein- Barr virus infection (20), toxoplasmosis (10), rheumatoid arthritis (10), antinuclear antibody-positive status (10), leptospirosis (10), syphilis (10), rubella (10), and other conditions (15).	s.o.	96
					Témoins	450	Blood donors from area of endemicity (300), blood donors from area where LD is not endemic (150)	s.o.	95

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	N	Caractéristiques		
Molins <i>et al.</i> , 2014 (NICE C)	Cas-témoins	Clinical diagnosis	Biais Patient selection, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Marblot	Cas	40	Collection d'échantillons des CDC, érythème migrant ≥ 18 years of age, appropriate epidemiological risk, a skin lesion consistent with an EM ≥ 5 cm in diameter and, whenever possible, corroboration of <i>B. burgdorferi</i> infection by culture and/or PCR. Early Lyme disease with EM—acute phase.	IgM : 35 % IgG : 20 %	s.o.
					Témoins	203	Collection d'échantillons des CDC, donneurs sains, 101 provenant d'une zone endémique et 102 provenant d'une zone non endémique	s.o.	IgM : 98 % IgG : 99 %
Molins <i>et al.</i> , 2016 (NICE C)	Cas-témoins	Diagnostic clinique	Biais Patient selection, reference standard Problème d'applicabilité Faible	ViraStripe	Cas	40	Collection d'échantillons des CDC, érythème migrant (n = 40) ≥ 18 years of age, appropriate epidemiological risk, a skin lesion consistent with an EM ≥ 5 cm in diameter and, whenever possible, corroboration of <i>B. burgdorferi</i> infection by culture and/or PCR. Early Lyme disease with EM—acute phase	53	s.o.
					Témoins	347	Collection d'échantillons des CDC (203 sains et 144 autres conditions)	s.o.	89
					Témoins	203	Collection d'échantillons des CDC, donneur sains, 101 provenant d'une zone endémique et 102 provenant d'une zone non endémique	s.o.	90

Tableau I-24 Valeur diagnostique de l'immunobuvardage (IgM 30 premiers jours et/ou IgG) dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Europe)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	N	Caractéristiques		
Branda <i>et al.</i> , 2013 (NICE C)	Cas-témoins	Clinical diagnosis (European Lyme disease criteria)	Biais Selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Virablott	Cas	20	Patients meeting European criteria for Lyme disease: EM (15 with positive cultures) (Slovéniens)	20	s.o.
					Témoins	100	Healthy blood donors in New Zealand, a non-endemic region	s.o.	100

Tableau I-25 Valeur diagnostique de l'immunobuvardage (IgG et/ou IgM) dans le contexte du stade disséminé précoce (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Branda <i>et al.</i> , 2010 (Waddell, NICE)	Cas-Témoins	Clinical diagnosis (CDC surveillance criteria)	Biais Faible Problème d'applicabilité Patient selection, index test, reference standard	Western blot standard CDC criteria : IgG Borrelia B31 IgG Virablot plus VlsE (Viramed)	Cas	12	Stage 2 : acute neuritis or carditis (Massachusetts General Hospital)	100	s.o.
					Témoins	240	Subjects with another illness (n=74; 17 with past history of Lyme disease + 57 without history of Lyme disease) and healthy subjects (n=166) (Massachusetts General Hospital)	s.o.	94
					Témoins	166	Healthy subjects (66 from areas of Lyme disease endemicity and 100 from New Zealand, a nonendemic region)	s.o.	99
				Western blot standard CDC criteria : IgG Borrelia B31 IgG Virablot plus VlsE (Viramed)	Cas	15	Stage 2 : acute neuritis or carditis (Westchester Medical Center)	93	s.o.
					Témoins	29	Subjects with another illness (without history of Lyme disease) (Westchester Medical Center)	s.o.	100
Branda <i>et al.</i> , 2011 (NICE)	Cas-Témoins	Clinical diagnosis (CDC surveillance criteria)	Biais Faible Problème d'applicabilité Reference standard	WB IgG : Borrelia B31 IgG Virablot test strips (Viramed)	Cas	10	Stage 2 : acute neuritis or carditis	100	s.o.
					Témoins	1300	Symptomatic patients not meeting CDC criteria for Lyme disease (N = 54), healthy controls during routine visits (region endémique [N = 1146] et region non-endémique [n = 100])	s.o.	99
					Témoins	1246	Healthy controls during routine visits (region endémique [N = 1146] et region non-endémique [n = 100])	s.o.	99
Porwancher <i>et al.</i> , 2011 (NICE, HAS, Waddell)	Cas-Témoins	Clinical diagnosis (CDC surveillance criteria) All patients from data set A had histories consistent with exposure to North American <i>B. burgdorferi</i> and met the CDC case definition for Lyme disease	Biais Patient selection Problème d'applicabilité Faible	Either IgG or IgM blotting All specimens were tested with the following assays: (i) Zeus whole-cell EIA (ii) IgG and IgM Western blotting for whole-cell EIA-positive and -equivocal specimens (MarDx Diagnostics,	Cas	18	Stage 2 : neuro/carditis : Patients with early neurological disease (n=16) and with myocarditis (n=2)	89	s.o.
					Témoins	545	Blood donors from area of endemicity (n=300), blood donors from area where Lyme disease is not endemic (n=150), donors with cross-reacting conditions (n=95). The latter conditions included Epstein-Barr virus infection (n=20), toxoplasmosis (n=10), rheumatoid arthritis (n=10), antinuclear antibody-positive status (n=10), leptospirosis (n=10), syphilis (n=10), rubella (n=10), and other conditions (n=15).	s.o.	96
					Témoins	450	Blood donors from area of endemicity (n=300) and donors from area where Lyme disease is not endemic (n=150).	s.o.	95

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
				Inc., Carlsbad, CA), and (iii) C6 IgG/IgM EIA (Immunetics, Inc., Boston, MA)					
Ledue <i>et al.</i> , 2008 (Waddell)	Cas-témoins	Clinical diagnosis (CDC surveillance criteria) Disseminated disease was defined by the presence of multiple secondary EM lesions, arthritis or arthralgias, abdominal pain or tenderness, generalized lymphadenopathy, or signs or symptoms of central nervous system infection (headache and neck stiffness, facial palsy, or dysesthesias).	Biais Faible Problème d'applicabilité Faible	WB MarDx	Cas	41	Collection d'échantillon des CDC: CDC panel I (culture confirmed) – early disseminated disease	76	s.o.
					Cas	26	Collection d'échantillon des CDC: CDC panel II – early disease (<2 months)	65	s.o.
					Témoins	786	Healthy donors (n=600), CMV (n = 20), EBV (n = 20), HAMA positive (n = 10), H. pilori (n = 20), HIV (n = 20), sclérose multiple (n = 8), arthrite rhumatoïde (n = 20), syphilis (n = 18), lupus (n = 20), fièvre récurrente (n = 10), conditions auto-immunes (n = 20)	s.o.	n.d.
					Témoins	600	Healthy donors from non-endemic (n = 300) and endemic (n = 300) regions	s.o.	n.d.

Tableau I-26 Valeur diagnostique de l'immunobuvardage dans le contexte de la neuroborréliose (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Molins <i>et al.</i> , 2014 (NICE)	Cas-témoins	Clinical diagnosis	Biais Patient selection, reference standard Problème d'applicabilité Faible	IgG and/or IgM immunoblotting (MarDx Diagnostics)	Cas	10	Early disseminated Lyme neuroborreliosis: appropriate epidemiological risk and an objective clinical manifestation consistent with neuroborreliosis (such as cranial nerve palsy, lymphocytic meningitis, or radiculopathy) and, whenever possible, corroboration of B.burgdorferi infection by culture and/or PCR.	100	s.o.
					Témoins	347	Collection d'échantillons des CDC : donneurs sains (n=203) et patients d'autres conditions (n=144) (Fibromyalgie, périodontite sévère, arthrite rhumatoïde, syphilis, sclérose multiple, mononucléose et autres)	s.o.	95
					Témoins	203	Collection d'échantillons des CDC : donneurs sains provenant d'une zone endémique (n=101) et d'une zone non endémique (n=102)	s.o.	97
Molins <i>et al.</i> , 2016 (NICE)	Cas-témoins	Clinical diagnosis	Biais Patient selection, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Immunoblotting ViraStripe IgG and/or IgM (ViraMed)	Cas	10	Early disseminated Lyme neuroborreliosis: appropriate epidemiological risk and an objective clinical manifestation consistent with neuroborreliosis (such as cranial nerve palsy, lymphocytic meningitis, or radiculopathy) and, whenever possible, corroboration of B.burgdorferi infection by culture and/or PCR.	100	s.o.
					Témoins	347	Collection d'échantillons des CDC : donneurs sains (n=203) et patients d'autres conditions (n=144) (Fibromyalgie, périodontite sévère, arthrite rhumatoïde, syphilis, sclérose multiple, mononucléose et autres)	s.o.	89
					Témoins	203	Collection d'échantillons des CDC : donneurs sains provenant d'une zone endémique (n=101) et d'une zone non endémique (n=102)	s.o.	90

Tableau I-27 Valeur diagnostique de l'immunobuvardage dans le contexte de la neuroborréliose (échantillon sanguin) (Europe)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Branda <i>et al.</i> , 2013 (NICE, Cook)	Cas-témoins	Clinical diagnosis (European Lyme disease criteria)	Biais Selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	US IgM or IgG (WB)	Cas	15	All patients with Lyme neuroborreliosis (LNB) had a cerebrospinal fluid pleocytosis as well as concomitant EM, isolation of <i>B. burgdorferi</i> s.l. spirochetes from cerebrospinal fluid or demonstration of intrathecal synthesis of Borrelia-specific antibodies. Patients with early or late disease manifestations who acquired the infection in Europe.	53	s.o.
					Témoins	100	Healthy blood donors in New Zealand, a non-endemic region	s.o.	100

Tableau I-28 Valeur diagnostique de l'immunobuvardage dans le contexte du stade disséminé tardif (échantillon sanguin) (Amérique du Nord) (IgG)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Ledue <i>et al.</i> , 2008 (Waddell, NICE)	Cas-témoins	Diagnostic clinique (CDC surveillance criteria)	Biais Patient selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Marblot	Cas	11	Collection d'échantillon des CDC, late stage (n = 11) disease. (2 months)	100	s.o.
Branda <i>et al.</i> , 2010 (Waddell, NICE, HAS, Cook)	Cas-témoins	Clinical diagnosis (CDC surveillance criteria)	Biais Selection, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Virablot	Cas	23	Stage 3: arthritis or late neuritis. All patients categorized as having LD met the CDC surveillance criteria for the diagnosis.	100	s.o.
					Témoins	240	Patients (with or without a history of LD) who did not currently meet criteria for LD (n = 74) and healthy subjects (n = 166)	s.o.	95
					Témoins	166	Healthy control subjects, (n = 66) from areas of LD endemicity and (n = 100) from New Zealand	s.o.	100

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Branda <i>et al.</i> , 2011 (NICE)	Cas-témoins	Clinical diagnosis (CDC surveillance criteria)	Biais Selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Virablot	Cas	18	Stage 3: arthritis or late neuritis. All patients categorized as having LD met the CDC surveillance criteria for the diagnosis.	100	s.o.
					Témoins	1300	Symptomatic patients not meeting CDC criteria for Lyme disease (N = 54), healthy controls during routine visits (region endémique [N = 1146] et region non-endémique [n = 100]).	s.o.	100
					Témoins	1246	Healthy controls during routine visits (region endémique [N = 1146] et region non-endémique [n = 100]).	s.o.	100

Tableau I-29 Valeur diagnostique de l'immunobuvardage dans le contexte de l'arthrite de Lyme (échantillon sanguin) (Amérique du Nord) (IgG)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Porwancher <i>et al.</i> , 2011 (Waddell, NICE)	Cas-témoins	Clinical diagnosis (CDC surveillance criteria) All patients from data set A had histories consistent with exposure to North American <i>B. burgdorferi</i> and met the CDC case definition for Lyme disease	Biais Patient selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Marblot	Cas	29	Prospectively collected sera from patients with Lyme arthritis. All patients from data set A had histories consistent with exposure to North American <i>B. burgdorferi</i> and met the CDC case definition for Lyme disease.	97	s.o.
					Témoins	545	Blood donors from area of endemicity (300), blood donors from area where LD is not endemic (150), Donors with cross-reacting conditions (95). The latter conditions included Epstein-Barr virus infection (20), toxoplasmosis (10), rheumatoid arthritis (10), antinuclear antibody-positive status (10), leptospirosis (10), syphilis (10), rubella (10), and other conditions (15).	s.o.	96
					Témoins	450	Blood donors from area of endemicity (300), blood donors from area where LD is not endemic (150)	s.o.	95
Molins <i>et al.</i> , 2014 (NICE)	Cas-témoins	Clinical diagnosis (CDC surveillance criteria)	Biais Patient selection, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Marblot (MarDx Diagnostics)	Cas	29	Collection d'échantillons des CDC, arthrite de Lyme. Meets the CDC criteria for Lyme arthritis as defined by a patient with intermittent or chronic oligoarticular arthritis, primarily in the joints. Additionally, the diagnosis is accompanied by a positive two-tier test that is interpreted according to CDC guidelines and whenever possible, corroboration of <i>B. burgdorferi</i> infection by PCR of joint fluid.	100	s.o.

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
					Témoins	347	Collection d'échantillons des CDC (203 sains et 144 autres conditions [Fibromyalgie, périodontite sévère, arthrite rhumatoïde, syphilis, sclérose multiple, mononucléose et autres])	s.o.	99
					Témoins	203	Collection d'échantillons des CDC, donneurs sains, 101 provenant d'une zone endémique et 102 provenant d'une zone non endémique.	s.o.	99
Molins <i>et al.</i> , 2016 (NICE)	Cas-témoins	Diagnostic clinique (CDC surveillance criteria)	Biais Patient selection, reference standard Problème d'applicabilité Faible	ViraStrip	Cas	29	Collection d'échantillons des CDC, arthrite de Lyme. Meets the CDC criteria for Lyme arthritis as defined by a patient with intermittent or chronic oligoarticular arthritis, primarily in the joints. Additionally, the diagnosis is accompanied by a positive two-tier test that is interpreted according to CDC guidelines and whenever possible, corroboration of <i>B. burgdorferi</i> infection by PCR of joint fluid.	100	s.o.
					Témoins	347	Collection d'échantillons des CDC (203 sains et 144 autres conditions [Fibromyalgie, périodontite sévère, arthrite rhumatoïde, syphilis, sclérose multiple, mononucléose et autres]).	s.o.	98
					Témoins	203	Collection d'échantillons des CDC, donneurs sains, 101 provenant d'une zone endémique et 102 provenant d'une zone non endémique.	s.o.	98

Tableau I-30 Valeur diagnostique de l'immunobuvardage dans le contexte d'arthrite de Lyme (échantillon sanguin) (Europe)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Branda <i>et al.</i> , 2013 (NICE)	Cas-témoins	Clinical diagnosis (European Lyme disease criteria)	Biais selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Virablot	Cas	15	Patients with Lyme arthritis (LA) had swelling in 1 or more large joints, and Borrelia-specific antibodies in serum, without an alternative explanation for the arthritis.	67	s.o.
					Témoin	100	Healthy blood donors in New Zealand, a non-endemic region.	s.o.	100

5. Sérologie à deux volets – ELISA LCE et immunobuvardage

Tableau I-31 Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières et un immunobuvardage (IgM 30 premiers jours et/ou IgG) dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	N	Caractéristiques		
Trevejo <i>et al.</i> , 1999 (Waddell et Cook)	Cas-témoins	Diagnostic clinique	Biais Faible Problème d'applicabilité Faible	Vidas et Marblot (CDC-recommended approach)	Cas	66	Physician diagnosed EM rash >5 cm	32	s.o.
					Témoins	38	Participants volontaires excluant: those reporting a previous diagnosis of LD; a history of rash, fever, chills, myalgia, fatigue, or joint pain and/or swelling in the past year; or a history of vaccination for LD as part of a vaccine clinical trial.	s.o.	100
				Vidas et Marblot (simplified two-test approach)	Cas	66	Physician diagnosed EM rash >5 cm	41	s.o.
					Témoins	38	Participants volontaires excluant: those reporting a previous diagnosis of LD; a history of rash, fever, chills, myalgia, fatigue, or joint pain and/or swelling in the past year; or a history of vaccination for LD as part of a vaccine clinical trial.	s.o.	100
Branda <i>et al.</i> , 2010 (Waddell, NICE C, HAS, Cook)	Cas-témoins	Clinical diagnosis + culture (CDC surveillance criteria)	Biais Patient selection, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Vidas et Virablot	Cas	79	Patients with culture-confirmed EM	30	s.o.
					Témoins	240	Patients (with or without a history of LD) who did not currently meet criteria for LD (n = 74) and healthy subjects (n = 166).	s.o.	95
					Témoins	166	Healthy control subjects, (n = 66) from areas of LD endemicity and (n = 100) from New Zealand.	s.o.	100
				Wampole et Virablot	Cas	27	Subjects with culture-confirmed EM.	33	s.o.
					Témoins	29	Subjects with other illnesses were tested; 10 had rheumatoid arthritis, 10 had systemic lupus erythematosus and 9 had syphilis.	s.o.	100
Branda <i>et al.</i> , 2011 (Waddell et NICE C)	Cas-témoins	Clinical diagnosis + culture (CDC surveillance criteria)	Biais Selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Vidas ou Wampole et Virablot	Cas	63	Patients with culture-confirmed erythema migrans	27	s.o.
					Témoins	1300	Symptomatic patients not meeting CDC criteria for Lyme disease (N = 54), healthy controls during routine visits (région endémique [N = 1146] et région non-endémique [n = 100]).	s.o.	99
				Virablot	Témoins	1246	Healthy controls during routine visits (région endémique [N = 1146] et région non-endémique [n = 100]).	s.o.	99

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	N	Caractéristiques		
Porwancher <i>et al.</i> , 2011 (Waddell, NICE C et Cook)	Cas-témoins	Diagnostic clinique + Culture	Biais Patient selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Zeus ELISA (LCE) et Marblot	Cas	79	Patients with culture-proven, early-acute-phase LD.	39	s.o.
Wormser <i>et al.</i> , 2013 (Waddell, HAS et Cook)	Cas-témoins	Diagnostic clinique combine à la culture ou au PCR	Biais Patient selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Vidas ou Whampole et Marblot	Cas	133	Single EM (érythema migrans was defined based on clinical diagnosis alone for 172 sera and on clinical diagnosis in conjunction with microbiologic confirmation of <i>B.burgdorferi</i> infection by either culture or polymerase chain reaction (PCR) for 231 sera)	27 (20 – 36)	s.o.
					Cas	298	Acute EM (érythema migrans was defined based on clinical diagnosis alone for 172 sera and on clinical diagnosis in conjunction with microbiologic confirmation of <i>B. burgdorferi</i> infection by either culture or polymerase chain reaction (PCR) for 231 sera)	38 (33 – 44)	s.o.
					Témoins	1842	Healthy blood donors from endemic (U.S. Northeast, n = 1329) and non-endemic regions for Lyme disease (U.S. Southeast and Southwest, n = 513).	s.o.	100 (99 – 100)
					Témoins	221	Helicobacter pylori (n = 20), Mycoplasma pneumonia (n = 38), CMV (n = 20), EBV (n = 20), HIV (n = 20), hépatite A (n = 25), hépatite B (n = 23), hépatite C (n = 15), lupus érythémateux (n = 20), arthrite rhumatoïde (n = 20).	s.o.	100
					Témoins	2063	Healthy blood donors (n = 1842), patients with other disease conditions (n = 221). The other disease conditions are : Helicobacter pylori (n = 20), Mycoplasma pneumonia (n = 38), CMV (n = 20), EBV (n = 20), HIV (n = 20), hépatite A (n = 25), hépatite B (n = 23), hépatite C (n = 15), lupus érythémateux (n = 20), arthrite rhumatoïde (n = 20).	s.o.	100

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	N	Caractéristiques		
Molins <i>et al.</i> , 2014 (NICE C)	Cas-témoins	Clinical diagnosis (CDC surveillance criteria)	Biais Patient selection, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Vidas et Marblot	Cas	40	Collection d'échantillons des CDC, érythème migrant ≥ 18 years of age, appropriate epidemiological risk, a skin lesion consistent with an EM ≥ 5 cm in diameter and, whenever possible, corroboration of <i>B.burgdorferi</i> infection by culture and/or PCR. Early Lyme disease with EM—acute phase.	40	s.o.
					Témoins	347	Collection d'échantillons des CDC (203 sains et 144 autres conditions [Fibromyalgie, périodontite sévère, arthrite rhumatoïde, syphilis, sclérose multiple, mononucléose et autres]).	s.o.	98
					Témoins	203	Collection d'échantillons des CDC, donneurs sains.	s.o.	99
Wormser <i>et al.</i> , 2014 (INESSS)	Cohorte cas-témoins pour valeur diagnostique	Diagnostic clinique	Biais Patient selection, index test, reference standard, flow and timing Problème d'applicabilité Patient selection, index test	Wampole et Marblot	Cas	21	Patients américains avec ÉM.	48	s.o.
Molins <i>et al.</i> , 2016 (NICE C)	Cas-témoins	Diagnostic clinique (CDC surveillance criteria)	Biais Patient selection, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Vidas et ViraStripe	Cas	40	Collection d'échantillons des CDC, érythème migrant ($n = 40$) ≥ 18 years of age, appropriate epidemiological risk, a skin lesion consistent with an EM ≥ 5 cm in diameter and, whenever possible, corroboration of <i>B.burgdorferi</i> infection by culture and/or PCR. Early Lyme disease with EM—acute phase.	48	s.o.
					Témoins	347	Collection d'échantillons des CDC (203 sains et 144 autres conditions [Fibromyalgie, périodontite sévère, arthrite rhumatoïde, syphilis, sclérose multiple, mononucléose et autres]).	s.o.	97
					Témoins	203	Collection d'échantillons des CDC, donneur sains, 101 provenant d'une zone endémique et 102 provenant d'une zone non endémique.	s.o.	98

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	N	Caractéristiques		
Molins <i>et al.</i> , 2017 (NICE C)	Cas-témoins	Diagnostic clinique (CDC surveillance criteria)	Biais Patient selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Vidas IgM et Vidas IgG et ViraStripe	Cas	40	Collection d'échantillons des CDC, érythème migrant ≥ 18 years of age, appropriate epidemiological risk, a skin lesion consistent with an EM ≥ 5 cm in diameter and, whenever possible, corroboration of <i>B.burgdorferi</i> infection by culture and/or PCR. Early Lyme disease with EM—acute phase.	43	s.o.
					Témoins	347	Collection d'échantillons des CDC (203 sains et 144 autres conditions [Fibromyalgie, périodontite sévère, arthrite rhumatoïde, syphilis, sclérose multiple, mononucléose et autres]).	s.o.	97
					Témoins	203	Collection d'échantillons des CDC, donneurs sains.	s.o.	97
Branda <i>et al.</i> , 2017 (INESSS)	Cas-témoins	Diagnostic clinique	Biais Patient selection, index test, flow and timing Problème d'applicabilité Patient selection, reference standard	Wampole ou Vidas Virablot ou Virastrip	Cas	55	Patients ayant un érythème migrant (diagnostic clinique) confirmé par la culture dans 62 % des cas.	25 (16 – 38)	s.o.
					Témoins	1277	Patients chez qui la maladie de Lyme a été suspectée mais dont la cause de leur consultation avait une étiologie autre, incluant des sujets sains (n = 1180).	s.o.	100 (99 – 100)
					Témoins	1180	Donneurs sains provenant d'une région endémique.	s.o.	99

Tableau I-32 Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières et un immunobuvardage (IgM 30 premiers jours et/ou IgG) dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Europe)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	N	Caractéristiques		
Branda <i>et al.</i> , 2013 (NICE C)	Cas-témoins	Clinical diagnosis (European Lyme disease criteria)	Biais selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Vidas ou Wampole et Virablot	Cas	20	Patients meeting European criteria for Lyme disease: EM (15 with positive cultures) (Slovéniens).	20	s.o.
					Témoins	100	Healthy blood donors in New Zealand, a non-endemic region.	s.o.	100
Wormser <i>et al.</i> , 2014 (INESSS)	Cohorte cas-témoins pour valeur diagnostique	Diagnostic clinique	Biais patient selection, index test, reference standard, flow and timing Problème d'applicabilité patient selection, index test	Wampole et Marblot	Cas	20	Patients autrichiens avec EM.	10	s.o.

Tableau I-33 Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières et un immunobuvardage dans le contexte du stade disséminé précoce (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Branda <i>et al.</i> , 2010 (Waddell, NICE)	Cas-Témoins	Clinical diagnosis (CDC surveillance criteria)	Biais Faible Problème d'applicabilité Patient selection, index test, reference standard	Standard IgM and IgG 2-tier	Cas	27	Stage 2 : acute neuritis or carditis	63	s.o.
					Témoins	269	Patients (with or without a history of LD) who did not currently meet criteria for LD (n = 103) and healthy subjects (n = 166)	s.o.	95
					Témoins	166	Healthy control subjects, from areas of Lyme disease endemicity (n = 66) and (n = 100) from New Zealand, a nonendemic region	s.o.	100
Porwancher <i>et al.</i> , 2011 (NICE, HAS, Waddell)	Cas-Témoins	Clinical diagnosis (CDC surveillance criteria) All patients from data set A had histories consistent with exposure to North American <i>B. burgdorferi</i> and met the CDC case definition for Lyme disease	Biais Patient selection Problème d'applicabilité Faible	Two-tier blotting (WB) Western blots were interpreted in accordance with current CDC guidelines for 2-tier testing All specimens were tested with the following assays: (i) Zeus whole-cell EIA (ii) IgG and IgM Western blotting for whole-cell EIA-positive and -equivocal specimens (MarDx Diagnostics, Inc., Carlsbad, CA), and (iii) C6 IgG/IgM EIA (Immunetics, Inc., Boston, MA)	Cas	18	Stage 2 : neuro/carditis : Patients with early neurological disease (n=16) and with myocarditis (n=2)	83	s.o.
					Témoins	545	Blood donors from area of endemicity (n=300), blood donors from area where Lyme disease is not endemic (n=150), donors with cross-reacting conditions (n=95). The latter conditions included Epstein-Barr virus infection (n=20), toxoplasmosis (n=10), rheumatoid arthritis (n=10), antinuclear antibody-positive status (n=10), leptospirosis (n=10), syphilis (n=10), rubella (n=10), and other conditions (n=15).	s.o.	n.d.
					Témoins	450	Blood donors from area of endemicity (n=300), Blood donors from area where LD is not endemic (n=150).	s.o.	n.d.

Tableau I-34 Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières et un immunobuvardage dans le contexte de la neuroborréliose (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Molins <i>et al.</i> , 2014 (NICE)	Cas-témoins	Clinical diagnosis	Biais Patient selection, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Standard two-tiered testing	Cas	10	Early disseminated Lyme neuroborreliosis: appropriate epidemiological risk and an objective clinical manifestation consistent with neuroborreliosis (such as cranial nerve palsy, lymphocytic meningitis, or radiculopathy) and, whenever possible, corroboration of B.burgdorferi infection by culture and/or PCR.	90	s.o.
					Témoins	347	Collection d'échantillons des CDC : donneurs sains (n=203) et patients d'autres conditions (n=144) (Fibromyalgie, périodontite sévère, arthrite rhumatoïde, syphilis, sclérose multiple, mononucléose et autres)	s.o.	98
					Témoins	203	Collection d'échantillons des CDC : donneurs sains provenant d'une zone endémique (n=101) et d'une zone non endémique (n=102)	s.o.	99
Molins <i>et al.</i> , 2016 (NICE)	Cas-témoins	Clinical diagnosis	Biais Patient selection, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Standard IgM/IgG two-tiered – VIDAS/ViraStrip	Cas	10	Early disseminated Lyme neuroborreliosis: appropriate epidemiological risk and an objective clinical manifestation consistent with neuroborreliosis (such as cranial nerve palsy, lymphocytic meningitis, or radiculopathy) and, whenever possible, corroboration of B.burgdorferi infection by culture and/or PCR.	90	s.o.
					Témoins	347	Collection d'échantillons des CDC : donneurs sains (n=203) et patients d'autres conditions (n=144) (Fibromyalgie, périodontite sévère, arthrite rhumatoïde, syphilis, sclérose multiple, mononucléose et autres)	s.o.	97
					Témoins	203	Collection d'échantillons des CDC : donneurs sains provenant d'une zone endémique (n=101) et d'une zone non endémique (n=102)	s.o.	98

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Molins <i>et al.</i> , 2017 (NICE C)	Cas-témoins	Clinical diagnosis	Biais Patient selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Standard Two-tiered testing – LYM/LYG ViraStripe	Cas	10	Early disseminated Lyme neuroborreliosis: appropriate epidemiological risk and an objective clinical manifestation consistent with neuroborreliosis (such as cranial nerve palsy, lymphocytic meningitis, or radiculopathy) and, whenever possible, corroboration of B.burgdorferi infection by culture and/or PCR.	90	s.o.
					Témoins	347	Collection d'échantillons des CDC : donneurs sains (n=203) et patients d'autres conditions (n=144) (Fibromyalgie, périodontite sévère, arthrite rhumatoïde, syphilis, sclérose multiple, mononucléose et autres)	s.o.	97
					Témoins	203	Collection d'échantillons des CDC : donneurs sains provenant d'une zone endémique (n=101) et d'une zone non endémique (n=102)	s.o.	97
Wormser <i>et al.</i> , 2013 (HAS)	Cas-témoins	Clinical diagnosis	Biais Patient selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Two-tier WCS ELISA : WCS ELISA + IgG/IgM Western Blot Wampole IgG/IgM ELISA (Immunetics) or IgG/IgM Vidas II Lyme (BioMérieux), Lyme IgG and IgM immunoblot (MarDx/Trinit y Biotech)	Cas	20	Patients with early acute neurologic Lyme disease. Early neurologic Lyme disease was defined based on the presence of objective clinical (e.g., facial nerve palsy) and/or laboratory findings (e.g., cerebrospinal fluid [CSF] lymphocytic pleocytosis) in association with concomitant/recent erythema migrans for 39 sera; for the other 5 sera evidence for <i>B. burgdorferi</i> infection was based on prior seropositivity by at least a positive WCS ELISA on an acute or convalescent phase serum specimen.	80	s.o.
					Témoins	2063	Healthy blood donors (n=1842), Helicobacter pylori (n = 20), Mycoplasma pneumonia (n = 38), CMV (n = 20), EBV (n = 20), HIV (n = 20), hépatite A (n = 25), hépatite B (n = 23), hépatite C (n = 15), lupus érythémateux (n = 20), arthrite rhumatoïde (n = 20) and others conditions.	s.o.	100
					Témoins	1842	Healthy blood donors from endemic (U.S. Northeast, n = 1329) and non-endemic regions for Lyme disease (U.S. Southeast and Southwest, n = 513).	s.o.	100

Tableau I-35 Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières et un immunobuvardage dans le contexte de la neuroborréliose (échantillon sanguin) (Europe)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Branda <i>et al.</i> , 2013 (NICE, Cook)	Cas-témoins	Clinical diagnosis (European Lyme disease criteria)	Biais Selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Conventional 2-Tier Using US Tests	Cas	15	All patients with Lyme neuroborreliosis (LNB) had a cerebrospinal fluid pleocytosis as well as concomitant EM, isolation of B. burgdorferi s.l. spirochetes from cerebrospinal fluid or demonstration of intrathecal synthesis of Borrelia-specific antibodies. Patients with early or late disease manifestations who acquired the infection in Europe.	40	s.o.
					Témoins	100	Healthy blood donors in New Zealand, a non-endemic region	s.o.	100
Wormser <i>et al.</i> , 2014	Cohorte (sérum sélectionnés)	n.d.,	Biais Patient selection, index test, reference standard, flow and timing Problème d'applicabilité Patient selection, index test	Wampole IgG/IgM (ELISA) – Two-tier	Cas	10	Austrian patients who acquired Lyme borreliosis in Europe; early neurologic Lyme borreliosis (LNB)	20	s.o.

Tableau I-36 Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières et un immunobuvardage dans le contexte du stade disséminé tardif (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Branda <i>et al.</i> , 2010 (Waddell, NICE, HAS, Cook)	Cas-témoins	Clinical diagnosis (CDC surveillance criteria)	Biais Selection, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Vidas ou Wampole et Virablot	Cas	29	Stage 3: arthritis or late neuritis. All patients categorized as having LD met the CDC surveillance criteria for the diagnosis.	100	s.o.
					Témoins	269	Patients (with or without a history of LD) who did not currently meet criteria for LD (n = 74), subjects with other illnesses were tested; 10 had rheumatoid arthritis, 10 had systemic lupus erythematosus, and 9 had syphilis and healthy subjects (n = 166)	s.o.	95
					Témoins	166	Healthy control subjects, (n = 66) from areas of LD endemicity and (n = 100) from New Zealand	s.o.	100
Branda <i>et al.</i> , 2011 (NICE)	Cas-témoins	Clinical diagnosis (CDC surveillance criteria)	Biais Selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Wampole ou Vidas et Virablot	Cas	18	Stage 3: arthritis or late neuritis. All patients categorized as having LD met the CDC surveillance criteria for the diagnosis.	100	s.o.
					Témoins	1300	Symptomatic patients not meeting CDC criteria for Lyme disease (N = 54), healthy controls during routine visits (région endémique [N = 1146] et région non-endémique [n = 100])	s.o.	99
					Témoins	1246	Healthy controls during routine visits (région endémique [N = 1146] et région non-endémique [n = 100])	s.o.	99

Tableau I-37 Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières et un immunobuvardage dans le contexte du stade disséminé tardif (échantillon sanguin) (Europe)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Wormser <i>et al.</i> , 2014 (INESSS)	Cas-témoins pour la valeur diagnostique	n.d.	Biais Patient selection, index test, reference standard, flow and timing Problème d'applicabilité Patient selection, index test	Wampole et Marblot	Cas	10	Patients autrichiens, 5 ayant l'arthrite de Lyme et 5 ayant l'acrodermatite chronique atrophique	50	s.o.

Tableau I-38 Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières et un immunobuvardage dans le contexte d'arthrite de Lyme (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Porwancher <i>et al.</i> , 2011 (Waddell, NICE)	Cas-témoins	Clinical diagnosis (CDC surveillance criteria) All patients from data set A had histories consistent with exposure to North American <i>B. burgdorferi</i> and met the CDC case definition for Lyme disease	Biais Patient selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Zeus EIA (LCE) et Marblot	Cas	29	Prospectively collected sera from patients with Lyme arthritis. All patients from data set A had histories consistent with exposure to North American <i>B. burgdorferi</i> and met the CDC case definition for Lyme disease	97	s.o.
Wormser <i>et al.</i> , 2013 (Waddell et HAS)	Cas-témoins	Diagnostic clinique + ELISA positif	Biais Patient selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Wampole ou Vidas et Virablot	Cas	114	Lyme arthritis was defined as the presence of joint swelling that was clinically compatible with Lyme arthritis in conjunction with serologic evidence of borrelial infection demonstrated by at least a positive WCS ELISA.	96 (90 – 99)	s.o.
					Témoins	221	<i>Helicobacter pylori</i> (n = 20), <i>Mycoplasma pneumonia</i> (n = 38), CMV (n = 20), EBV (n = 20), HIV (n = 20), hépatite A (n = 25), hépatite B (n = 23), hépatite C (n = 15), lupus érythémateux (n = 20), arthrite rhumatoïde (n = 20)	s.o.	100
					Témoins	2063	Healthy blood donors (n = 1842), patients with other disease conditions (n = 221). The other disease conditions are : <i>Helicobacter pylori</i> (n = 20), <i>Mycoplasma pneumonia</i> (n = 38), CMV (n = 20), EBV (n = 20), HIV (n = 20), hépatite A (n = 25), hépatite B (n = 23), hépatite C (n = 15), lupus érythémateux (n = 20), arthrite rhumatoïde (n = 20)	s.o.	100
					Témoins	1842	Healthy blood donors from endemic (U.S. Northeast, n = 1329) and non-endemic regions for Lyme disease (U.S. Southeast and Southwest, n = 513).	s.o.	100 (99 – 100)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Molins <i>et al.</i> , 2014 (NICE)	Cas-témoins	Clinical diagnosis (CDC surveillance criteria)	Biais Patient selection, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Vidas et Marblot	Cas	29	Collection d'échantillons des CDC, arthrite de Lyme. Meets the CDC criteria for Lyme arthritis as defined by a patient with intermittent or chronic oligoarticular arthritis, primarily in the joints. Additionally, the diagnosis is accompanied by a positive two-tier test that is interpreted according to CDC guidelines and whenever possible, corroboration of <i>B. burgdorferi</i> infection by PCR of joint fluid.	100	s.o.
					Témoins	347	Collection d'échantillons des CDC (203 sains et 144 autres conditions [Fibromyalgie, périodontite sévère, arthrite rhumatoïde, syphilis, sclérose multiple, mononucléose et autres])	s.o.	99
					Témoins	203	Collection d'échantillons des CDC, donneurs sains, 101 provenant d'une zone endémique et 102 provenant d'une zone non endémique.	s.o.	99
Wormser <i>et al.</i> , 2014 (INESSS)	Cohorte (sérum sélectionnés)	n.d.	Biais Patient selection, index test, reference standard, flow and timing Problème d'applicabilité Patient selection, index test	Wampole et Marblot	Cas	12	Patients américains ayant l'arthrite de Lyme.	100	s.o.
Molins <i>et al.</i> , 2016 (NICE)	Cas-témoins	Diagnostic clinique (CDC surveillance criteria)	Biais Patient selection, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Vidas et ViraStripe	Cas	29	Collection d'échantillons des CDC, arthrite de Lyme. Meets the CDC criteria for Lyme arthritis as defined by a patient with intermittent or chronic oligoarticular arthritis, primarily in the joints. Additionally, the diagnosis is accompanied by a positive two-tier test that is interpreted according to CDC guidelines and whenever possible, corroboration of <i>B. burgdorferi</i> infection by PCR of joint fluid.	100	s.o.
					Témoins	347	Collection d'échantillons des CDC (203 sains et 144 autres conditions [Fibromyalgie, périodontite sévère, arthrite rhumatoïde, syphilis, sclérose multiple, mononucléose et autres]).	s.o.	97
					Témoins	203	Collection d'échantillons des CDC, donneurs sains, 101 provenant d'une zone endémique et 102 provenant d'une zone non endémique.	s.o.	98

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Molins <i>et al.</i> , 2017 (NICE)	Cas-témoins	Diagnostic clinique (CDC surveillance criteria)	Biais Patient selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Vidas IgM ¹⁰ et Vidas IgG ¹¹ et Virastrip	Cas	29	Collection d'échantillons des CDC, arthrite de Lyme. Meets the CDC criteria for Lyme arthritis as defined by a patient with intermittent or chronic oligoarticular arthritis, primarily in the joints. Additionally, the diagnosis is accompanied by a positive two-tier test that is interpreted according to CDC guidelines and whenever possible, corroboration of <i>B. burgdorferi</i> infection by PCR of joint fluid.	97	s.o.
					Témoins	347	Collection d'échantillons des CDC (203 sains et 144 autres conditions [Fibromyalgie, périodontite sévère, arthrite rhumatoïde, syphilis, sclérose multiple, mononucléose et autres]).	s.o.	97
					Témoins	203	Collection d'échantillons des CDC, donneurs sains.	s.o.	97

Tableau I-39 Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières et un immunobuvardage dans le contexte de l'arthrite de Lyme (échantillon sanguin) (Europe)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Branda <i>et al.</i> , 2013 (NICE)	Cas-témoins	Clinical diagnosis (European Lyme disease criteria)	Biais Selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Vidas ou Wampole et Virablot	Cas	15	Patients with Lyme arthritis (LA) had swelling in 1 or more large joints, and Borrelia-specific antibodies in serum, without an alternative explanation for the arthritis.	60	s.o.
					Témoin	100	Healthy blood donors in New Zealand, a non-endemic region	s.o.	100

6. Sérologie à deux volets – ELISA VlsE et immunobuvardage

Tableau I-40 Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique et un immunobuvardage (IgM 30 premiers jours et/ou IgG) dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	N	Caractéristiques		
Wormser <i>et al.</i> , 2013 (Waddell, HAS et Cook)	Cas-témoins	Diagnostic clinique combine à la culture ou à la PCR	Biais Patient selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	C6 et Marblot	Cas	133	Single EM (érythema migrans was defined based on clinical diagnosis alone for 172 sera and on clinical diagnosis in conjunction with microbiologic confirmation of <i>B.burgdorferi</i> infection by either culture or polymerase chain reaction (PCR) for 231 sera)	27 (20 – 36)	s.o.
					Cas	298	Acute EM (érythema migrans was defined based on clinical diagnosis alone for 172 sera and on clinical diagnosis in conjunction with microbiologic confirmation of <i>B.burgdorferi</i> infection by either culture or polymerase chain reaction (PCR) for 231 sera)	38 (32 – 43)	s.o.
					Témoins	1842	Healthy blood donors from endemic (U.S. Northeast, n = 1329) and non-endemic regions for Lyme disease (U.S. Southeast and Southwest, n = 513).	s.o.	100 (99 – 100)
					Témoins	221	Helicobacter pylori (n = 20), Mycoplasma pneumonia (n = 38), CMV (n = 20), EBV (n = 20), HIV (n = 20), hépatite A (n = 25), hépatite B (n = 23), hépatite C (n = 15), lupus érythémateux (n = 20), arthrite rhumatoïde (n = 20)	s.o.	100
					Témoins	2063	Healthy blood donors (n = 1842), patients with other disease conditions (n = 221). The other disease conditions are : Helicobacter pylori (n = 20), Mycoplasma pneumonia (n = 38), CMV (n = 20), EBV (n = 20), HIV (n = 20), hépatite A (n = 25), hépatite B (n = 23), hépatite C (n = 15), lupus érythémateux (n = 20), arthrite rhumatoïde (n = 20)	s.o.	100
Wormser <i>et al.</i> , 2014 (INESSS)	Cohorte cas-témoins pour valeur diagnostique	Diagnostic clinique	Biais Patient selection, index test, reference standard, flow and timing Problème d'applicabilité Patient selection, index test	C6 et Marblot	Cas	21	Patients américains avec ÉM	57	s.o.

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	N	Caractéristiques		
Molins <i>et al.</i> , 2016 (NICE C)	Cas-témoins	Diagnostic clinique (CDC surveillance criteria)	Biais Patient selection, reference standard Problème d'applicabilité Faible	C6 et Marblot	Cas	40	Collection d'échantillons des CDC, érythème migrant (n = 40) ≥ 18 years of age, appropriate epidemiological risk, a skin lesion consistent with an EM ≥ 5 cm in diameter and, whenever possible, corroboration of <i>B.burgdorferi</i> infection by culture and/or PCR. Early Lyme disease with EM—acute phase	40	s.o.
					Témoins	347	Collection d'échantillons des CDC (203 sains et 144 autres conditions [Fibromyalgie, périodontite sévère, arthrite rhumatoïde, syphilis, sclérose multiple, mononucléose et autres])	s.o.	99
					Témoins	203	Collection d'échantillons des CDC, donneur sains, 101 provenant d'une zone endémique et 102 provenant d'une zone non endémique	s.o.	99
				C6 et Virastrip	Cas	40	Collection d'échantillons des CDC, érythème migrant (n = 40) ≥ 18 years of age, appropriate epidemiological risk, a skin lesion consistent with an EM ≥ 5 cm in diameter and, whenever possible, corroboration of <i>B.burgdorferi</i> infection by culture and/or PCR. Early Lyme disease with EM—acute phase	45	s.o.
					Témoins	347	Collection d'échantillons des CDC (203 sains et 144 autres conditions [Fibromyalgie, périodontite sévère, arthrite rhumatoïde, syphilis, sclérose multiple, mononucléose et autres])	s.o.	99
					Témoins	203	Collection d'échantillons des CDC, donneur sains, 101 provenant d'une zone endémique et 102 provenant d'une zone non endémique	s.o.	99
Branda <i>et al.</i> , 2017 (INESSS)	Cas-témoins	Diagnostic clinique	Biais Patient selection, index test, flow and timing Problème d'applicabilité Patient selection, reference standard	C6 et Virastrip ou Virablot	Cas	55	Patients ayant un érythème migrant (diagnostic clinique) confirmé par la culture dans 62 % des cas	36 (25 – 50)	s.o.
					Témoins	1277	Patients chez qui la maladie de Lyme a été suspectée mais dont la cause de leur consultation avait une étiologie autre, incluant des sujets sains (n = 1180)	s.o.	100 (99 – 100)
					Témoins	1180	Donneurs sains provenant d'une région endémique	s.o.	100
Lahey <i>et al.</i> , 2015 (NICE C)	Cas-témoins	Clinical diagnosis	Biais Patient selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Zeus VisE1/pepC1 0 et Marblot	Cas	40	Patients who had been physician diagnosed with early Lyme disease based on the presence of an EM	40	s.o.
					Témoins	26	Healthy controls with no known history of Lyme disease	s.o.	100

Tableau I-41 Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique et un immunobuvardage (IgM 30 premiers jours et/ou IgG) dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Europe)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	N	Caractéristiques		
Branda <i>et al.</i> , 2013 (NICE C)	Cas-témoins	Clinical diagnosis (European Lyme disease criteria)	Biais Selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	C6 et Virablot	Cas	20	Patients meeting European criteria for Lyme disease: EM (15 with positive cultures) (Slovéniens)	20	s.o.
					Témoins	100	Healthy blood donors in New Zealand, a non-endemic region	s.o.	100
Wormser <i>et al.</i> , 2014 (INESSS)	Cohorte cas-témoins pour valeur diagnostique	Clinical diagnosis	Biais Patient selection, index test, reference standard, flow and timing Problème d'applicabilité Patient selection, index test	C6 et Marblot	Cas	20	Patients autrichiens avec EM	10	s.o.

Tableau I-42 Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique de VlsE et un immunobuvardage (IgM 30 premiers jours et/ou IgG) dans le contexte de symptômes systémiques attribuables à la maladie de Lyme (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Eckman <i>et al.</i> , 2018 (INESSS)	Cas-témoins	Clinical diagnosis + sérologie positive	Biais Selection des patients, test index Problème d'applicabilité Faible	Serum ELISA C6 and WB	Cas	46	Patients with Lyme encephalopathy (nonneuroinflammatory) : with mild objective cognitive impairment and seropositivity for Lyme disease but normal CSF findings	43	s.o.
					Cas	14	Céphalée, seropositivity for Lyme disease but normal CSF findings	29	s.o.
					Témoins	15	Controls with other nonneuroinflammatory disorders : without CSF pleocytosis. Included pseudotumor cerebri (n = 3), neuropathy (n = 3), ALS (n = 3), radiculitis (n = 2), muelopathy (n = 1), Bell's palsy (n = 1), seizure (n = 1), dizziness (n = 1).	s.o.	100
					Témoins	9	Encephalopathy, séronegatif, non-Lyme	s.o.	100
					Témoins	10	Céphalée, séronegatif, non-Lyme	s.o.	100
					Témoins	34	Controls with other nonneuroinflammatory disorders (n = 15) : without CSF pleocytosis. Included pseudotumor cerebri (n = 3), neuropathy (n = 3), ALS (n = 3), radiculitis	s.o.	100

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
							(n = 2), muelopathy (n = 1), Bell's palsy (n = 1), seizure (n = 1), dizziness (n = 1). Encephalopathy, séronégatif, non-Lyme (n = 9) Céphalée, séronégatif, non-Lyme (n = 10)		

Tableau I-43 Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique de VlsE et un immunobuvardage (IgM 30 premiers jours et/ou IgG) dans le contexte de la neuroborréliose (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Molins <i>et al.</i> , 2016 (NICE)	Cas-témoins	Clinical diagnosis combine ou non à la culture ou au pcr	Biais Patient selection, reference standard Problème d'applicabilité Faible	C6/Marblot	Cas	10	Early disseminated Lyme neuroborreliosis: appropriate epidemiological risk and an objective clinical manifestation consistent with neuroborreliosis (such as cranial nerve palsy, lymphocytic meningitis, or radiculopathy) and, whenever possible, corroboration of B.burgdorferi infection by culture and/or PCR.	90	s.o.
					Témoins	347	Collection d'échantillons des CDC : donneurs sains (n=203) et patients d'autres conditions (n=144) (Fibromyalgie, périodontite sévère, arthrite rhumatoïde, syphilis, sclérose multiple, mononucléose et autres)	s.o.	99
					Témoins	203	Collection d'échantillons des CDC : donneurs sains provenant d'une zone endémique (n=101) et d'une zone non endémique (n=102)	s.o.	99
				C6/ViraStri e	Cas	10	Early disseminated Lyme neuroborreliosis: appropriate epidemiological risk and an objective clinical manifestation consistent with neuroborreliosis (such as cranial nerve palsy, lymphocytic meningitis, or radiculopathy) and, whenever possible, corroboration of B.burgdorferi infection by culture and/or PCR.	90	s.o.
					Témoins	347	Collection d'échantillons des CDC : donneurs sains (n=203) et patients d'autres conditions (n=144) (Fibromyalgie, périodontite sévère, arthrite rhumatoïde, syphilis, sclérose multiple, mononucléose et autres)	s.o.	99
					Témoins	203	Collection d'échantillons des CDC : donneurs sains provenant d'une zone endémique (n=101) et d'une zone non endémique (n=102)	s.o.	99

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Wormser <i>et al.</i> , 2013 (HAS)	Cas-témoins	Diagnostic clinique et/ou analyses de labo	Biais Patient selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Two-tier C6 ELISA : C6 ELISA + IgG/IgM Western Blot Vidas II Lyme (BioMérieux) , Lyme IgG and IgM immunoblot (MarDx/Trinit y Biotech	Cas	20	Patients with early acute neurologic Lyme disease. Early neurologic Lyme disease was defined based on the presence of objective clinical (e.g., facial nerve palsy) and/or laboratory findings (e.g., cerebrospinal fluid [CSF] lymphocytic pleocytosis) in association with concomitant/recent erythema migrans for 39 sera; for the other 5 sera evidence for <i>B. burgdorferi</i> infection was based on prior seropositivity by at least a positive WCS ELISA on an acute or convalescent phase serum specimen.	80	s.o.
					Témoins	2063	Healthy blood donors (n=1842), <i>Helicobacter pylori</i> (n = 20), <i>Mycoplasma pneumonia</i> (n = 38), CMV (n = 20), EBV (n = 20), HIV (n = 20), hépatite A (n = 25), hépatite B (n = 23), hépatite C (n = 15), lupus érythémateux (n = 20), arthrite rhumatoïde (n = 20) and others conditions.	s.o.	100
					Témoins	1842	Healthy blood donors from endemic (U.S. Northeast, n = 1329) and non-endemic regions for Lyme disease (U.S. Southeast and Southwest, n = 513).	s.o.	100
Eckman <i>et al.</i> , 2018	Cas-témoins	Diagnostic clinique et pléiocytose et anticorps dans le sérum	Biais Selection des patients, test index Problème d'applicabilité Faible	Serum ELISA C6 and WB Western Blot : MarDx IgM and IgG Marblots (Trinity Biotech)	Cas	19	Patients with definite active LNB (n = 8) : had <i>B. burgdorferi</i> -specific intrathecal antibody (ITAb) production, CSF pleocytosis >5 cells/μl, and typical symptoms. Patients with possible early LNB (n = 11) : had symptoms strongly suggestive of neuroborreliosis, including symptomatic meningitis in 1, cranial neuritis in 6, and radiculitis in 2. All were seropositive for <i>B. burgdorferi</i> and had CSF pleocytosis but lacked ITAb precluding definite LNB diagnosis.	47	s.o.
					Témoins	44	Controls with non-Lyme neuroinflammation (non-Lyme NI) : had CSF pleocytosis and negative Lyme ELISA results but had been evaluated for possible LNB. Multiple sclerosis (n = 30), neurosyphilis (n = 3), viral meningitis (n = 4), cryptococcal meningitis (n = 1), viral encephalitis (n = 1), vasculitis (n = 1), neuropathy (n = 1), plexopathy (n = 1), lupus (n = 1), and multisystem atrophy (n = 1).	s.o.	100

Tableau I-44 Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique de VlsE et un immunobuvardage (IgM 30 premiers jours et/ou IgG) dans le contexte de la neuroborréliose (échantillon sanguin) (Europe)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Branda <i>et al.</i> , 2013 (NICE, Cook)	Cas-témoins	Clinical diagnosis (European Lyme disease criteria)	Biais Selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	C6 ELISA Followed by US Immunoblots	Cas	15	All patients with Lyme neuroborreliosis (LNB) had a cerebrospinal fluid pleocytosis as well as concomitant EM, isolation of B. burgdorferi s.l. spirochetes from cerebrospinal fluid or demonstration of intrathecal synthesis of Borrelia-specific antibodies. Patients with early or late disease manifestations who acquired the infection in Europe.	40	s.o.
					Témoins	100	Healthy blood donors in New Zealand, a non-endemic region	s.o.	100
Wormser <i>et al.</i> , 2014	Cohorte (sérum sélectionnés)	n.d.	Biais Patient selection, index test, reference standard, flow and timing Problème d'applicabilité Patient selection, index test	Immunetics C6 Lyme (ELISA) – Two-tier	Cas	10	Austrian patients who acquired Lyme borreliosis in Europe; early neurologic Lyme borreliosis (LNB)	20	s.o.

Tableau I-45 Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique et un immunobuvardage dans le contexte du stade disséminé tardif (échantillon sanguin) (Europe)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Wormser <i>et al.</i> , 2014 (INESSS)	Cas-témoins pour la valeur diagnostique	n.d.	Biais Patient selection, index test, reference standard, flow and timing Problème d'applicabilité Patient selection, index test	C6 et Marblot	Cas	10	Patients autrichiens, 5 ayant l'arthrite de Lyme et 5 ayant l'acrodermatite chronique atrophifiante	50	s.o.

Tableau I-46 Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique et un immunobuvardage dans le contexte de l'arthrite de Lyme (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Wormser <i>et al.</i> , 2013 (Waddell et HAS)	Cas-témoins	Diagnostic clinique combiné à la culture ou au PCR	Biais Patient selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	C6 et Marblot	Cas	114	Lyme arthritis was defined as the presence of joint swelling that was clinically compatible with Lyme arthritis in conjunction with serologic evidence of borrelial infection demonstrated by at least a positive WCS ELISA.	95 (89 – 98)	s.o.
					Témoins	221	Helicobacter pylori (n = 20), Mycoplasma pneumonia (n = 38), CMV (n = 20), EBV (n = 20), HIV (n = 20), hépatite A (n = 25), hépatite B (n = 23), hépatite C (n = 15), lupus érythémateux (n = 20), arthrite rhumatoïde (n = 20)	s.o.	100
					Témoins	2063	Healthy blood donors (n = 1842), patients with other disease conditions (n = 221). The other disease conditions are : Helicobacter pylori (n = 20), Mycoplasma pneumonia (n = 38), CMV (n = 20), EBV (n = 20), HIV (n = 20), hépatite A (n = 25), hépatite B (n = 23), hépatite C (n = 15), lupus érythémateux (n = 20), arthrite rhumatoïde (n = 20)	s.o.	100
					Témoins	1842	Healthy blood donors from endemic (U.S. Northeast, n = 1329) and non-endemic regions for Lyme disease (U.S. Southeast	s.o.	100 (99 – 100)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
							and Southwest, n = 513).		
Wormser <i>et al.</i> , 2014 (INESSS)	Cas-témoins pour la valeur diagnostique	n.d.	Biais Patient selection, index test, reference standard, flow and timing Problème d'applicabilité Patient selection, index test	C6 et Marblot	Cas	12	Patients américains ayant l'arthrite de Lyme	100	s.o.
Molins <i>et al.</i> , 2016 (NICE)	Cas-témoins	Diagnostic clinique	Biais Patient selection, reference standard Problème d'applicabilité Faible	C6 et Marblot	Cas	29	Collection d'échantillons des CDC, arthrite de Lyme. Meets the CDC criteria for Lyme arthritis as defined by a patient with intermittent or chronic oligoarticular arthritis, primarily in the joints. Additionally, the diagnosis is accompanied by a positive two-tier test that is interpreted according to CDC guidelines and whenever possible, corroboration of <i>B. burgdorferi</i> infection by PCR of joint fluid.	100	s.o.
					Témoins	347	Collection d'échantillons des CDC (203 sains et 144 autres conditions [Fibromyalgie, périodontite sévère, arthrite rhumatoïde, syphilis, sclérose multiple, mononucléose et autres])	s.o.	99
					Témoins	203	Collection d'échantillons des CDC, donneurs sains, 101 provenant d'une zone endémique et 102 provenant d'une zone non endémique	s.o.	99
				C6 et Virastrip	Cas	29	Collection d'échantillons des CDC, arthrite de Lyme. Meets the CDC criteria for Lyme arthritis as defined by a patient with intermittent or chronic oligoarticular arthritis, primarily in the joints. Additionally, the diagnosis is accompanied by a positive two-tier test that is interpreted according to CDC guidelines and whenever possible, corroboration of <i>B. burgdorferi</i> infection by PCR of joint fluid.	100	s.o.
					Témoins	347	Collection d'échantillons des CDC (203 sains et 144 autres conditions [Fibromyalgie, périodontite sévère, arthrite rhumatoïde, syphilis, sclérose multiple, mononucléose et autres])	s.o.	99
					Témoins	203	Collection d'échantillons des CDC, donneurs sains, 101 provenant d'une zone endémique et 102 provenant d'une zone non endémique	s.o.	99

Tableau I-47 Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique et un immunobuvardage dans le contexte de l'arthrite de Lyme (échantillon sanguin) (Europe)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Branda <i>et al.</i> , 2013 (NICE)	Cas-témoins	Clinical diagnosis (European Lyme disease criteria)	Biais Selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	C6 et Virablot	Cas	15	Patients with Lyme arthritis (LA) had swelling in 1 or more large joints, and Borrelia-specific antibodies in serum, without an alternative explanation for the arthritis.	67	s.o.
					Témoin	100	Healthy blood donors in New Zealand, a non-endemic region	s.o.	100

7. Sérologie à deux volets – CLIA et immunobuvardage

Tableau I-48 Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un CLIA dont l'antigène est une protéine recombinante et un immunobuvardage (IgM 30 premiers jours et/ou IgG) dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	N	Caractéristiques		
Branda <i>et al.</i> , 2017 (INESSS)	Cas-témoins	Diagnostic clinique	Biais Patient selection, index test, flow and timing Problème d'applicabilité Patient selection, reference standard	Liaison et Virastrip ou Virablot	Cas	55	Patients ayant un érythème migrant (diagnostic clinique) confirmé par la culture dans 62 % des cas	35 (23 – 48)	s.o.
					Témoins	1277	Patients chez qui la maladie de Lyme a été suspectée mais dont la cause de leur consultation avait une étiologie autre, incluant des sujets sains (n = 1180)	s.o.	100 (100 – 100)
					Témoins	1180	Donneurs sains provenant d'une région endémique	s.o.	100

8. Sérologie à deux volets – ELISA LCE et ELISA VisE

Tableau I-49 Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant deux ELISA, un dont l'antigène est un lysat de cellules entières et l'autre dont l'antigène est un peptide synthétique dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	N	Caractéristiques		
Branda <i>et al.</i> , 2011 (Waddell et NICE C)	Cas-témoins	Clinical diagnosis (CDC surveillance criteria)	Biais Selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Vidas ou Wampole et C6	Cas	63	Patients with culture-confirmed erythema migrans	37	s.o.
					Témoins	1300	Symptomatic patients not meeting CDC criteria for Lyme disease (N = 54), healthy controls during routine visits (région endémique [N = 1146] et région non-endémique [n = 100])	s.o.	99
					Témoins	1246	Healthy controls during routine visits (région endémique [N = 1146] et région non-endémique [n = 100])	s.o.	99
Molins <i>et al.</i> , 2016 (NICE C)	Cas-témoins	Diagnostic clinique (CDC surveillance criteria)	Biais Patient selection, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Vidas et C6	Cas	40	Collection d'échantillons des CDC, érythème migrant (n = 40) ≥ 18 years of age, appropriate epidemiological risk, a skin lesion consistent with an EM ≥ 5 cm in diameter and, whenever possible, corroboration of <i>B. burgdorferi</i> infection by culture and/or PCR. Early Lyme disease with EM—acute phase.	50	s.o.
					Témoins	347	Collection d'échantillons des CDC (203 sains et 144 autres conditions [Fibromyalgie, périodontite sévère, arthrite rhumatoïde, syphilis, sclérose multiple, mononucléose et autres])	s.o.	98
					Témoins	203	Collection d'échantillons des CDC, donneur sains, 101 provenant d'une zone endémique et 102 provenant d'une zone non endémique	s.o.	100
Branda <i>et al.</i> , 2017 (INESSS)	Cas-témoins	Diagnostic clinique	Biais Patient selection, index test, flow and timing Problème d'applicabilité Patient selection, reference standard	Vidas ou Wampole et C6	Cas	55	Patients ayant un érythème migrant (diagnostic clinique) confirmé par la culture dans 62 % des cas	38 (26 – 51)	s.o.
					Témoins	1277	Patients chez qui la maladie de Lyme a été suspectée mais dont la cause de leur consultation avait une étiologie autre, incluant des sujets sains (n = 1180)	s.o.	100 (99 – 100)
					Témoins	1180	Donneurs sains provenant d'une région endémique	s.o.	99

Tableau I-50 Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant deux ELISA, un dont l'antigène est un lysat de cellules entières et l'autre dont l'antigène est un peptide synthétique dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Europe)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	N	Caractéristiques		
Branda <i>et al.</i> , 2013 (NICE C)	Cas-témoins	Clinical diagnosis (European Lyme disease criteria)	Biais Selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Vidas ou Wampole et C6	Cas	20	Patients meeting European criteria for Lyme disease: EM (15 with positive cultures) (Slovéniens)	65	s.o.
					Témoins	100	Healthy blood donors in New Zealand, a non-endemic region	s.o.	100

Tableau I-51 Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant deux ELISA (un dont l'antigène est un lysat de cellules entières et l'autre dont l'antigène est un peptide synthétique de la protéine VlsE) dans le contexte du stade disséminé précoce (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Branda <i>et al.</i> , 2011 (NICE)	Cas-Témoins	Clinical diagnosis (CDC surveillance criteria)	Biais Faible Problème d'applicabilité Reference standard	Vidas ou Wampole et C6	Cas	10	Stage 2 : acute neuritis or carditis	100	s.o.
					Témoins	1300	Symptomatic patients not meeting CDC criteria for Lyme disease (N = 54), healthy controls during routine visits (region endémique [N = 1146] et region non-endémique [n = 100])	s.o.	99
					Témoins	1246	Healthy controls during routine visits (region endémique [N = 1146] et region non-endémique [n = 100])	s.o.	99

Tableau I-52 Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant deux ELISA, un dont l'antigène est un lysat de cellules entières et l'autre dont l'antigène est un peptide synthétique dans le contexte de la neuroborréliose (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Molins <i>et al.</i> , 2016 (NICE)	Cas-témoins	Clinical diagnosis	Biais Patient selection, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Modified two-tiered – VIDAS/C6	Cas	10	Early disseminated Lyme neuroborreliosis: appropriate epidemiological risk and an objective clinical manifestation consistent with neuroborreliosis (such as cranial nerve palsy, lymphocytic meningitis, or radiculopathy) and, whenever possible, corroboration of <i>B.burgdorferi</i> infection by culture and/or PCR.	90	s.o.
					Témoins	347	Collection d'échantillons des CDC : donneurs sains (n=203) et patients d'autres conditions (n=144) (Fibromyalgie, périodontite sévère, arthrite rhumatoïde, syphilis, sclérose multiple, mononucléose et autres)	s.o.	98
					Témoins	203	Collection d'échantillons des CDC : donneurs sains provenant d'une zone endémique (n=101) et d'une zone non endémique (n=102)	s.o.	100

Tableau I-53 Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant deux ELISA, un dont l'antigène est un lysat de cellules entières et l'autre dont l'antigène est un peptide synthétique dans le contexte de la neuroborréliose (échantillon sanguin) (Europe)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Branda <i>et al.</i> , 2013 (NICE, Cook)	Cas-témoins	Clinical diagnosis (European Lyme disease criteria)	Biais Selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	US 2-EIA Algorithm (WCS + C6)	Cas	15	Patients with early or late disease manifestations who acquired the infection in Europe. All patients with Lyme neuroborreliosis (LNB) had a cerebrospinal fluid pleocytosis as well as concomitant EM, isolation of <i>B. burgdorferi</i> s.l. spirochetes from cerebrospinal fluid or demonstration of intrathecal synthesis of <i>Borrelia</i> -specific antibodies.	87	s.o.
					Témoins	100	Healthy blood donors in New Zealand, a non-endemic region	s.o.	100

Tableau I-54 Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant deux ELISA, un dont l'antigène est un lysat de cellules entières et l'autre dont l'antigène est un peptide synthétique dans le contexte du stade disséminé tardif (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Branda <i>et al.</i> , 2011 (NICE)	Cas-témoins	Clinical diagnosis (CDC surveillance criteria)	Biais Selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Wampole ou Vidas et C6	Cas	18	Stage 3: arthritis or late neuritis. All patients categorized as having LD met the CDC surveillance criteria for the diagnosis.	100	s.o.
					Témoins	1300	Symptomatic patients not meeting CDC criteria for Lyme disease (N = 54), healthy controls during routine visits (region endémique [N = 1146] et region non-endémique [n = 100])	s.o.	99
					Témoins	1246	Healthy controls during routine visits (region endémique [N = 1146] et region non-endémique [n = 100])	s.o.	99

Tableau I-55 Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant deux ELISA, un dont l'antigène est un lysat de cellules entières et l'autre dont l'antigène est un peptide synthétique dans le contexte de l'arthrite de Lyme (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Molins <i>et al.</i> , 2016 (NICE)	Cas-témoins	Diagnostic clinique (CDC criteria)	Biais Patient selection, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Vidas et C6	Cas	29	Collection d'échantillons des CDC, arthrite de Lyme. Meets the CDC criteria for Lyme arthritis as defined by a patient with intermittent or chronic oligoarticular arthritis, primarily in the joints. Additionally, the diagnosis is accompanied by a positive two-tier test that is interpreted according to CDC guidelines and whenever possible, corroboration of <i>B. burgdorferi</i> infection by PCR of joint fluid.	100	s.o.
					Témoins	347	Collection d'échantillons des CDC (203 sains et 144 autres conditions [Fibromyalgie, périodontite sévère, arthrite rhumatoïde, syphilis, sclérose multiple, mononucléose et autres])	s.o.	98
					Témoins	203	Collection d'échantillons des CDC, donneurs sains, 101 provenant d'une zone endémique et 102 provenant d'une zone non endémique	s.o.	100

Tableau I-56 Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant deux ELISA, un dont l'antigène est un lysat de cellules entières et l'autre dont l'antigène est un peptide synthétique dans le contexte de l'arthrite de Lyme (échantillon sanguin) (Europe)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Branda <i>et al.</i> , 2013 (NICE)	Cas-témoins	Clinical diagnosis (European Lyme disease criteria)	Biais Selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité Faible	Vidas ou Wampole et C6	Cas	15	Patients with Lyme arthritis (LA) had swelling in 1 or more large joints, and Borrelia-specific antibodies in serum, without an alternative explanation for the arthritis.	93	s.o.
					Témoins	100	Healthy blood donors in New Zealand, a non-endemic region	s.o.	100

9. Sérologie à deux volets – CLIA et ELISA VlsE

Tableau I-57 Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un CLIA dont l'antigène est une protéine recombinante et un ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	N	Caractéristiques		
Branda <i>et al.</i> , 2017 (INESSS)	Cas-témoins	Diagnostic clinique	Biais patient selection, index test, flow and timing Problème d'applicabilité patient selection, reference standard	Liaison et C6	Cas	55	Patients ayant un érythème migrant (diagnostic clinique) confirmé par la culture dans 62 % des cas	55 (42 – 67)	s.o.
					Témoins	1277	Patients chez qui la maladie de Lyme a été suspectée mais dont la cause de leur consultation avait une étiologie autre, incluant des sujets sains (n = 1180)	s.o.	99 (99 – 100)
					Témoins	1180	Donneurs sains provenant d'une région endémique	s.o.	99

ANNEXE J

Caractéristiques, évaluation de la qualité méthodologique et extraction pour l'indice d'anticorps

Tableau J-1 Valeur diagnostique de l'indice d'anticorps dans le contexte des symptômes systémiques attribuables à la maladie de Lyme (liquide céphalorachidien et sang) (Amérique du Nord)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Eckman <i>et al.</i> , 2018 (INESSS)	Cas-témoins	Diagnostic clinique et sérologie positive	Biais Selection des patients, test index Problème d'applicabilité Faible	CSF WCS antibody index	Cas	46	Patients with Lyme encephalopathy (nonneuroinflammatory) : with mild objective cognitive impairment and seropositivity for Lyme disease but normal CSF findings	33	s.o.
					Cas	14	Céphalée, seropositivity for Lyme disease but normal CSF findings	0	s.o.
					Témoins	15	Controls with other nonneuroinflammatory disorders : without CSF pleocytosis. Included pseudotumor cerebri (n = 3), neuropathy (n = 3), ALS (n = 3), radiculitis (n = 2), muelopathy (n = 1), Bell's palsy (n = 1), seizure (n = 1), dizziness (n = 1).	s.o.	93
					Témoins	9	Encephalopathy, séronégatif, non-Lyme	s.o.	89
					Témoins	10	Céphalée, séronégatif, non-Lyme	s.o.	100
					Témoins	34	Controls with other nonneuroinflammatory disorders (n = 15) : without CSF pleocytosis. Included pseudotumor cerebri (n = 3), neuropathy (n = 3), ALS (n = 3), radiculitis (n = 2), muelopathy (n = 1), Bell's palsy (n = 1), seizure (n = 1), dizziness (n = 1). Encephalopathy, séronégatif, non-Lyme (n = 9) Céphalée, séronégatif, non-Lyme (n = 10)	s.o.	94

Tableau J-2 Valeur diagnostique de l'indice d'anticorps dans le contexte de la neuroborréliose (liquide céphalorachidien et sang) (Amérique du Nord)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Eckman <i>et al.</i> , 2018 Cas-témoins	Cas-témoins	Diagnostic clinique et pléiocytose et anticorps dans le sérum	Biais Selection des patients, test index Problème d'applicabilité Faible	CSF WCS antibody index	Cas	19	Patients with definite active LNB (n = 8) : had B. burgdorferi-specific intrathecal antibody (ITAb) production, CSF pleocytosis >5 cells/μl, and typical symptoms. Patients with possible early LNB (n = 11) : had symptoms strongly suggestive of neuroborreliosis, including symptomatic meningitis in 1, cranial neuritis in 6, and radiculitis in 2. All were seropositive for B. burgdorferi and had CSF pleocytosis but lacked ITAb precluding definite LNB diagnosis.	42	s.o.
					Témoins	44	Controls with non-Lyme neuroinflammation (non-Lyme NI) : had CSF pleocytosis and negative Lyme ELISA results but had been evaluated for possible LNB. Multiple sclerosis (n = 30), neurosyphilis (n = 3), viral meningitis (n = 4), cryptococcal meningitis (n = 1), viral encephalitis (n = 1), vasculitis (n = 1), neuropathy (n = 1), plexopathy (n = 1), lupus (n = 1), and multisystem atrophy (n = 1).	s.o.	93

ANNEXE K

Caractéristiques, évaluation de la qualité méthodologique et extraction pour le dosage du CXCL13

Tableau K-1 Valeur diagnostique du dosage de CXCL13 dans le contexte des symptômes systémiques attribuables à la maladie de Lyme (liquide céphalorachidien) (Amérique du Nord)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Eckman <i>et al.</i> , 2018 (INESSS)	Cas-témoins	Diagnostic clinique et sérologie positive	Biais Sélection des patients, test index Problème d'applicabilité Faible	CSF – CXCL13 : seuil 250 pg/ml Cytokines were measured using ProcartaPlex Luminex xMAP custom multiplex immunoassays (Affymetrix-eBioscience)	Cas	46	Patients with Lyme encephalopathy (nonneuroinflammatory) : with mild objective cognitive impairment and seropositivity for Lyme disease but normal CSF findings	2	s.o.
					Cas	14	Céphalée, seropositivity for Lyme disease but normal CSF findings	0	s.o.
					Témoins	15	Controls with other nonneuroinflammatory disorders : without CSF pleocytosis. Included pseudotumor cerebri (n = 3), neuropathy (n = 3), ALS (n = 3), radiculitis (n = 2), muelopathy (n = 1), Bell's palsy (n = 1), seizure (n = 1), dizziness (n = 1).	s.o.	100
					Témoins	9	Encephalopathy, séronégatif, non-Lyme	s.o.	100
					Témoins	10	Céphalée, séronégatif, non-Lyme	s.o.	100
					Témoins	34	Controls with other nonneuroinflammatory disorders (n = 15) : without CSF pleocytosis. Included pseudotumor cerebri (n = 3), neuropathy (n = 3), ALS (n = 3), radiculitis (n = 2), muelopathy (n = 1), Bell's palsy (n = 1), seizure (n = 1), dizziness (n = 1). Encephalopathy, séronégatif, non-Lyme (n = 9) Céphalée, séronégatif, non-Lyme (n = 10)	s.o.	100

Tableau K-2 Valeur diagnostique du dosage de CXCL13 dans le contexte de la neuroborréliose (liquide céphalorachidien) (Amérique du Nord)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Eckman <i>et al.</i> , 2018 Cas-témoins	Cas-témoins	Diagnostic clinique et pléiocytose et anticorps dans le sérum	Biais Selection des patients, test index Problème d'applicabilité Faible	CSF WCS antibody index	Cas	19	Patients with definite active LNB (n = 8) : had B. burgdorferi-specific intrathecal antibody (ITAb) production, CSF pleocytosis >5 cells/μl, and typical symptoms. Patients with possible early LNB (n = 11) : had symptoms strongly suggestive of neuroborreliosis, including symptomatic meningitis in 1, cranial neuritis in 6, and radiculitis in 2. All were seropositive for B. burgdorferi and had CSF pleocytosis but lacked ITAb precluding definite LNB diagnosis.	42	s.o.
					Cas	8	Patients with definite active LNB (n = 8) : had B. burgdorferi-specific intrathecal antibody (ITAb) production, CSF pleocytosis >5 cells/μl, and typical symptoms.	75	s.o.
					Cas	11	Patients with possible early LNB (n = 11) : had symptoms strongly suggestive of neuroborreliosis, including symptomatic meningitis in 1, cranial neuritis in 6, and radiculitis in 2. All were seropositive for B. burgdorferi and had CSF pleocytosis but lacked ITAb precluding definite LNB diagnosis.	18	s.o.
					Témoins	44	Controls with non-Lyme neuroinflammation (non-Lyme NI) : had CSF pleocytosis and negative Lyme ELISA results but had been evaluated for possible LNB. Multiple sclerosis (n = 30), neurosyphilis (n = 3), viral meningitis (n = 4), cryptococcal meningitis (n = 1), viral encephalitis (n = 1), vasculitis (n = 1), neuropathy (n = 1), plexopathy (n = 1), lupus (n = 1), and multisystem atrophy (n = 1).	s.o.	89

Tableau K-3 Valeur diagnostique du dosage de CXCL13 dans le contexte de la neuroborréliose (liquide céphalorachidien) (Europe)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Barstad <i>et al.</i> , 2017 (NICE)	Cas-témoins	The criteria for confirmed LNB were according to European guidelines. Diagnostic clinique + pléiocytose + anticorps dans le sang	Biais Reference standard Problème d'applicabilité None	CSF – CXCL13 : seuil ≥ 18 pg/ml D'autres valeurs seuils sont présentées, mais sont moins mises de l'avant dans l'article. enzyme-linked immunosorbent assay (Quantakine, R&D Systems)	Cas	77	Children with confirmed LNB (n=59) and probable LNB (n=18). Confirmed LNB : pleocytosis + positive AI. Probable LNB : pleocytosis + negative AI + positive Bb Ab in serum or CSF at admission or if available at follow-up or EM within the last 10 weeks + no other agents for meningitis identified.	97 (90 – 100)	s.o.
					Témoins	119	Children non-LNB : NLAM (non-Lyme aseptic meningitis; n=12), non-meningitis (n=91), negative controls (n=16). NLAM : pleocytosis + AI negative + CSF Bb Ab negative + other more likely agents of meningitis identified in CSF, serum, or feces + no EM within the last 10 weeks. Non-meningitis: no pleocytosis. Negative controls : no pleocytosis + no facial nerve palsy + serum and CSF Bb Ab negative + never had EM + duration of symptoms >1 month or >1 month between start of symptoms and negative serum Bb Ab at available follow-up test.	s.o.	97 (92 – 99)
					Témoins	12	Children with NLAM (non-Lyme aseptic meningitis; n=12)	s.o.	83 (51-97)
					Témoins	106	Negative controls (16) + non meningitis (91). Total de 107.	s.o.	99
Picha <i>et al.</i> , 2016	Étude prospective Cas-témoins pour le diagnostic	Diagnostic clinique + pléiocytose + anticorps dans le LCR	Biais Sélection des patients, test index Problème d'applicabilité Aucun	CSF – CXCL13 : seuil 29 pg/ml D'autres valeurs seuils sont présentées, mais sont moins mises de l'avant dans l'article. Quantikine Human CXCL13/BLC/BC A-1	Cas	74	Group A1 : LNB define with CSF pleocytosis and local synthesis of antiborrelial antibodies (AI IgG positive); Group A3 : LNB probable with CSF pleocytosis (>3 cells/mm ³ and/or CSF protein >0.45 g/l) and CSF antiborrelial antibodies positive (AI negative). Patients with proven purulent neuroinfection and all patients with LB seropositivity without recent clinical symptoms of the disease were excluded.	90 (81 – 96)	s.o.
					Témoins	170	Group A2 : LNB probable without CSF pleocytosis and AI IgG positive;	s.o.	72 (65 – 79)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
				Immunoassay R&D Systems,			Group A4 : LNB possible without CSF pleocytosis and CSF antiborrelial antibodies positive (AI negative); Group B: NS infection of other etiology (n=82); Groupe C: Control group (n=52). LB seronegative patients, diagnosis of neuroinfection excluded.		
Remy <i>et al.</i> , 2017	Cas-témoins rétrospective	According to the European Federation of Neurological Societies (EFNS) guidelines. Patients were divided into the following subgroups according to EFNS guidelines : definite LNB (cases), non-LNB (controls), and possible LNB. Diagnostic clinique + pléiocytose + anticorps dans le LCR	Biais Sélection des patients, test index Problème d'applicabilité Aucun	CSF – CXCL13 : seuil 55 pg/ml CXCL13 ELISA (EUROIMMUN AG)	Cas	53	Children with definite LNB : positive antibody index (AI), CSF pleocytosis (CSF cell count > 5 cells/ μ l), and neurological symptoms. Definite LNB was diagnosed using the following criteria: (i) patients had symptoms consistent with LNB and other relevant differential diagnoses were excluded, (ii) presence of mononuclear pleocytosis (total cell count >5/ μ l), and (iii) intrathecal production of Borrelia-specific antibodies. Possible LNB was diagnosed if only two out of three criteria were fulfilled. When less than two criteria or when a relevant differential diagnosis was present, LNB was excluded and the case was moved to the control group (non-LNB).	97 (91 – 99)	s.o.
					Cas	27	Children with possible LNB : patients with pleocytosis and a negative AI (n = 27). Patients with malignancies or with CNS symptoms longer than 6 months were excluded from the study.	33	s.o.
					Témoins	91	Children with non-LBN : children with other central nervous system (CNS) infections; negative AI and no pleocytosis or presence of a differential diagnosis. They had viral meningitis or encephalitis due to varicella-zoster virus (VZV, n = 4), enterovirus (n = 20), or tick-borne encephalitis virus (TBEV, n = 5) while others had inflammatory diseases (n = 8), idiopathic facial palsy (n = 19), primary headache (n = 11) or other diseases (n = 29). Inflammatory diseases included Guillain-Barré Syndrome (n = 3), retrobulbar optic neuritis (n = 3), acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) (n = 1) and parainfectious brainstem encephalitis (n = 1).	s.o.	98 (90 – 100)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Henningsson <i>et al.</i> , 2016 (HAS)	Cas-témoins	Definite LNB according to the European guidelines Diagnostic clinique + pléiocytose + anticorps dans le LCR	Biais Sélection des patients, test index Problème d'applicabilité Aucun	CSF – CXCL13 : seuil 56 pg/ml	Cas	35	Definite Lyme : pleocytosis, AI positive	100	s.o.
				Quantikine ELISA CXCL13	Témoins	83	Non-LNB : patients with normal Borrelia-specific AI and no CSF pleocytosis. They had symptoms such as headache, vertigo, paraesthesia, numbness, fatigue and myalgia, and some received other specified diagnoses such as Bell's palsy (n = 16), cerebral vascular disease (n = 6), autoimmune disorders (n = 8), psychiatric diagnoses (n = 4), sciatica (n = 3), trigeminal neuralgia (n = 2), Alzheimer's disease (n = 2), Parkinson's disease (n = 1), amyotrophic lateral sclerosis (n = 1), multiple sclerosis (n = 1), lymphoma (n = 1), hypertension (n = 1) and deterioration of post-poliomyelitis syndrome (n = 1).	s.o.	100
				CSF – CXCL13 : seuil 158 pg/ml	Cas	35	Definite Lyme : pleocytosis, AI positive	100	s.o.
				RecomBead CXCL13	Témoins	83	Non-LNB : patients with normal Borrelia-specific AI and no CSF pleocytosis. They had symptoms such as headache, vertigo, paraesthesia, numbness, fatigue and myalgia, and some received other specified diagnoses such as Bell's palsy (n = 16), cerebral vascular disease (n = 6), autoimmune disorders (n = 8), psychiatric diagnoses (n = 4), sciatica (n = 3), trigeminal neuralgia (n = 2), Alzheimer's disease (n = 2), Parkinson's disease (n = 1), amyotrophic lateral sclerosis (n = 1), multiple sclerosis (n = 1), lymphoma (n = 1), hypertension (n = 1) and deterioration of post-poliomyelitis syndrome (n = 1).	s.o.	100
Wagner <i>et al.</i> , 2018	Cohorte Cas-témoins pour le diagnostic	According to Kaiser criteria Diagnostic clinique + anticorps dans le sang	Biais Sélection des patients, test index Problème d'applicabilité Aucun	CSF – CXCL13 : seuil 93,83 pg/ml Euroimmun CXCL13-ELISA kit D'autres valeurs seuils sont présentées, mais sont moins mises de l'avant dans l'article.	Cas	20	Patients with NB : were diagnosed according to Kaiser criteria. Confirmed NB : - Typical neurological symptomsa - Borrelial-specific IgG- and/or IgM-antibodies in serum - Pleocytosis, barrier-impairment and/or intrathecal synthesis of immunoglobulins - Intrathecal synthesis of borrelial-specific IgG- and/or IgM-antibodies or positive PCR (culture) in the CSF. Likely NB : - Typical neurological symptomsa - Borrelial-specific IgG- and/or IgM-antibodies	95 (75 – 100)	s.o.

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
							in serum - Pleocytosis, barrier-impairment and/or intrathecal synthesis of total immunoglobulins. Possible NB : - Typical neurological symptoms (Cranial neuritis, radiculoneuritis, meningitis, focal neurological deficits) - Borrelial-specific IgG- and/or IgM-antibodies in serum - Analysis of the CSF not performed.		
					Témoins	439	Patients with others diagnosis : CNS infections (n=23), systemic neoplasia (n=7), neuropathies and neuropathic pain (n=69), spinal disorders (n=35), others (n=356)		
Maric <i>et al.</i> , 2018	Étude prospective observationnelle Cas-témoins pour le diagnostic	According to the European Federation of Neurological Societies (EFNS) guidelines. only definite Lyme diagnostic clinique + pléiocytose + anticorps dans le LCR	Biais Test index Problème d'applicabilité Aucun	CSF – CXCL13 : seuil 94,2 pg/ml	Cas	21	Children with NB NB patients were diagnosed according to the European Federation of the Neurological Societies (EFNS) guidelines on the diagnosis and management of European Lyme NB [30]. Only patients who fulfilled criteria for definite or possible NB were included in the study. In all NB patients, EV infection was excluded by negative CSF NPEV PCR.	67 (43 – 85)	s.o.
					Témoins	63	Children with ADEM (acute disseminated encephalomyelitis) (n = 23), children with NPEV AM (nonpolio enterovirus aseptic meningitis) (n = 20) and controls (children) (n = 20). The diagnosis of ADEM was established according to the revised 2007 International committee agreement on diagnostic criteria for CNS demyelination in children. All negative NB and TBE serologic tests. The diagnosis of NPEVAM was based on clinical symptoms, accompanied with CSF cytological and biochemical findings and confirmation of NPEV etiology by positive RTPCR in the CSF.		

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Gyllemark <i>et al.</i> , 2017 (NICE)	Étude de cohorte rétrospective Cas-témoins pour le diagnostic	Diagnostic clinique + pléiocytose + anticorps dans le LCR	Biais Patient selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité None	CSF – CXCL13 : seuil > 142 pg/ml Une autre valeur seuil a été utilisée, mais les résultats étaient similaires	Cas	49	Patients with definite LNB had both CSF pleocytosis and Borrelia-specific antibodies in CSF.	88	s.o.
					Cas	14	Patients with symptoms strongly suggestive of LNB, short duration of symptoms and CSF pleocytosis but not (yet) Borrelia-specific antibodies in CSF.	71	s.o.
					Témoins	88	Non-LNB : no pleocytosis and no Borrelia-specific antibodies in serum and cerebrospinal fluid. LNB was excluded based on no Borrelia-specific serum or CSF antibodies, no CSF pleocytosis and normal CSF-albumin. The reference group consisted of patients where the LP was part of a neurological investigation and in whom no neurological diagnosis was verified (n = 56) or they later received other neurological diagnoses such as Bell's palsy (n = 18) or Alzheimer's disease, Parkinson's disease and stroke (n = 14).	s.o.	99

ANNEXE L

Caractéristiques, évaluation de la qualité méthodologique et extraction pour le test de transformation lymphocytaire

Tableau L-1 Valeur diagnostique des tests de transformation lymphocytaire dans le contexte de la maladie de Lyme indépendamment du stade (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Jin <i>et al.</i> , 2013	Cas-témoins pour la portion diagnostique	Diagnostic Clinique (Critères des CDC)	Biais Sélection des patients, test index Problème d'applicabilité Faible	iSpot Lyme assay – cut-off 25 SFU/well (Pharmasan Labs)	Cas	25	Patients with clinically diagnosed Lyme disease: all individuals whom we classified as Lyme patients met the CDC surveillance definition of Lyme disease, including clinical signs and symptoms, history of possible exposure to infected blacklegged ticks, with or without a positive antibody response to <i>B. burgdorferi</i> by ELISA and Western Blot, interpreted according to CDC and the Infectious Disease Society of America (IDSA) criteria.	84	s.o.
				Enhanced test medium with a proprietary combination of rBorrelia antigens DbpA, OspC, p100, VlsE	Témoins	80	Healthy controls : healthy adults without known inflammatory conditions or history of <i>Borrelia</i> infection.	s.o.	94
				Conventional ELISPOT – cut-off 5 SFU/well	Cas	25	Patients with clinically diagnosed Lyme disease: all individuals whom we classified as Lyme patients met the CDC surveillance definition of Lyme disease, including clinical signs and symptoms, history of possible exposure to infected blacklegged ticks, with or without a positive antibody response to <i>B. burgdorferi</i> by ELISA and Western Blot, interpreted according to CDC and the Infectious Disease Society of America (IDSA) criteria.	67	s.o.
				Unenhanced test medium with rBorrelia antigens OspC, VlsE	Témoins	80	Healthy controls : healthy adults without known inflammatory conditions or history of <i>Borrelia</i> infection.	s.o.	76

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Dressler <i>et al.</i> , 1991 (HAS)	Cas-témoins témoins pour la portion diagnostique	Diagnostic clinique	Biais Sélection des patients, test index Problème d'applicabilité Faible	T-cell proliferative assay Cut-off SI > 10	Cas	42	Late Lyme. Patients with active Lyme arthritis or chronic LNB. Active Lyme arthritis was defined by short attacks of oligoarticular arthritis with objective evidence of joint inflammation at the time of evaluation. The clinical activity of joint swelling was rated as mild (1+), moderate (2+) or severe (3+). Chronic encephalopathy or polyneuropathy due to Lyme disease was diagnosed in patients who had memory impairment or sensory abnormalities accompanied by increased cerebrospinal fluid protein, intrathecal antibody production to B. burgdorferi, areas of increased T2-signal intensity on magnetic resonance images of the brain, or electromyographic evidence of an axonal polyneuropathy	45 (30 – 60)	s.o.
					Témoins	77	Patients with other diseases : rheumatic disease (rheumatoid arthritis, spondyloarthropathy or reactive arthritis) (n=34), other neurologic diseases (primarily multiple sclerosis or peripheral neuropathy) (n=20), fibromyalgia or chronic fatigue (n=23).	s.o.	95 (87 – 99)

Tableau L-2 Valeur diagnostique des tests de transformation lymphocytaire dans le contexte de la maladie de Lyme indépendamment du stade (échantillon sanguin) (Europe)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Puri <i>et al.</i> , 2014 (HAS)	Cohorte	Sérologie à deux volets	Biais Sélection des patients Problème d'applicabilité Faible	Lymphocyte transformation test-memory lymphocyte immunostimulation assay (LTT-MELISA) Cut-off SI ≥ 3	Cohorte	54	patients consecutive presenting to as British center with clinical suspicion of Lyme borreliosis.	78	58
Von Baehr <i>et al.</i> , 2012	Cas-témoins	Sérologie positive	Biais Sélection des patients, test index Problème d'applicabilité Faible	Borrelia-LTT (lymphocyte transformation test) Cut-off > 3	Cas	94	Seropositive patients with clinical borreliosis before antibiotic treatment : erythema migrans (n = 28), acute mono-arthritis (n = 14), Bannwarth's syndrome (n = 6), migrating arthromyalgias (n = 34), facial palsy (n = 5), acute neuro-borreliosis (n = 7).	89	s.o.
					Témoins	160	Seronegative control group : healthy seronegative (n=120) and patients with autoimmune disease (n=40) (rheumatoid arthritis, lupus erythematosus visceralis, Hashimoto's thyroiditis, diabetes mellitus type 1).	s.o.	99
					Témoins	48	Clinically healthy subjects including forest workers and hunters, persons working full time in agriculture and horticulture and hobby gardeners.	s.o.	92
Valentine-Thon <i>et al.</i> , 2007 (HAS)	Cas-témoins témoins pour la portion diagnostique	Sérologie à 2 volets	Biais Sélection des patients, test index Problème d'applicabilité Faible	LTT-MELISA Cut-off SI ≥ 3	Cas	157	Patients with suspicion of Lyme infection and/or Lyme disease, with or without prior antibiotic therapy + positifs à la sérologie à 2 volets	36	s.o.
					Témoins	30	Healthy controls : laboratory coworkers with no recent history of tick bites, no clinical suspicion of Lyme disease, and seronegative in both ELISA and Western blot.	s.o.	90

Tableau L-3 Valeur diagnostique des tests de transformation lymphocytaire dans le contexte de la neuroborréliose (échantillon sanguin) (Europe)

Référence (RS)	Devis	Test de référence	Risques	Test étudié	Population incluse			Sensibilité %	Spécificité %
					Type	n	Caractéristiques		
Nordberg <i>et al.</i> , 2012 (NICE, HAS)	Étude prospective	Diagnostic Clinique + pléiocytose + anticorps dans le LCR	Biais patient selection, index test, reference standard Problème d'applicabilité None	ELISPOT-assay modified cut-off ≥ 5 spots	Cas	14	Patients with confirmed LNB : 1- Clinical findings compatible with disease (symptoms or signs compatible with meningitis, radiculitis, facial nerve palsy, other cranial nerve affections, pain, arthralgia, fatigue or dementia); 2- CSF lymphocytic pleocytosis ≥ 5 MNC / μ L; 3- Intrathecal production of specific anti- <i>Borrelia</i> IgG antibodies	36	s.o.
					Témoins	103	Patients with non-LNB.: did not suffer from any proven ongoing <i>Bb</i> infection; showed absence of intrathecal production of specific IgG antibodies, no seroconversion or increasing levels of serum <i>Bb</i> antibodies.	s.o.	82
				ELISPOT-assay modified cut-off ≥ 10 spots	Cas	14	Patients with confirmed LNB : 1- Clinical findings compatible with disease (symptoms or signs compatible with meningitis, radiculitis, facial nerve palsy, other cranial nerve affections, pain, arthralgia, fatigue or dementia); 2- CSF lymphocytic pleocytosis ≥ 5 MNC / μ L; 3- Intrathecal production of specific anti- <i>Borrelia</i> IgG antibodies	21	s.o.
					Témoins	103	Patients with non-LNB.: did not suffer from any proven ongoing <i>Bb</i> infection; showed absence of intrathecal production of specific IgG antibodies, no seroconversion or increasing levels of serum <i>Bb</i> antibodies.	s.o.	92
Picha <i>et al.</i> , 2017	Étude prospective	Diagnostic Clinique + anticorps dans le LCR	Biais Sélection des patients, test index Problème d'applicabilité Faible	ELISPOT LymeSpot interferon- γ Assay Kit (GenID GmbH, Germany) Cut-off SI > 5	Cas	20	Patients diagnosed with NB : all these patients were positive for intrathecal synthesis of antiborrelial antibodies (positive AIBb), and in 14 of them the CSF lymphocytic pleocytosis was proven. Seven out of 20 patients with positive AIBb were examined before the antibiotic treatment was initiated, and the rest during therapy.	50	s.o.

ANNEXE M

Énoncés de preuve scientifique relatifs à la valeur diagnostique de la PCR

Énoncés de preuve scientifique sur la valeur diagnostique de la PCR dans le contexte de la maladie de Lyme. Le tableau cité dans la colonne intitulée « Résultats » est celui contenant l'extraction des données qui est présenté à l'annexe G.

1. PCR sur une biopsie cutanée

Tableau M-1 Valeur diagnostique de la PCR sur une biopsie cutanée dans le contexte d'un érythème migrant (Amérique du Nord)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d’avoir la maladie de Lyme ayant un érythème migrant?						
Population : Adultes et enfants nord-américains ayant un érythème migrant Analyse de laboratoire : PCR sur une biopsie cutanée Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Études et nombre de participants	Résultats (tableau G-1)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Liveris, 2012 Molins, 2014 N = 64	Sensibilité (IC95 %) 46 % 66 %	Qualité méthodologique	Très faible	Quantité d’études : 2 (N = 64) Plan d’étude : cas-témoins, mais pas de résultats pour les témoins. Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : élevé	Sensibilité Insuffisant Spécificité s.o.
			Cohérence	Modérée	Les résultats de sensibilité sont différents, mais inférieurs à 70 %. La différence des résultats s’explique possiblement par les paramètres utilisés pour exécuter les PCR et par le type d’ÉM inclus; le résultat de 66 % a été obtenu sur des biopsies d’ÉM dont le diamètre était supérieur à 5 cm alors qu’aucune spécification n’est donnée pour le résultat de 46 %.	
			Précision	s.o.	Aucune valeur d’IC95 % disponible.	
			Généralisabilité	Faible	Risque de problème d’applicabilité selon la grille QUADAS-2 : Faible Le devis d’étude sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : La PCR sur une biopsie cutanée a une sensibilité de 46 % et 66 % chez les personnes qui ont un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord (2 études, N = 64).						

Tableau M-2 Valeur diagnostique de la PCR sur une biopsie cutanée dans le contexte d'un érythème migrant (Europe)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d’avoir la maladie de Lyme ayant un érythème migrant?						
Population : Adultes et enfants européens ayant un érythème migrant						
Analyse de laboratoire : PCR sur une biopsie cutanée						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Études et nombre de participants	Résultats (tableau G-2)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Moter, 1994 Von Stedingk, 1995 Rijpkema, 1997 Picken, 1997 Brettschneider, 1998 Lebech, 2000 O’Rourke, 2013 Moniuszko, 2015 Sensibilité N = 1090 Spécificité (témoins sains) N = 14 (témoins sains et autres conditions) N = 109	Sensibilité (IC95 %) 80 % 69 % 75 % 25 % 88 % 71 % 78 % 48 % Spécificité (IC95 %) (témoins sains) 100 % 100 % (témoins sains et autres conditions) 100 % 100 %	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d’études : 8 études (N = 1090 (sensibilité), 14 (spécificité [sains]) et 109 (spécificité [sains et autres conditions])). Plan d’étude : cas-témoins, pas de résultats pour les témoins dans quatre études. Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : élevé	Sensibilité Insuffisant Spécificité Faible
			Cohérence Sensibilité	Faible	Les résultats sont variables. Cette variabilité est possiblement due aux critères d’inclusions des individus (possibilité de dissémination de l’infection ou non) et aux paramètres de la PCR. Aucune raison particulière ne semble pouvoir expliquer les résultats de 25 % et 48 %.	
			Spécificité (témoins sains)	Très élevée	Les résultats sont identiques.	
			(témoins sains et autres conditions)	Très élevée	Les résultats sont identiques.	
			Précision	s.o.	Aucune valeur d’IC95 % disponible.	
			Généralisabilité	Modérée	Risque de problème d’applicabilité selon la grille QUADAS-2 : Faible Le devis d’étude sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
			Énoncé de la preuve scientifique : La PCR sur une biopsie cutanée a une sensibilité variant de 25 % à 88 % chez les personnes qui ont un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme contractée en Europe et une spécificité de 100 % chez les individus sains et une spécificité de 100 % chez des individus sains et ceux atteints d’autres conditions (8 études, N = 1090 (sensibilité), N = 14 (spécificité [sains]) et N = 109 (spécificité [sains et autres conditions])).			

2. PCR sur un échantillon sanguin

Tableau M-3 Valeur diagnostique de la PCR sur un échantillon sanguin dans le contexte d'un érythème migrant (Amérique du Nord)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d’avoir la maladie de Lyme ayant un érythème migrant?						
Population : Adultes et enfants nord-américains ayant un érythème migrant						
Analyse de laboratoire : PCR sur le sang						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Études et nombre de participants	Résultats (tableau G-3)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Liveris, 2012 Eshoo, 2012 Molins, 2014 Sensibilité N = 141 Spécificité (témoins sains) N = 44	Sensibilité (IC95 %) 37 % 31 % 62 % (40 – 79) 59 % Spécificité (IC95 %) (témoins sains) 100 %	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d’études : 3 études (N = 141 [sensibilité] et 44 (spécificité [sains])) Plan d’étude : cas-témoins, pas de résultats pour les témoins dans deux études. Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : élevé	Sensibilité Insuffisant Spécificité Insuffisant
			Cohérence Sensibilité	Modérée	Les résultats sont similaires deux à deux. Les valeurs de 31 % et 37 % ont été obtenues sur les mêmes patients, mais avec des types de PCR différents. La valeur de 62 % a été obtenue chez des individus présentant des symptômes systémiques. La valeur de 59 % a été obtenue avec une collection d’échantillons des CDC.	
			Spécificité (témoins sains)	s.o.	Une seule étude.	
			Précision	Faible	La variation d’IC95 % est de 39 %.	
			Généralisabilité	Modérée	Risque de problème d’applicabilité selon la grille QUADAS-2 : Faible Le devis d’étude sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : La PCR sur le sang a une sensibilité de de 31 % à 62 % chez les personnes qui ont un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord et une spécificité de 100 % chez des individus sains (3 études, N = 141 (sensibilité) et 44 (spécificité [sains])). Lorsque le résultat provenant de l’étude qui a inclus des patients qui ont des symptômes systémiques est exclu, la sensibilité varie de 31 % à 59 % (2 études, N = 104).						

Tableau M-4 Valeur diagnostique de la PCR sur un échantillon sanguin dans le contexte d'un érythème migrant (Europe)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d’avoir la maladie de Lyme ayant un érythème migrant?						
Population : Adultes et enfants européens ayant un érythème migrant Analyse de laboratoire : PCR sur le sang Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau G-4)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Moniuszko, 2015 N = 93	Sensibilité (IC95 %) 2 %	Qualité méthodologique	Très faible	Quantité d’études : 1 étude (N = 93) Plan d’étude : série de cas. Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : élevée	Sensibilité Insuffisant Spécificité s.o.
			Cohérence	s.o.	Une seule étude.	
			Précision	s.o.	Aucune valeur d'IC95 % disponible.	
			Généralisabilité	Modérée	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : faible Le devis d’étude cas-témoins sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : La PCR sur le sang a une sensibilité de 2 % chez les personnes qui ont un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme contractée en Europe (1 étude, N = 93).						

Tableau M-5 Valeur diagnostique de la PCR d'un échantillon sanguin dans le contexte de la neuroborréliose (Europe)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d’avoir la neuroborréliose?						
Population : Adultes et enfants européens chez qui la neuroborréliose est suspectée						
Analyse de laboratoire : PCR d’un échantillon sanguin						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau G-5)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Cerar, 2008 Sensibilité N = 2 X 48 Spécificité (témoins autres conditions) N = 2 X 63	Sensibilité (IC95 %) 85 % 10 % Spécificité (IC95 % (témoins autres conditions)) 97 % 97 %	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d’études : 2 études (N = 96 [sensibilité]), et 126 (spécificité [autres conditions])). Plan d’étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : élevé	Sensibilité Insuffisant Spécificité Insuffisant
			Cohérence Sensibilité	Faible	Les résultats sont différents. La différence est due aux choix des cibles de la PCR.	
			Spécificité (témoins autres conditions)	Très élevée	Les résultats sont identiques.	
			Précision	s.o.	Aucune valeur d'IC95 % disponible.	
			Généralisabilité	Modérée	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : faible Le devis d’étude sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : La PCR d’un échantillon sanguin a une sensibilité de 10 % et 85 % chez les individus qui ont une neuroborréliose contractée en Europe et une spécificité de 97 % chez les individus atteints d’une autre condition (1 étude, N = 96 (sensibilité) et N = 126 (spécificité [autres conditions])).						

3. PCR sur le liquide céphalorachidien

Tableau M-6 Valeur diagnostique de la PCR d'un liquide céphalorachidien dans le contexte de la neuroborréliose (Europe)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d'avoir la neuroborréliose de Lyme?						
Population : Adultes et enfants européens chez qui la neuroborréliose de Lyme est suspectée						
Analyse de laboratoire : PCR d'un liquide céphalorachidien						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique avec pléiocytose ou indice d'anticorps dans le liquide céphalorachidien						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau G-6)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Barstad, 2018 Cerar, 2008 Forselv, 2018 Lebech, 1992 Lebech, 1998 Lebech, 2000 Priem, 1997 De Leeuw, 2014 Sensibilité N = 525 Spécificité (témoins sains et d'autres conditions) N = 737	Sensibilité (IC95 %) 45 % 50 % 21 % 21 % 25 % 20 % 21 % 17 % 79 % 32 % 32 % 12 % 12 % 15 % Spécificité (IC95 %) (témoins sains et d'autres conditions) 100 % 97 % 95 % 98 % 98 % 100 % 100 % 100 % 99 % 100 % 100 % 100 % 100 % 100 % 100 %	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 8 études (N = 525 (sensibilité) et 737 (spécificité [sains et autres conditions])). Plan d'étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : élevé	Sensibilité Faible Spécificité Faible
			Cohérence Sensibilité	Modérée	Les résultats sont différents, mais vont tous dans le même sens sauf un. La différence est possiblement due aux choix des cibles de la PCR et du test de référence pour le diagnostic de la neuroborréliose (diagnostic clinique comparativement au diagnostic basé sur les analyses de laboratoire, pléiocytose documentée ou non). Le résultat de 79 % a été obtenu en considérant la positivité d'au moins une de deux cibles.	
			Spécificité (témoins sains et autres conditions)	Élevée	Les données de spécificité varient légèrement. Les différences sont possiblement dues aux choix des cibles PCR et aux caractéristiques des populations incluses.	
			Précision	s.o.	Aucune valeur d'IC95 % disponible.	
			Généralisabilité	Faible	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : faible Le devis d'étude sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d'avoir la neuroborréliose de Lyme?						
Population : Adultes et enfants européens chez qui la neuroborréliose de Lyme est suspectée						
Analyse de laboratoire : PCR d'un liquide céphalorachidien						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique avec pléiocytose ou indice d'anticorps dans le liquide céphalorachidien						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau G-6)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
		100 %				
Énoncé de la preuve scientifique : La PCR d'un liquide céphalorachidien a une sensibilité de 12 % à 79 % chez les individus qui ont une neuroborréliose contractée en Europe et une spécificité de 95 % à 100 % chez les individus sains ou atteints d'autres conditions (8 études, N = 525(sensibilité) et 737 (spécificité [sains et autres conditions])). Toutefois, la sensibilité est de 12 % à 50 % lorsque le résultat obtenu avec un critère de positivité de la PCR différent est omis (8 études, N = 506 (sensibilité)).						

4. PCR sur le liquide synovial

Tableau M-7 Valeur diagnostique de la PCR sur le liquide synovial dans le contexte de l'arthrite de Lyme (Amérique du Nord)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants soupçonnés d'avoir l'arthrite de Lyme?						
Population : Adultes et enfants nord-américains dont l'anamnèse suggère un diagnostic d'arthrite de Lyme						
Analyse de laboratoire : PCR sur le liquide synovial						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau G-7)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Nocton, 1994 Deanehan, 2013 Molins, 2014 Sensibilité N = 154 Spécificité (autres formes d'arthrite) N = 64	Sensibilité 85 % 48 % 39 % Spécificité (autres formes d'arthrite) 100 %	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 3 études (N = 154 (sensibilité) et N = 64 (spécificité [autres formes d'arthrite])) Plan d'étude : Série de cas (n = 1) et cas-témoins (n = 2). Les résultats pour les témoins sont présentés dans une seule étude des deux études cas-témoins. Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : élevé	Sensibilité Insuffisant Spécificité Insuffisant
			Cohérence Sensibilité	Modérée	Deux résultats inférieurs à 50 %. Le résultat de 85 % provient d'une étude dont le risque de problème d'applicabilité est élevé et qui date de 1994. Les critères d'inclusion des patients étaient aussi différents puisqu'ils nécessitaient un ELISA positif plutôt que la sérologie à deux volets.	
			Spécificité (autres formes d'arthrite)	s.o.	Une seule étude.	
			Précision	s.o.	Aucune valeur d'IC95 % disponible.	
			Généralisabilité	Modérée	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : Faible pour deux études et élevé pour la troisième. Le devis d'étude cas-témoins sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : La PCR sur le liquide synovial a une sensibilité variant de 39 % à 85 % chez les individus atteints d'arthrite de Lyme contractée en Amérique du Nord et une spécificité de 100 % chez les individus ayant d'autres formes d'arthrite (3 études, N = 154 (sensibilité) et N = 64 spécificité [autres formes d'arthrite])). Toutefois, la PCR a une sensibilité de 39 % à 48 % lorsque l'étude datant de 1994, ayant un risque de problème d'applicabilité élevé et des critères d'inclusion de patient différents [Nocton <i>et al.</i> , 1994] est omise (2 études, N = 66 (sensibilité)).						

ANNEXE N

Énoncés de preuve scientifique relatifs à la valeur diagnostique de la culture bactérienne

Énoncés de preuve scientifique sur la valeur diagnostique de la culture bactérienne dans le contexte de la maladie de Lyme. Le tableau cité dans la colonne intitulée « Résultats » est celui contenant l'extraction des données qui est présenté à l'annexe H.

1. Culture d'une biopsie cutanée

Tableau N-1 Valeur diagnostique de la culture d'une biopsie cutanée dans le contexte d'un érythème migrant (Amérique du Nord)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d'avoir la maladie de Lyme ayant un érythème migrant?						
Population : Adultes et enfants nord-américains ayant un érythème migrant Analyse de laboratoire : Culture sur biopsie cutanée Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Études et nombre de participants	Résultats (tableau H-1)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Gomes-Solecki, 2001 Liveris, 2012 Molins, 2014 N = 91	Sensibilité (IC95 %) 81 % 71 % 50 %	Qualité méthodologique	Très faible	Quantité d'études : 3 études (N = 91) Plan d'étude : cas-témoins, pas de résultat disponible pour les témoins. Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : élevé	Sensibilité Insuffisant Spécificité s.o.
			Cohérence	Faible	Les valeurs de sensibilité sont variables. La raison de la différence est difficilement identifiable, la différence pourrait être due au protocole de culture (les trois études ont utilisé le même milieu) ou aux caractéristiques des patients inclus.	
			Précision	s.o.	Aucune valeur d'IC95 % disponible.	
			Généralisabilité	Modérée	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : Faible Le devis d'étude cas-témoins sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : La culture d'une biopsie cutanée a une sensibilité variant de 50 % à 81 % chez les individus ayant un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord (3 études, N = 91).						

Tableau N-2 Valeur diagnostique de la culture d'une biopsie cutanée dans le contexte d'un érythème migrant (Europe)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d’avoir la maladie de Lyme ayant un érythème migrant?						
Population : Adultes et enfants européens ayant un érythème migrant Analyse de laboratoire : Culture sur biopsie cutanée Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Études et nombre de participants	Résultats (tableau H-2)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Picken, 1997 Lebech, 2000 O’Rourke, 2013 Ruzic-Sabljic, 2014 N = 2135	Sensibilité 36 % 24 % 29 % 25 % 43 % 55 %	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d’études : 4 études (N = 2135) Plan d’étude : cas-témoins, pas de résultat disponible pour les témoins. Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : élevé	Sensibilité Faible Spécificité s.o.
			Cohérence	Modérée	Les valeurs de sensibilité sont toutes inférieures ou égales à 55 % sauf une. La différence des valeurs de sensibilité est possiblement due à la méthode de culture et au temps d’incubation alloué.	
			Précision	s.o.	Aucune valeur d’IC95 % disponible.	
			Généralisabilité	Modérée	Risque de problème d’applicabilité selon la grille QUADAS-2 : faible Le devis d’étude cas-témoins sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : La culture d’une biopsie cutanée a une sensibilité de 24 % à 55 % chez les individus ayant un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme contractée en Europe (4 études, N = 2135).						

2. Culture d'un échantillon sanguin

Tableau N-3 Valeur diagnostique de la culture d'un échantillon sanguin dans le contexte d'un érythème migrant (Amérique du Nord)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d’avoir la maladie de Lyme ayant un érythème migrant?						
Population : Adultes et enfants nord-américains ayant un érythème migrant Analyse de laboratoire : Culture sur sang Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Études et nombre de participants	Résultats (tableau H-3)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Wormser, 1998 Liveris, 2012 Molins, 2014 N = 100	Sensibilité (IC95 %) 26 % 57 % 44 %	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d’études : 3 études (N = 100) Plan d’étude : cas-témoins, pas de résultat disponible pour les témoins. Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : élevé	Sensibilité Insuffisant Spécificité s.o.
			Cohérence	Modérée	Les résultats de sensibilité sont variables, mais se situent tous sous la valeur de 60 %. La différence des valeurs de sensibilité est possiblement due à la méthode de culture et au temps d’incubation alloué.	
			Précision	s.o.	Aucune valeur d’IC95 % disponible.	
			Généralisabilité	Modérée	Risque de problème d’applicabilité selon la grille QUADAS-2 : faible Le devis d’étude sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : La culture d’un échantillon sanguin a une sensibilité variant de 26 % à 57 % chez les Nord-Américains ayant un érythème migrant (3 études, N = 100).						

ANNEXE O

Énoncés de preuve scientifique relatifs à la valeur diagnostique de l'ELISA

Énoncés de preuve scientifique sur la valeur diagnostique de l'ELISA dans le contexte de la maladie de Lyme. Le tableau cité dans la colonne intitulée « Résultats » est celui contenant l'extraction des données qui est présenté à l'annexe I.

1. ELISA – tests commerciaux européens

Tableau O-1 Valeur diagnostique de l'ELISA (tous types confondus) dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Europe)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d'avoir un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme?						
Population : Adultes et enfants européens suspectés d'avoir un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme						
Analyse de laboratoire : ELISA (tests commerciaux européens)						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Lefflang 2016 Sensibilité N = 874 Spécificité (témoins) N = 2 509	Sensibilité (IC95 %) 54 % (44 % à 65 %) Spécificité (IC95 %) (témoins) 93 % (90 % à 95 %)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 1 méta-analyse incluant 13 études, (N = 874 (sensibilité) et 2 509 (spécificité)). Plan des études incluses : cas-témoins et transversales Risque de biais des études incluses selon la grille QUADAS-2 : modéré à élevé	Sensibilité Faible Spécificité Faible
			Cohérence	s.o.	Un seul résultat par paramètre.	
			Précision			
			Sensibilité	Modérée	L'écart de l'IC95 % est de 11 %.	
			Spécificité	Élevée	L'écart de l'IC95 % est de 5 %.	
			Généralisabilité	Modérée	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : faible Le devis des études incluses sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : L'ELISA (tests commerciaux européens) a une sensibilité de 54 % (IC95 % : 44 % à 65 %) chez les individus qui ont un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme contractée en Europe et une spécificité de 93 % (IC95 % : 90 % à 95 %) chez les témoins (1 méta-analyse incluant 13 études, N = 874 (sensibilité) et N = 2 509 (spécificité)).						

Tableau O-2 Valeur diagnostique de l'ELISA (tous types confondus) dans le contexte de la neuroborréliose (échantillon sanguin) (Europe)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d'avoir la neuroborréliose?						
Population : Adultes et enfants européens chez qui la neuroborréliose est suspectée Analyse de laboratoire : ELISA (tests commerciaux européens) Référence diagnostique : Diagnostic clinique						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Lefflang 2016 Sensibilité N = 484 Spécificité (témoins) N = 2 920	Sensibilité (IC95 %) 81 % (70 % à 89 %) Spécificité (IC95 %) (témoins) 94 % (91 % à 96 %)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 1 méta-analyse incluant 11 études, (N = 484 (sensibilité) et 2 920 (spécificité)). Plan des études incluses : cas-témoins et transversales Risque de biais des études incluses selon la grille QUADAS-2 : modéré à élevé	Sensibilité Faible Spécificité Faible
			Cohérence	s.o.	Un seul résultat par paramètre.	
			Précision Sensibilité	Modérée	L'écart de l'IC95 % est de 19 %.	
			Spécificité	Élevée	L'écart de l'IC95 % est de 5 %.	
			Généralisabilité	Modérée	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : faible Le devis des études incluses sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : L'ELISA (tests commerciaux européens) a une sensibilité de 81 % (IC95 % : 70 % à 89 %) chez les individus qui ont une neuroborréliose contractée en Europe et une spécificité de 94 % (IC95 % : 91 % à 96 %) chez les témoins (1 méta-analyse incluant 11 études, N = 484 (sensibilité) et N = 2 920 (spécificité)).						

2. ELISA LCE– tests commerciaux nord-américains

Tableau O-3 Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d'avoir la maladie de Lyme ayant un érythème migrant?						
Population : Adultes et enfants nord-américains ayant un érythème migrant Analyse de laboratoire : ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières (tests commerciaux nord-américains) Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Études et nombre de participants	Résultats (tableau I-1)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Pavia, 2000 Gomes-Soleski, 2001 Gomes-Soleski, 2002 Branda, 2010 Branda, 2011 Wormser, 2013 Molins, 2014 Wormser, 2014 Branda, 2017 Molins, 2017 Sensibilité N = 1016 Spécificité (témoins sains) N = 5069 <i>(témoins sains et autres conditions)</i> N = 5900	Sensibilité (IC95 %) 42 % 50 % 42 % 48 % 52 % 68 % (60 – 76) 72 % (66 – 77) 68 % 71 % 49 % 68 % 43 % 86 % 55 % Spécificité (IC95 %) <i>(témoins sains)</i> 98 % 95 % 97 % 98 % 96 % (95 – 97) 93 % 98 % 87 % 100 % 100 % <i>(témoins sains et autres conditions)</i> 92 % 89 %	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 10 études (N = 1016 (sensibilité), 5069 (spécificité [sains]) et 5900 (spécificité [sains et autres conditions])). Plan d'étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : élevé	Sensibilité Insuffisant Spécificité Faible
			Cohérence Sensibilité	Élevée	La majorité des études ont une sensibilité entre 42 % et 68 %. Le résultat de 72 % et celui de 86 % s'expliquent possiblement par le type de population incluse (stade possiblement un peu plus avancé [ÉM aigu c. ÉM isolé] dans un cas et seulement ÉM positifs pour la culture dans l'autre) et le résultat de 71 % a été obtenu sur un petit nombre d'individus (n = 21).	
			Spécificité (témoins sains)	Modérée	Les résultats se situent tous entre 93 % et 98 % sauf un. Les données de spécificité varient possiblement à cause des différents degrés de séroprévalence des cohortes. Le résultat de 87 % a été obtenu avec une nouvelle génération d'ELISA comparativement aux autres.	
			<i>(témoins sains et autres conditions)</i>	Modérée	Les résultats varient de 85 % à 98 %. La majorité des études ont une spécificité inférieure à 95 %. Le résultat de 97 % s'explique par la faible proportion de patients malades (n = 54) et le résultat de 98 % par la possible moins grande proportion de patients ayant des conditions connues pour provoquer des réactions croisées.	
			Précision Sensibilité	Modérée	La variation d'IC95 % est inférieure à 20 % pour les deux valeurs ayant un IC95 %.	
			Spécificité (témoins sains)	Élevée	La variation d'IC95 % est inférieure à 10 % pour la valeur ayant un IC95 %.	

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d’avoir la maladie de Lyme ayant un érythème migrant?						
Population : Adultes et enfants nord-américains ayant un érythème migrant						
Analyse de laboratoire : ELISA dont l’antigène est un lysat de cellules entières (tests commerciaux nord-américains)						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Études et nombre de participants	Résultats (tableau I-1)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
		90 % 97 % 95 % 85 % 97 % (96 – 98) 85 % 98 % 91 %	(témoins sains et autres conditions)	Élevée	La variation d'IC95 % est inférieure à 10 % pour la valeur ayant un IC95 %.	
			Généralisabilité	Faible	Risque de problème d’applicabilité selon la grille QUADAS-2 : faible Le devis d’étude cas-témoins sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : Les ELISA commerciaux nord-américains dont l’antigène est un lysat de cellules entières ont une sensibilité de 42 % à 86 % chez les individus ayant un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord, une spécificité de 87 % à 98 % chez les individus sains et une spécificité de 85 % à 98 % chez les individus sains ou ayant d’autres conditions (10 études, N = 1016 (sensibilité), N = 5069 (spécificité [sains]) et N = 5900 (spécificité [sains et autres conditions])).						

Tableau O-4 Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Europe)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d’avoir la maladie de Lyme ayant un érythème migrant?						
Population : Adultes et enfants européens ayant un érythème migrant Analyse de laboratoire : ELISA dont l’antigène est un lysat de cellules entières (tests commerciaux nord-américains) Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Études et nombre de participants	Résultats (tableau I-2)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Branda, 2013 Wormser, 2014 Sensibilité N = 40 Spécificité (témoins sains) N = 100	Sensibilité (IC95 %) 70 % 35 % Spécificité (IC95 %) (témoins sains) 97 %	Qualité méthodologique	Très faible	Quantité d’études : 2 études (N = 40 (sensibilité) et 100 (spécificité [sains])). Plan d’étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : très élevé	Sensibilité Insuffisant Spécificité Insuffisant
			Cohérence Sensibilité	Modérée	L’incohérence est possiblement due au petit nombre de patients inclus dans les études (n = 20).	
			Spécificité (témoins sains)	s.o.	Une seule étude.	
			Précision	s.o.	Aucune valeur d’IC95 % disponible.	
			Généralisabilité	Faible	Risque de problème d’applicabilité selon la grille QUADAS-2 : l’étude qui a le plus petit nombre de patient a un risque très élevé et l’autre un risque faible. Le devis d’étude cas-témoins sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : Les ELISA commerciaux nord-américains dont l’antigène est un lysat de cellules entières ont une sensibilité de 35 % et 70 % chez les Européens ayant un érythème migrant et une spécificité de 97 % chez les individus sains (2 études, N = 40 (sensibilité) et N = 100 (spécificité [sains])).						

Tableau O-5 Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières dans le contexte du stade disséminé précoce (différentes manifestations) (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d'avoir la maladie de Lyme au stade disséminé précoce?						
Population : Adultes et enfants nord-américains chez qui maladie de Lyme au stade stade disséminé précoce est suspectée						
Analyse de laboratoire : ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières (tests commerciaux nord-américains)						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau I-3)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciat ion	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Branda, 2010 Branda, 2011 Gomes-Solecki, 2001 Sensibilité N = 97 Spécificité (témoins sains) N = 1512 (témoins sains et d'autres conditions) N = 1762	Sensibilité (IC95 %) 100 % 100 % 100 % 67 % Spécificité (IC95 %) (témoins sains) 97 % 98 % 95 % (témoins sains et d'autres conditions) 89 % 90 % 97 % 92 %	Qualité méthodologique	Très faible	Quantité d'études : 3 études (N = 97 (sensibilité), 1512 (spécificité [sains]) et 1762 (spécificité [sains et autres conditions])). Plan d'étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : faible	Sensibilité Insuffisant Spécificité Faible
			Cohérence Sensibilité	Élevée	Trois résultats identiques obtenus avec des petits nombres de participants (N = 12, 15 et 10) et dont les participants avaient des atteintes neurologiques ou cardiaques. Le résultat de 67 % a été obtenu sur un plus grand nombre de participants et ces derniers pouvaient aussi avoir un ÉM multiple (stade possiblement moins avancé).	
			Spécificité (témoins sains)	Élevée	Les données de spécificité varient légèrement possiblement à cause des différents degrés de séroprévalence des cohortes. Le résultat de 95 % a été obtenu avec un test d'une génération précédente.	
			(témoins sains et d'autres conditions)	Élevée	Les données de spécificité varient possiblement à cause des différents degrés de séroprévalence des cohortes et des proportions d'individus ayant des conditions connues pour provoquer des réactions croisées. Le résultat de 97 % provient d'une cohorte de seulement 54 patients malades sur 1300.	
			Précision	s.o.	Aucune valeur d'IC95 % disponible.	
			Généralisabilité	Faible	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : modéré Le devis d'étude sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : Les ELISA commerciaux nord-américains dont l'antigène est un lysat de cellules entières ont une sensibilité de 67 % à 100 % chez les individus qui ont une maladie de Lyme au stade disséminé précoce contractée en Amérique du Nord (atteintes cardiaques, neurologiques ou cutanées), une spécificité de 95 % à 98 % chez les individus sains et une spécificité de 89 % à 97 % chez les individus sains et ceux atteints d'autres conditions (3 études, N = 97 (sensibilité), N = 1512 (spécificité [sains]) et N = 1762 (spécificité [sains et autres conditions])). Toutefois, la sensibilité est de 100 % lorsque seuls les patients ayant des atteintes neurologiques ou cardiaques sont considérés (2 études, N = 37 (sensibilité)).						

Tableau O-6 Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières dans le contexte de la neuroborréliose (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d’avoir la neuroborréliose?						
Population : Adultes et enfants nord-américains chez qui la neuroborréliose est suspectée						
Analyse de laboratoire : ELISA dont l’antigène est un lysat de cellules entières (tests commerciaux nord-américains)						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau I-4)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Molins, 2014 Molins, 2017 Wormser, 2013 Eckman, 2018 Sensibilité N = 59 Spécificité (témoins sains) N = 2248 (témoins sains et d’autres conditions) N = 2801	Sensibilité (IC95 %) 90 % 100 % 95 % 100 % Spécificité (IC95 %) (témoins sains) 93 % 87 % 96 % (témoins sains et d’autres conditions) 85 % 88 % 95 % 93 %	Qualité méthodologique	Très faible	Quantité d’études : 4 études (N = 59 (sensibilité), 2248 (spécificité [sains]) et 2801 (spécificité [sains et autres conditions])). Plan d’étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : très élevé	Sensibilité Insuffisant Spécificité Faible
			Cohérence Sensibilité	Élevée	Les résultats de sensibilité varient, mais sont tous supérieurs ou égaux à 90 %. La variation est possiblement due au petit nombre de participants dans les cohortes (maximum de 20).	
			Spécificité (témoins sains)	Élevée	Les données de spécificité varient possiblement à cause des différents degrés de séroprévalence des cohortes.	
			(témoins sains et d’autres conditions)	Élevée	Les données de spécificité varient possiblement à cause des différents degrés de séroprévalence des cohortes et des proportions d’individus ayant des conditions connues pour provoquer des réactions croisées.	
			Précision	s.o.	Aucune valeur d’IC95 % disponible.	
			Généralisabilité	Modérée	Risque de problème d’applicabilité selon la grille QUADAS-2 : faible Le devis d’étude cas-témoins sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : Les ELISA commerciaux nord-américains dont l’antigène est un lysat de cellules entières ont une sensibilité de 90 % à 100 % chez les individus qui ont une neuroborréliose (LNB définie ou probable) contractée en Amérique du Nord, une spécificité de 87 % à 96 % chez les individus sains et une spécificité de 85 % à 95 % chez les individus sains ou atteints d’autres conditions (4 études, N = 59(sensibilité), N = 2248 (spécificité [sains]) et N = 2801 (spécificité [sains et autres conditions])).						

Tableau O-7 Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières dans le contexte de la neuroborréliose (échantillon sanguin) (Europe)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d'avoir la neuroborréliose?						
Population : Adultes et enfants européens chez qui la neuroborréliose est suspectée						
Analyse de laboratoire : ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières (tests commerciaux nord-américains)						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau I-5)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Branda, 2013 Wormser, 2014 Sensibilité N = 25 Spécificité (témoins sains) N = 100	Sensibilité (IC95 %) (LNB définie) 87 % 80 % Spécificité (IC95 %) (témoins sains) 97 %	Qualité méthodologique	Très faible	Quantité d'études : 2 études (N = 25 (sensibilité) et 100 (spécificité [sains])). Plan d'étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : très élevé	Sensibilité Insuffisant Spécificité Insuffisant
			Cohérence Sensibilité	Élevée	La variation est possiblement due au petit nombre de participants dans les cohortes (maximum de 15).	
			Spécificité (témoins sains)	s.o.	Un seul résultat.	
			Précision	s.o.	Aucune valeur d'IC95 % disponible.	
			Généralisabilité	Faible	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : modéré Le devis d'étude cas-témoins sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : Les ELISA commerciaux nord-américains dont l'antigène est un lysat de cellules entières ont une sensibilité de 80 % à 87 % chez les individus qui ont une neuroborréliose contractée en Europe et une spécificité de 97 % chez les individus sains (2 études, N = 25 (sensibilité et N = 100 (spécificité [sains])).						

Tableau O-8 Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières dans le contexte du stade disséminé tardif (arthrite de Lyme et manifestations neurologiques) (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants soupçonnés d'avoir la maladie de Lyme au stade disséminé tardif?						
Population : Adultes et enfants nord-américains dont l'anamnèse suggère un diagnostic d'arthrite de Lyme						
Analyse de laboratoire : ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières (tests commerciaux nord-américains)						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau I-6)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Gomes-Solecki, 2001 Gomes-Solecki, 2002 Branda, 2010 Branda, 2011 Sensibilité N = 100 Spécificité (témoins sains) N = 1 512 (témoins sains et autres conditions) N = 1 540	Sensibilité (IC95 %) 100 % 69 % 100 % 100 % Spécificité (IC95 %) (témoins sains) 95 % 97 % 98 % (témoins sains et autres conditions) 92 % 98 % 89 % 97 %	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 4 études (N = 100 (sensibilité), 1 512 (spécificité [sains]) et 1 540 (spécificité [sains et autres conditions])). Plan d'étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : élevé	Sensibilité Insuffisant Spécificité Faible
			Cohérence Sensibilité	Élevée	Trois résultats identiques (100 %). Le résultat de 69 % a été obtenu sur une cohorte de patients dont certains étaient possiblement à un stade disséminé précoce.	
			Spécificité (témoins sains)	Élevée	Les données de spécificité sont similaires (variation à l'intérieur de 3 %).	
			(témoins sains et autres conditions)	Modérée	Les résultats sont similaires deux à deux. Les différences s'expliquent par les caractéristiques des patients inclus.	
			Précision	s.o.	Aucune donnée	
			Généralisabilité	Modéré	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : faible Le devis d'étude sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : Les ELISA commerciaux nord-américains dont l'antigène est un lysat de cellules entières ont une sensibilité de 69 % à 100 % chez les individus atteints du stade disséminé tardif (arthrite de Lyme ou manifestations neurologiques) de la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord, une spécificité de 95 % à 98 % chez les individus sains et une spécificité de 89 % à 98 % chez les individus sains ou atteints d'une autre condition (4 études, N = 100 (sensibilité), N = 1 512 (spécificité [sains]) et N = 1 540 (spécificité [sains et autres conditions])). Toutefois, la sensibilité de l'ELISA est de 100 % lorsque le résultat provenant de la cohorte ayant possiblement inclus des patients au stade disséminé précoce est omis [Gomes-Solecki <i>et al.</i> , 2002] (3 études, N = 71).						

Tableau O-9 Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières dans le contexte du stade disséminé tardif (arthrite de Lyme et manifestations cutanées) (échantillon sanguin) (Europe)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants soupçonnés d'avoir l'arthrite de Lyme?						
Population : Adultes et enfants européens dont l'anamnèse suggère un diagnostic d'arthrite de Lyme						
Analyse de laboratoire : ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières (tests commerciaux nord-américains)						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau I-7)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Wormser, 2014 Sensibilité N = 10	Sensibilité (IC95 %) 90 %	Qualité méthodologique	Très faible	Quantité d'études : 1 étude (N = 10 (sensibilité)). Plan d'étude : cas-témoins, aucune donnée pour les témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : très élevé	Sensibilité Insuffisant
			Cohérence	s.o.	Une seule étude.	Spécificité s.o.
			Précision	s.o.	Aucune valeur d'IC95 % disponible.	
			Généralisabilité	Faible	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : très élevé Le devis d'étude sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : Les ELISA commerciaux nord-américains dont l'antigène est un lysat de cellules entières ont une sensibilité de 90 % chez les individus atteints du stade disséminé tardif (arthrite de Lyme et manifestations cutanées) de la maladie de Lyme contractée en Europe (1 étude, N = 10 (sensibilité)).						

Tableau O-10 Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières dans le contexte de l'arthrite de Lyme (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants soupçonnés d'avoir l'arthrite de Lyme?						
Population : Adultes et enfants nord-américains dont l'anamnèse suggère un diagnostic d'arthrite de Lyme						
Analyse de laboratoire : ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières (tests commerciaux nord-américains)						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau I-8)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Gomes-Solecki, 2002 Wormser, 2013 Molins, 2014 Wormser, 2014 Molins, 2017 Sensibilité N = 194 Spécificité (témoins sains) N = 2 248 (témoins sains et autres conditions) N = 2 802	Sensibilité (IC95 %) 80 % 98 % (94 – 100) 100 % 100 % 100 % Spécificité (IC95 %) (témoins sains) 96 % (95 – 97) 93 % 87 % (témoins sains et autres conditions) 91 % 95 % 85 % 85 %	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 5 études (N = 194 (sensibilité), 2 248 (spécificité [sains]) et 2 802 (spécificité [sains et autres conditions])). Plan d'étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : très élevé	Sensibilité Faible Spécificité Faible
			Cohérence Sensibilité	Élevée	Trois résultats identiques (100 %) et un résultat similaire (98 %). Le résultat de 80 % a été obtenu sur 10 patients dont la PCR devait être positive pour l'inclusion.	
			Spécificité (témoins sains)	Modérée	Les données de spécificité varient possiblement à cause des différents degrés de séroprévalence des cohortes. Le résultat de 87 % a été obtenu avec un nouveau test différent des autres.	
				Modérée	Les résultats varient à l'intérieur de 10 %. Les deux résultats de 85 % ont été obtenus sur la même collection d'échantillons. Les caractéristiques des patients inclus (type de maladie) sont possiblement à l'origine des différences observées.	
			Précision Sensibilité	Élevée	La variation d'IC95 % est inférieure à 10 % pour la valeur ayant un IC95 %.	
			Spécificité (témoins sains)	Élevée	La variation d'IC95 % est inférieure à 10 % pour la valeur ayant un IC95 %.	
				s.o.	Aucune donnée	
			Généralisabilité	Modéré	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : faible Le devis d'étude sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : Les ELISA commerciaux nord-américains dont l'antigène est un lysat de cellules entières ont une sensibilité de 80 % à 100 % chez les individus atteints d'arthrite de Lyme contractée en Amérique du Nord, une spécificité de 87 % à 96 % chez les individus sains et une spécificité de 85 % à 95 % chez les individus sains ou atteints d'une autre condition (5 études, N = 194 (sensibilité), N = 2 248 (spécificité [sains]) et N = 2 802 (spécificité [sains et autres conditions])). Toutefois, la sensibilité de l'ELISA est de 98 % à 100 % lorsque le résultat obtenu sur 10 patients provenant de l'étude [Gomes-Solecki <i>et al.</i> , 2002] est omis (4 études, N = 184).						

Tableau O-11 Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières dans le contexte de l'arthrite de Lyme (échantillon sanguin) (Europe)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants soupçonnés d'avoir l'arthrite de Lyme?						
Population : Adultes et enfants européens dont l'anamnèse suggère un diagnostic d'arthrite de Lyme						
Analyse de laboratoire : ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières (tests commerciaux nord-américains)						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau I-9)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Branda, 2013 Sensibilité N = 15 Spécificité (témoins sains) N = 100	Sensibilité (IC95 %) 93 % Spécificité (IC95 %) (témoins sains) 97 %	Qualité méthodologique	Très faible	Quantité d'études : 1 étude (N = 15 (sensibilité) et 100 (spécificité [sains])). Plan d'étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : très élevé	Sensibilité Insuffisant Spécificité Insuffisant
			Cohérence	s.o.	Une seule étude	
			Précision	s.o.	Aucune valeur d'IC95 % disponible.	
			Généralisabilité	Modérée	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : faible Le devis d'étude sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : Les ELISA commerciaux nord-américains dont l'antigène est un lysat de cellules entières ont une sensibilité de 93 % chez les individus atteints d'arthrite de Lyme contractée en Europe et une spécificité de 97 % chez les individus sains (1 étude, N = 15 (sensibilité) et N = 100 (spécificité [sains])).						

3. ELISA VisE– tests commerciaux nord-américains

Tableau O-12 Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique ou une protéine recombinante de VisE dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d'avoir la maladie de Lyme ayant un érythème migrant?						
Population : Adultes et enfants nord-américains ayant un érythème migrant Analyse de laboratoire : ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique de VisE (tests commerciaux nord-américains) Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Études et nombre de participants	Résultats (tableau I-10)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Ledue, 2008 Branda, 2011 Wormser, 2013 Wormser, 2014 Molins, 2016 Branda, 2017 Lahey, 2015 Sensibilité N = 669 Spécificité (témoins sains) N = 5097 <i>(témoins sains et autres conditions)</i> N = 5773	Sensibilité (IC95 %) 58 % 43 % 58 % (49 – 66) 64 % (58 – 70) 76 % 58 % 65 % (52 – 77) 53 % Spécificité (IC95 %) <i>(témoins sains)</i> 99 % 98 % 99 % (98 – 99) 98 % 96 % 99 % <i>(témoins sains et autres conditions)</i> 98 % 98 % 99 % 97 % 98 % (98 – 99)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 7 études (N = 669 (sensibilité), 5097 (spécificité [sains]) et 5773 (spécificité [sains et autres conditions])). Plan d'étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : très élevé	Sensibilité Insuffisant Spécificité Faible
			Cohérence Sensibilité	Modérée	La majorité des études ont une sensibilité entre 43 % et 65 %. Le résultat de 76 % a été obtenu par une étude ayant un risque de biais très élevé ainsi qu'un risque de problème d'applicabilité élevé et comportant un petit nombre d'individus (n = 21).	
			Spécificité (témoins sains) <i>(témoins sains et autres conditions)</i>	Élevée	La majorité des études ont une spécificité de 98 % ou 99 %. Le résultat de 96 % est possiblement dû à une différence au niveau de la séroprévalence de la cohorte d'individus.	
				Très élevée	Les résultats sont compris entre 97 % et 99 %. Les résultats varient légèrement probablement à cause des différentes proportions d'individus ayant des conditions connues pour provoquer des réactions croisées et d'individus provenant de régions endémiques.	
			Précision Sensibilité	Modérée	La variation d'IC95 % est inférieure à 20 % pour les deux valeurs ayant un IC95 %.	
			Spécificité (témoins sains) <i>(témoins sains et autres conditions)</i>	Élevée	La variation d'IC95 % est inférieure à 10 % pour la valeur ayant un IC95 %.	
				Élevée	La variation d'IC95 % est inférieure à 10 % pour la valeur ayant un IC95 %.	

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d'avoir la maladie de Lyme ayant un érythème migrant?						
Population : Adultes et enfants nord-américains ayant un érythème migrant Analyse de laboratoire : ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique de VlsE (tests commerciaux nord-américains) Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Études et nombre de participants	Résultats (tableau I-10)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
			Généralisabilité	Modérée	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : faible Le devis d'étude cas-témoins sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : Les ELISA commerciaux nord-américains dont l'antigène est un peptide synthétique ou une protéine recombinante de VlsE ont une sensibilité de 43 % à 76 % individus ayant un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord, une spécificité de 96 % à 99 % chez les individus sains et une spécificité de 97 % à 99 % chez les individus sains ou ayant d'autres conditions (7 études, N = 669 (sensibilité), N = 5097 (spécificité [sains]) et N = 5773 (spécificité [sains et autres conditions])). Toutefois, la sensibilité du test varie de 43 % à 65 % lorsque l'étude ayant un risque de biais très élevé ainsi qu'un risque de problème d'applicabilité élevé et comportant un petit nombre d'individus est omise [Wormser <i>et al.</i> , 2014] (6 études, N = 648).						

Tableau O-13 Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique ou une protéine recombinante de VlsE dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Europe)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d’avoir la maladie de Lyme ayant un érythème migrant?						
Population : Adultes et enfants européens ayant un érythème migrant						
Analyse de laboratoire : ELISA dont l’antigène est un peptide synthétique de VlsE (tests commerciaux nord-américains)						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Études et nombre de participants	Résultats (tableau I-11)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Branda, 2013 Wormser, 2014 Sensibilité N = 40 Spécificité (témoins sains) N = 100	Sensibilité (IC95 %) 70 % 45 % Spécificité (IC95 %) (témoins sains) 100 %	Qualité méthodologique	Très faible	Quantité d’études : 2 études (N = 40 (sensibilité) et 100 (spécificité [sains])). Plan d’étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : très élevé	Sensibilité Inusffisant Spécificité Insuffisant
			Cohérence Sensibilité	Modérée	L’incohérence est possiblement due au petit nombre de patients inclus dans les études (n = 20).	
			Spécificité (témoins sains)	s.o.	Une seule étude.	
			Précision	s.o.	Aucune valeur d’IC95 % disponible.	
			Généralisabilité	Faible	Risque de problème d’applicabilité selon la grille QUADAS-2 : l’étude qui a le plus petit nombre de patient a un risque très élevé et l’autre un risque faible. Le devis d’étude cas-témoins sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : Les ELISA commerciaux nord-américains dont l’antigène est un peptide synthétique ou une protéine recombinante de VlsE ont une sensibilité de 45 % et 70 % individus ayant un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme contractée en Europe et une spécificité de 100 % chez les individus sains (2 études, N = 40 (sensibilité) et N = 100 (spécificité [sains])).						

Tableau O-14 Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique ou une protéine recombinante de VlsE dans le contexte du stade disséminé précoce (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d'avoir la maladie de Lyme au stade disséminé précoce?						
Population : Adultes et enfants nord-américains chez qui la maladie de Lyme au stade disséminé précoce est suspectée						
Analyse de laboratoire : ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique de VlsE ou la protéine recombinante VlsE entière combinée à un peptide synthétique de pepC10 (tests commerciaux nord-américains)						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau I-12)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Branda, 2011 Ledue, 2008 Sensibilité N = 77 Spécificité (témoins sains) N = 1846 (témoins sains et d'autres conditions) N = 2086	Sensibilité (IC95 %) 100 % 80 % 77 % Spécificité (IC95 %) (témoins sains) 98 % 99 % (témoins sains et d'autres conditions) 98 % 98 %	Qualité méthodologique	Très faible	Quantité d'études : 2 études (N = 77 (sensibilité), 1846 (spécificité [sains]) et 2086(spécificité [sains et autres conditions])). Plan d'étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : faible	Sensibilité Insuffisant Spécificité Faible
			Cohérence Sensibilité	Élevée	Deux valeurs similaires obtenues sur des participants ayant toutes sortes de manifestations du stade disséminé précoce. La valeur de 100 % a été obtenue chez des participants ayant des atteintes cardiaques ou neurologiques.	
			Spécificité (témoins sains)	Très élevée	Les valeurs sont similaires.	
			(témoins sains et d'autres conditions)	Très élevée	Les valeurs sont identiques.	
			Précision	s.o.	Aucune valeur d'IC95 % disponible.	
			Généralisabilité	Faible	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : modéré Le devis d'étude sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : Les ELISA commerciaux nord-américains dont l'antigène est un peptide synthétique ou une protéine recombinante de VlsE ont une sensibilité de 77 % à 100 % chez les individus qui ont une maladie de Lyme au stade disséminé précoce contractée en Amérique du Nord (atteintes cardiaques, neurologiques ou cutanées), une spécificité de 98 % à 99 % chez les individus sains et une spécificité de 98 % chez les individus sains ou atteints d'autres conditions (2 études, N = 77 (sensibilité), N = 1846 (spécificité [sains]) et N = 2086 (spécificité [sains et autres conditions])). Toutefois, la sensibilité est de 100 % lorsque seuls les patients ayant des atteintes neurologiques ou cardiaques sont considérés (1 étude, N = 10 (sensibilité)).						

Tableau O-15 Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique ou une protéine recombinante de VlsE dans le contexte de symptômes systémiques attribuables à la maladie de Lyme (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants ayant des symptômes systémiques et la maladie de Lyme sans implication du système nerveux (stade disséminé précoce)?						
Population : Adultes et enfants nord-américains dont l'anamnèse suggère des symptômes systémiques et la maladie de Lyme sans implication du système nerveux (stade disséminé précoce)						
Analyse de laboratoire : ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique de VisE (tests commerciaux nord-américains)						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non) / exclusion de neuroborréliose						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau I-13)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Eckman, 2008 Sensibilité N = 60 Spécificité (témoins ayant d'autres conditions) N = 34	Sensibilité (IC95 %) 50 % 29 % Spécificité (IC95 %) (témoins ayant d'autres conditions) 97 %	Qualité méthodologique	Très faible	Quantité d'études : 1 étude (N = 60 (sensibilité) et 34 (spécificité [autres conditions])). Plan d'étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : élevé	Sensibilité Insuffisant Spécificité Insuffisant
			Cohérence Sensibilité	Modérée	Les résultats sont différents mais vont dans le même sens. La différence est possiblement due aux caractéristiques des patients (trouble cognitif dus à Lyme (non neuroinflammatoire) comparativement à céphalée non neuroinflammatoire due à Lyme.	
			Spécificité (témoins ayant d'autres conditions)	s.o.	Une seule étude.	
			Précision	s.o.	Aucune donnée	
			Généralisabilité	Modérée	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : faible Le devis d'étude sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : Les ELISA commerciaux nord-américains dont l'antigène est un peptide synthétique ou une protéine recombinante de VisE ont une sensibilité de 29 % et 50 % chez les individus qui ont des symptômes systémiques non neuro-inflammatoires attribuables à la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord et une spécificité de 97 % chez les individus ayant d'autres conditions (1 étude, N = 60 (sensibilité) et N = 34 (spécificité [autres conditions])).						

Tableau O-16 Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique ou une protéine recombinante de VisE dans le contexte de la neuroborréliose (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d’avoir la neuroborréliose?						
Population : Adultes et enfants nord-américains chez qui la neuroborréliose est suspectée						
Analyse de laboratoire : ELISA dont l’antigène est un peptide synthétique de VisE (tests commerciaux nord-américains)						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau I-14)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Molins, 2016 Wormser, 2013 Eckman, 2018 Sensibilité N = 49 Spécificité (témoins sains) N = 2045 (témoins sains et d’autres conditions) N = 2454	Sensibilité (IC95 %) 100 % 90 % 42 % Spécificité (IC95 %) (témoins sains) 98 % 99 % (témoins sains et d’autres conditions) 97 % 99 % 95 %	Qualité méthodologique	Très faible	Quantité d’études : 3 études (N = 49 (sensibilité), 2045 (spécificité [sains]) et 2454 (spécificité [sains et autres conditions])). Plan d’étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : très élevé	Sensibilité Insuffisant Spécificité Faible
			Cohérence Sensibilité	Faible	Les résultats varient et ne vont pas tous dans le même sens. Le résultat de 42 % a été obtenu sur un groupe de patients qui devaient avoir une pléiocytose pour être inclus alors que la pléiocytose n’était pas obligatoire pour l’inclusion des patients dans les deux autres études. Tous les résultats ont été obtenus avec des cohortes de 20 participants et moins. La différence est difficilement explicable par les caractéristiques des patients inclus.	
			Spécificité (témoins sains)	Très élevée	Les résultats de spécificité sont similaires.	
			(témoins sains et d’autres conditions)	Élevée	Les données de spécificité varient possiblement à cause des différents degrés de séroprévalence des cohortes et des proportions d’individus ayant des conditions connues pour provoquer des réactions croisées.	
			Précision	s.o.	Aucune valeur d’IC95 % disponible.	
			Généralisabilité	Faible	Risque de problème d’applicabilité selon la grille QUADAS-2 : modéré Le devis d’étude cas-témoins sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : Les ELISA commerciaux nord-américains dont l’antigène est un peptide synthétique ou une protéine recombinante de VisE ont une sensibilité de 42 % à 100 % chez les les individus qui ont une neuroborréliose contractée en Amérique du Nord, une spécificité de 98 % et 99 % chez les les individus sains et une spécificité de 95 % à 99 % chez les individus sains et ceux atteints d’autres conditions (4 études, N = 49 (sensibilité), N = 2045 (spécificité [sains]) et N = 2454 (spécificité [sains et autres conditions])).						

Tableau O-17 Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique ou une protéine recombinante de VisE dans le contexte de la neuroborréliose (échantillon sanguin) (Europe)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d’avoir la neuroborréliose?						
Population : Adultes et enfants européens chez qui la neuroborrélioseest suspectée						
Analyse de laboratoire : ELISA dont l’antigène est un peptide synthétique de VlsE (tests commerciaux nord-américains)						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau I-15)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Branda, 2013 Wormser, 2014 Sensibilité N = 25 Spécificité (témoins sains) N = 100	Sensibilité (IC95 %) 87 % 100 % Spécificité (IC95 %) (témoins sains) 100 %	Qualité méthodologique	Très faible	Quantité d’études : 2 études (N = 25 (sensibilité) et 100 (spécificité [sains])). Plan d’étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : très élevé	Sensibilité Insuffisant Spécificité Insuffisant
			Cohérence Sensibilité Spécificité (témoins sains)	Élevée s.o.	La variation est possiblement due au petit nombre de participants dans les cohortes (maximum de 15). Une seule étude.	
			Précision	s.o.	Aucune valeur d’IC95 % disponible.	
			Généralisabilité	Faible	Risque de problème d’applicabilité selon la grille QUADAS-2 : modéré Le devis d’étude cas-témoins sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : Les ELISA commerciaux nord-américains dont l’antigène est un peptide synthétique ou une protéine recombinante de VlsE ont une sensibilité de 87 % à 100 % chez les individus qui ont une neuroborréliose contractée en Europe et une spécificité de 100 % chez les individus sains (2 études (N = 25 (sensibilité) et N = 100 (spécificité [sains])).						

Tableau O-18 Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique ou une protéine recombinante de VlsE dans le contexte du stade disséminé tardif (arthrite de Lyme ou manifestations neurologiques) (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants soupçonnés d'avoir la maladie de Lyme au stade disséminé tardif?						
Population : Adultes et enfants nord-américains dont l'anamnèse suggère un diagnostic d'arthrite de Lyme Analyse de laboratoire : ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique de VlsE ou la protéine recombinante VlsE entière combinée à un peptide synthétique de pepC10 (tests commerciaux nord-américains) Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau I-16)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Ledue, 2008 Branda, 2011 Sensibilité N = 29 Spécificité (témoins sains) N = 1 846 (témoins sains et autres conditions) N = 2 086	Sensibilité (IC95 %) 100 % 100 % Spécificité (IC95 %) (témoins sains) 99 % 98 % (témoins sains et autres conditions) 98 % 98 %	Qualité méthodologique	Très faible	Quantité d'études : 2 études (N = 29 (sensibilité), 1 846 (spécificité [sains]) et 2 086 (spécificité [sains et autres conditions])). Plan d'étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : très élevé	Sensibilité Insuffisant Spécificité Faible
			Cohérence Sensibilité	Très élevée	Les résultats sont identiques.	
			Spécificité (témoins sains)	Très élevée	Les résultats ont un écart de 1 %.	
			(témoins sains et autres conditions)	Très élevée	Les résultats sont identiques.	
			Précision	s.o.	Aucune donnée d'IC95 %.	
			Généralisabilité	Modérée	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : faible Le devis d'étude sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : Les ELISA commerciaux nord-américains dont l'antigène est un peptide synthétique ou une protéine recombinante de VlsE ont une sensibilité de 100 % chez les individus atteints du stade disséminé tardif (arthrite de Lyme et manifestations neurologiques) de la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord, une spécificité de 98 % et 99 % chez les individus sains et une spécificité de 98 % chez les individus sains ou atteints d'une autre condition (2 études, N = 29 (sensibilité), N = 1 846 (spécificité [sains]) et N = 2 086 (spécificité [sains et autres conditions])).						

Tableau O-19 Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique ou une protéine recombinante de VlsE dans le contexte du stade disséminé tardif (arthrite et manifestations cutanées) (échantillon sanguin) (Europe)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants soupçonnés d'avoir l'arthrite de Lyme?						
Population : Adultes et enfants européens dont l'anamnèse suggère un diagnostic d'arthrite de Lyme						
Analyse de laboratoire : ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique de VlsE ou la protéine recombinante VlsE entière combiné à un peptide synthétique de pepC10 (tests commerciaux nord-américains)						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau I-17)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Wormser, 2014 Sensibilité N = 10	Sensibilité (IC95 %) 100 %	Qualité méthodologique	Très faible	Quantité d'études : 1 étude (N = 10 (sensibilité)) Plan d'étude : cas-témoins, pas de résultat disponible pour les témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : très élevé	Sensibilité Insuffisant Spécificité s.o.
			Cohérence	s.o.	Une seule étude	
			Précision	s.o.	Aucune valeur d'IC95 % disponible.	
			Généralisabilité	Faible	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : très élevé Le devis d'étude sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : Les ELISA commerciaux nord-américains dont l'antigène est un peptide synthétique ou une protéine recombinante de VlsE ont une sensibilité de 100 % chez les individus atteints au stade disséminé tardif (arthrite ou manifestations cutanées) contractée en Europe (1 étude, N = 10 (sensibilité)).						

Tableau O-20 Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique ou une protéine recombinante de VisE dans le contexte de l'arthrite de Lyme (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants soupçonnés d'avoir l'arthrite de Lyme?						
Population : Adultes et enfants nord-américains dont l'anamnèse suggère un diagnostic d'arthrite de Lyme						
Analyse de laboratoire : ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique de VisE ou la protéine recombinante VisE entière combinée à un peptide synthétique de pepC10 (tests commerciaux nord-américains)						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau I-18)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Wormser, 2013 Wormser, 2014 Molins, 2016 Sensibilité N = 155 Spécificité (témoins sains) N = 2 045 (témoins sains et autres conditions) N = 2 410	Sensibilité (IC95 %) 98 % (94 – 100) 100 % 100 % Spécificité (IC95 %) (témoins sains) 99 % (98 – 99) 98 % (témoins sains et autres conditions) 99 % 97 %	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 3 études (N = 155 (sensibilité), 2 045 (spécificité [sains]) et 2 410 (spécificité [sains et autres conditions])). Plan d'étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : très élevé	Sensibilité Faible Spécificité Faible
			Cohérence Sensibilité Spécificité (témoins sains) (témoins sains et autres conditions)	Très élevée	Les résultats sont tous compris entre 98 % et 100 %.	
				Très élevée	Les résultats sont tous compris entre 98 % et 99 %.	
				Très élevée	Les résultats sont tous compris entre 97 % et 99 %.	
			Précision Sensibilité Spécificité (témoins sains) (témoins sains et autres conditions)	Élevée	La variation d'IC95 % est inférieure à 10 % pour la valeur ayant un IC95 %.	
				Élevée	La variation d'IC95 % est inférieure à 10 % pour la valeur ayant un IC95 %.	
				s.o.	Aucune donnée	
Généralisabilité	Modérée	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : faible Le devis d'étude sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.				
Énoncé de la preuve scientifique : Les ELISA commerciaux nord-américains dont l'antigène est un peptide synthétique ou une protéine recombinante de VisE ont une sensibilité de 98 % à 100 % chez les individus atteints d'arthrite de Lyme contractée en Amérique du Nord, une spécificité de 98 % et 99 % chez les individus sains et une spécificité de 97 % et 99 % chez les individus sains ou atteints d'une autre condition (3 études, N = 155 (sensibilité), N = 2 045 (spécificité [sains]) et N = 2 410 (spécificité [sains et autres conditions])).						

Tableau O-21 Valeur diagnostique de l'ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique ou une protéine recombinante de VlsE dans le contexte de l'arthrite de Lyme (échantillon sanguin) (Europe)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants soupçonnés d'avoir l'arthrite de Lyme?						
Population : Adultes et enfants européens dont l'anamnèse suggère un diagnostic d'arthrite de Lyme						
Analyse de laboratoire : ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique de VlsE ou la protéine recombinante VlsE entière combiné à un peptide synthétique de pepC10 (tests commerciaux nord-américains)						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau I-19)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Branda, 2013 Sensibilité N = 15 Spécificité (témoins sains) N = 100	Sensibilité (IC95 %) 100 % Spécificité (IC95 %) (témoins sains) 100 %	Qualité méthodologique	Très faible	Quantité d'études : 1 étude (N = 15 (sensibilité) et 100 (spécificité [sains])) Plan d'étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : très élevé	Sensibilité Insuffisant
			Cohérence	s.o.	Une seule étude	Spécificité Insuffisant
			Précision	s.o	Aucune valeur d'IC95 % disponible.	
			Généralisabilité	Modérée	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : faible Le devis d'étude sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : Les ELISA commerciaux nord-américains dont l'antigène est un peptide synthétique ou une protéine recombinante de VlsE ont une sensibilité de 100 % chez les individus atteints d'arthrite de Lyme contractée en Europe et une spécificité de 100 % chez les individus sains (1 étude, N = 15 (sensibilité) et N = 100 (spécificité [sains]))						

ANNEXE P

Énoncés de preuve scientifique relatifs à la valeur diagnostique du CLIA

Énoncés de preuve scientifique sur la valeur diagnostique du CLIA dans le contexte de la maladie de Lyme. Le tableau cité dans la colonne intitulée « Résultats » est celui contenant l'extraction des données qui est présenté à l'annexe I.

1. CLIA – tests commerciaux nord-américains

Tableau P-1 Valeur diagnostique du CLIA dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d'avoir la maladie de Lyme ayant un érythème migrant?						
Population : Adultes et enfants nord-américains ayant un érythème migrant Analyse de laboratoire : CLIA dont l'antigène est la protéine VisE entière (tests commerciaux nord-américains) Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Études et nombre de participants	Résultats (tableau I-20)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Ledue, 2008 Branda, 2017 Sensibilité N = 74 Spécificité (témoins sains) N = 1780 <i>(témoins sains et autres conditions)</i> N = 2063	Sensibilité (IC95 %) 68 % 55 % (42 – 67) Spécificité (IC95 %) <i>(témoins sains)</i> 100 % 98 % <i>(témoins sains et autres conditions)</i> 98 % 98 % (97 – 99)	Qualité méthodologique	Très faible	Quantité d'études : 2 études (N = 74 (sensibilité), 1780 (spécificité [sains]) et 2063 (spécificité [sains et autres conditions])). Plan d'étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : très élevé	Sensibilité Insuffisant Spécificité Faible
			Cohérence Sensibilité	Modérée	Le résultat de 68 % est possiblement dû à une plus grande proportion de patient ayant un début de dissémination de l'infection (stade précoce c. ÉM ≥ 5 cm).	
			Spécificité (témoins sains)	Élevée	Les résultats sont similaires. La différence s'explique possiblement par l'absence d'individu provenant de régions non-endémiques pour le résultat de 98 %.	
			<i>(témoins sains et autres conditions)</i>	Très élevée	Les résultats sont identiques.	
			Précision Sensibilité	Modérée	La variation d'IC95 % est inférieure à 20 % pour les deux valeurs ayant un IC95 %.	
			Spécificité (témoins sains)	s.o.	Aucune valeur d'IC95 %.	

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d'avoir la maladie de Lyme ayant un érythème migrant?						
Population : Adultes et enfants nord-américains ayant un érythème migrant Analyse de laboratoire : CLIA dont l'antigène est la protéine VisE entière (tests commerciaux nord-américains) Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Études et nombre de participants	Résultats (tableau I-20)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
			(témoins sains et autres conditions)	Élevée	La variation d'IC95 % est inférieure à 10 % pour la valeur ayant un IC95 %.	
			Généralisabilité	Faible	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : une étude de risque faible et une étude de risque élevé. Le devis d'étude sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : Les CLIA commerciaux nord-américains dont l'antigène est la protéine VisE entière ont une sensibilité de 55 % et 68 % chez les individus ayant un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord, une spécificité de 98 % et 100 % chez les individus sains et une spécificité de 98 % chez les individus sains ou ayant d'autres conditions combinés (2 études, N = 74 (sensibilité), N = 1780 (spécificité [sains]) et N = 2063 (spécificité [sains et autres conditions])).						

Tableau P-2 Valeur diagnostique du CLIA dont l'antigène est la protéine VisE entière dans le contexte du stade disséminé précoce (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d’avoir la maladie de Lyme au stade disséminé précoce?						
Population : Adultes et enfants nord-américains chez qui la maladie de Lyme au stade disséminé précoce est suspectée						
Analyse de laboratoire : CLIA dont l’antigène est la protéine VisE entière (tests commerciaux nord-américains)						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau I-21)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Ledue, 2008 Sensibilité N = 67 Spécificité (témoins sains) N = 600 (témoins sains et d’autres conditions) N = 786	Sensibilité (IC95 %) 76 % 62 % Spécificité (IC95 %) (témoins sains) 100 % (témoins sains et d’autres conditions) 98 %	Qualité méthodologique	Très faible	Quantité d’études : 1 étude (N = 67 (sensibilité), 600 (spécificité [sains]) et 786 (spécificité [sains et autres conditions])). Plan d’étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : faible	Sensibilité Insuffisant Spécificité Insuffisant
			Cohérence Sensibilité	Modérée	Les données sont différentes, mais elles vont dans le même sens. La différence est possiblement due au différent niveau de dissémination de la maladie (disséminé précoce comparativement à maladie depuis moins de deux mois).	
			Spécificité (témoins sains)	s.o.	Une seule étude.	
			(témoins sains et d’autres conditions)	s.o.	Une seule étude.	
			Précision	s.o.	Aucune valeur d’IC95 % disponible.	
			Généralisabilité	Modérée	Risque de problème d’applicabilité selon la grille QUADAS-2 : faible Le devis d’étude sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : Les CLIA commerciaux nord-américains dont l’antigène est la protéine VisE entière ont une sensibilité de 62 % et 76 % chez les individus qui ont une maladie de Lyme au stade disséminé précoce contractée en Amérique du Nord (atteintes cardiaques, neurologiques ou cutanées), une spécificité de 100 % chez les individus sains et une spécificité de 98 % chez les individus sains et atteints d’autres conditions (1 étude, N = 67 (sensibilité), N = 600 (spécificité [sains]) et N = 786 (spécificité [sains et autres conditions])).						

**Tableau P-3 Valeur diagnostique du CLIA dans le contexte du stade disséminé tardif (échantillon sanguin)
(Amérique du Nord)**

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants soupçonnés d'être atteint au stade disséminé tardif?						
Population : Adultes et enfants nord-américains dont l'anamnèse suggère un diagnostic de maladie de Lyme au stade disséminé tardif						
Analyse de laboratoire : CLIA dont l'antigène est la protéine VisE entière (tests commerciaux nord-américains)						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau I-22)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Ledue, 2008 Sensibilité N = 11 Spécificité (témoins sains) N = 600 (témoins sains et autres conditions) N = 786	Sensibilité (IC95 %) 100 % Spécificité (IC95 %) (témoins sains) 99 % (témoins sains et autres conditions) 98 %	Qualité méthodologique	Très faible	Quantité d'études : 1 étude (N = 11 (sensibilité), 600 (spécificité [sains]) et 786 (spécificité [sains et autres conditions])). Plan d'étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : faible	Sensibilité Insuffisant Spécificité Insuffisant
			Cohérence	s.o.	Une seule étude.	
			Précision	s.o.	Aucune valeur d'IC95 % disponible.	
			Généralisabilité	Faible	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : faible Le devis d'étude sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : Les CLIA commerciaux nord-américains dont l'antigène est la protéine VisE entière ont une sensibilité de 100 % chez les individus atteints au stade disséminé tardif de la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord, une spécificité de 100 % chez les individus sains et une spécificité de 99 % chez les individus sains et une spécificité de 98 % chez les individus sains ou atteints d'une autre condition (1 étude, N = 11 (sensibilité), N = 600 (spécificité [sains]) et N = 786 (spécificité [sains et autres conditions])).						

ANNEXE Q

Énoncés de preuve scientifique relatifs à la valeur diagnostique du dosage de l'immunobuvardage

Énoncés de preuve scientifique sur la valeur diagnostique de l'immunobuvardage dans le contexte de la maladie de Lyme. Le tableau cité dans la colonne intitulée « Résultats » est celui contenant l'extraction des données qui est présenté à l'annexe I.

1. Immunobuvardage – tests commerciaux européens

Tableau Q-1 Valeur diagnostique de l'immunobuvardage (IgM 30 premiers jours et/ou IgG) dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Europe)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d'avoir un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme?						
Population : Adultes et enfants européens suspectés d'avoir un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme						
Analyse de laboratoire : Immunobuvardage (tests commerciaux européens)						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Lefflang 2016 Sensibilité N = 161 Spécificité (témoins) N = 289	Sensibilité (IC95 %) 58 % (49 % à 67 %) Spécificité (IC95 %) (témoins) 86 % (75 % à 93 %)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 1 méta-analyse incluant 3 études, (N = 161 (sensibilité) et 289 (spécificité)). Plan des études incluses : cas-témoins et transversales Risque de biais des études incluses selon la grille QUADAS-2 : modéré à élevé	Sensibilité Faible Spécificité Faible
			Cohérence	s.o.	Un seul résultat par paramètre.	
			Précision Sensibilité	Modérée	L'écart de l'IC95 % est de 18 %.	
			Spécificité	Modérée	L'écart de l'IC95 % est de 18 %.	
			Généralisabilité	Modérée	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : faible Le devis des études incluses sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : L'immunobuvardage (tests commerciaux européens) a une sensibilité de 58 % (IC95 % : 49 % à 67 %) chez les individus qui ont un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme contractée en Europe et une spécificité de 86 % (IC95 % : 75 % à 93 %) chez les témoins (1 méta-analyse incluant 3 études, N = 161 (sensibilité) et N = 289 (spécificité)).						

Tableau Q-2 Valeur diagnostique de l'immunobuvardage (IgM 30 premiers jours et/ou IgG) dans le contexte de la neuroborréliose (échantillon sanguin) (Europe)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d'avoir la neuroborréliose?						
Population : Adultes et enfants européens chez qui la neuroborréliose est suspectée						
Analyse de laboratoire : Immunobuvardage (tests commerciaux européens)						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Lefflang 2016 Sensibilité N = 33 Spécificité (témoins) N = 286	Sensibilité (IC95 %) 81 % (57 % à 94 %) Spécificité (IC95 %) (témoins) 92 % (88 % à 95 %)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 1 méta-analyse incluant 2 études, (N = 33 (sensibilité) et 286 (spécificité)). Plan des études incluses : cas-témoins et transversales Risque de biais des études incluses selon la grille QUADAS-2 : modéré à élevé	Sensibilité Faible Spécificité Faible
			Cohérence	s.o.	Un seul résultat par paramètre.	
			Précision			
			Sensibilité	Faible	L'écart de l'IC95 % est de 36 %.	
			Spécificité	Élevée	L'écart de l'IC95 % est de 7 %.	
			Généralisabilité	Modérée	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : faible Le devis des études incluses sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : L'immunobuvardage (tests commerciaux européens) a une sensibilité de 81 % (IC95 % : 57 % à 94 %) chez les individus qui ont une neuroborréliose contractée en Europe et une spécificité de 92 % (IC95 % : 88 % à 95 %) chez les témoins (1 méta-analyse incluant 2 études, N = 33 (sensibilité) et N = 286 (spécificité)).						

2. Immunobuvardage – tests commerciaux nord-américains

Tableau Q-3 Valeur diagnostique de l'immunobuvardage (IgM 30 premiers jours et/ou IgG) dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d'avoir la maladie de Lyme ayant un érythème migrant?						
Population : Adultes et enfants nord-américains ayant un érythème migrant Analyse de laboratoire : Immunobuvardage (tests commerciaux nord-américains) Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau I-23)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Sivak, 1996 Fawcett, 1998 Trevejo, 1999 Ledue, 2008 Branda, 2010 Branda, 2011 Porwancher, 2011 Molins, 2014 Molins, 2016 Sensibilité N = 423 Spécificité (témoins sains) N = 2540 <i>(témoins sains et autres conditions)</i> N = 2649	Sensibilité (IC95 %) 50 % 88 % 70 % 38 % 47 % 33 % 37 % 29 % 39 % 35 % 20 % 53 % Spécificité (IC95 %) <i>(témoins sains)</i> 96 % 99 % 99 % 95 % 98 % 99 % 90 % <i>(témoins sains et autres conditions)</i> 100 % 77 % 97 % 94 % 100 % 99 % 96 % 89 %	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 9 études (N = 423 (sensibilité), 2540 (spécificité [sains]) et 2649 (spécificité [sains et autres conditions])). Plan d'étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : élevé	Sensibilité Faible Spécificité Faible
			Cohérence Sensibilité	Élevée	La majorité des résultats sont inférieurs à 50 %, le résultat de 70 % est possiblement dû au petit nombre de patients inclus dans l'étude (n = 10) et le résultat de 88 % s'explique par le type de population incluse (stade possiblement un peu plus avancé (l'étude comportait deux cohortes, une sensibilité de 50 % a été obtenue chez les individus ayant un ÉM aigu et une sensibilité de 88 % a été obtenue chez les individus ayant un ÉM depuis au moins 7 jours).	
			Spécificité (témoins sains)	Modérée	Les données de spécificité varient possiblement à cause des différents degrés de séroprévalence des cohortes.	
			<i>(témoins sains et autres conditions)</i>	Modérée	Les données de spécificité varient possiblement à cause des différents degrés de séroprévalence des cohortes et des proportions d'individus ayant des conditions connues pour provoquer des réactions croisées. Le résultat de 77 % a été obtenu sur une cohorte composée entièrement de personnes ayant d'autres conditions.	
			Précision	s.o.	Aucune valeur d'IC95 % disponible.	
			Généralisabilité	Faible	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : faible Le devis d'étude sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	

Énoncé de la preuve scientifique : Les tests d'immunobuvardage commerciaux nord-américains ont une sensibilité variant de 20 % à 88 % individus ayant un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord, une spécificité de 90 % à 99 % chez les individus sains et de 77 % à 100 % chez les individus sains ou ayant d'autres conditions (9 études, N = 423 (sensibilité), N = 2540 (spécificité [sains]) et N = 2649 (spécificité [sains et autres conditions])). Toutefois, la sensibilité de ce test varie de 29 % à 53 % lorsque l'étude ayant inclus seulement 10 patients [Fawcett *et al.*, 1998] et le résultat obtenu sur des patients de stade possiblement plus avancé de l'étude de Sivak et ses collaborateurs [1996] sont omis (8 études, N = 413). La spécificité variait 89 % à 100 % chez les témoins sains ou ayant d'autres conditions lorsque le résultat obtenu sur une cohorte entièrement composée de personnes ayant d'autres conditions était omis (8 études, N = 2 568).

Tableau Q-4 Valeur diagnostique de l'immunobuvardage (IgM 30 premiers jours et/ou IgG) dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Europe)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d’avoir la maladie de Lyme ayant un érythème migrant?						
Population : Adultes et enfants européens ayant un érythème migrant						
Analyse de laboratoire : Immunobuvardage (tests commerciaux nord-américains)						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau I-24)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Diagnostic de la maladie de Lyme	Branda, 2013 Sensibilité N = 20 Spécificité (témoins sains) N = 100	Sensibilité (IC95 %) 20 % Spécificité (IC95 %) (témoins sains) 100 %	Qualité méthodologique	Très faible	Quantité d’études : 1 étude (N = 20 (sensibilité) et 100 (spécificité [sains])). Plan d’étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : très élevé	Sensibilité Insuffisant Spécificité Insuffisant
			Cohérence	s.o.	Une seule étude.	
			Précision	s.o.	Aucune valeur d'IC95 % disponible.	
			Généralisabilité	Modérée	Risque de problème d’applicabilité selon la grille QUADAS-2 : faible Le devis d’étude sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : Les tests d’immunobuvardage commerciaux nord-américains ont une sensibilité de 20 individus ayant un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme contractée en Européen et une spécificité de 100 % chez les individus sains (1 étude, N = 20 (sensibilité) et N = 100 (spécificité [sains])).						

Tableau Q-5 Valeur diagnostique de l'immunobuvardage (IgG et/ou IgM) dans le contexte du stade disséminé précoce (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d’avoir la maladie de Lyme au stade disséminé précoce?						
Population : Adultes et enfants nord-américains chez qui la maladie de Lyme au stade disséminé précoce est suspectée						
Analyse de laboratoire : Immunobuvardage (tests commerciaux nord-américains)						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau I-25)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Branda, 2010 Branda, 2011 Porwancher, 2011 Ledue, 2008 Sensibilité N = 122 Spécificité (témoins sains) N = 1862 (témoins sains et d’autres conditions) N = 2114	Sensibilité (IC95 %) 100 % 93 % 100 % 89 % 76 % 65 % Spécificité (IC95 %) (témoins sains) 99 % 99 % 95 % (témoins sains et d’autres conditions) 94 % 100 % 99 % 96 %	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d’études : 4 études (N = 122 (sensibilité), 1 862 (spécificité [sains]) et 2 114 (spécificité [sains et autres conditions])). Plan d’étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : faible	Sensibilité Insuffisant Spécificité Faible
			Cohérence Sensibilité	Modérée	Les données sont différentes, mais elles vont dans le même sens. Les données supérieures à 89 % ont été obtenues chez des petits nombre de participants ayant des manifestations cardiaques ou neurologiques. Les données de 65 %et 76 % ont été obtenus sur des participants ayant toutes sortes de manifestations du stade disséminé précoce. La différence des deux valeurs est possiblement due au différent niveau de dissémination de la maladie (disséminé précoce comparativement à maladie depuis moins de deux mois).	
			Spécificité (témoins sains)	Élevée	Les données de spécificité varient légèrement possiblement à cause des différents degrés de séroprévalence des cohortes.	
			(témoins sains et d’autres conditions)	Élevée	Les données de spécificité varient possiblement à cause des différents degrés de séroprévalence des cohortes et des proportions d’individus ayant des conditions connues pour provoquer des réactions croisées.	
			Précision	s.o.	Aucune valeur d’IC95 % disponible.	
			Généralisabilité	Faible	Risque de problème d’applicabilité selon la grille QUADAS-2 : Modéré Le devis d’étude sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : Les tests d’immunobuvardage commerciaux nord-américains ont une sensibilité de 65 % à 100 % chez les 122 individus qui ont une maladie de Lyme au stade disséminé précoce contractée en Amérique du Nord (atteintes cardiaques, neurologiques ou cutanées), une spécificité de 95 % à 99 % chez les individus sains et une spécificité de 94 % à 100 % chez les individus sains et atteints d’autres conditions (4 études, N = 122 (sensibilité), N = 1 862 (spécificité [sains]) et N = 2 114 (spécificité [sains et autres conditions])). Toutefois la sensibilité est de 89 % à 100 % lorsque seuls les patients ayant des atteintes neurologiques ou cardiaques sont considérés (3 études, N = 55 (sensibilité)).						

Tableau Q-6 Valeur diagnostique de l'immunobuvardage (IgM ou IgG) dans le contexte de la neuroborréliose (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d'avoir la neuroborréliose?						
Population : Adultes et enfants nord-américains chez qui la neuroborréliose de Lyme est suspectée						
Analyse de laboratoire : Immunobuvardage (tests commerciaux nord-américains)						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau I-26)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Molins, 2014 Molins, 2016 Sensibilité N = 20 Spécificité <i>(témoins sains)</i> N = 406 <i>(témoins sains et d'autres conditions)</i> N = 694	Sensibilité (IC95 %) 100 % 100 % Spécificité (IC95 %) <i>(témoins sains)</i> 97 % 90 % <i>(témoins sains et d'autres conditions)</i> 95 % 89 %	Qualité méthodologique	Très faible	Quantité d'études : 2 études (N = 20 (sensibilité), 406 (spécificité [sains]) et 694 (spécificité [sains et autres conditions])). Plan d'étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : élevé	Sensibilité Insuffisant Spécificité Faible
			Cohérence Sensibilité	Très élevée	Les données de sensibilité sont identiques.	
			Spécificité <i>(témoins sains)</i>	Élevée	Les données de spécificité varient possiblement à cause des différents degrés de séroprévalence des cohortes.	
			<i>(témoins sains et d'autres conditions)</i>	Élevée	Les données de spécificité varient possiblement à cause des différents degrés de séroprévalence des cohortes et des proportions d'individus ayant des conditions connues pour provoquer des réactions croisées.	
			Précision	s.o.	Aucune valeur d'IC95 % disponible.	
			Généralisabilité	Modérée	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : faible Le devis d'étude sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : Les tests d'immunobuvardage commerciaux nord-américains ont une sensibilité de 100 % chez les les individus qui ont une neuroborréliose contractée en Amérique du Nord, une spécificité de 90 % à 97 % chez les individus sains et une spécificité de 89 % à 95 % chez les individus sains et ceux atteints d'autres conditions (2 études, N = 20 (sensibilité), N = 406 (spécificité [sains]) et N = 694 (spécificité [sains et autres conditions])).						

Tableau Q-7 Valeur diagnostique de l'immunobuvardage dans le contexte de la neuroborréliose (échantillon sanguin) (Europe)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d’avoir la neuroborréliose?						
Population : Adultes et enfants européens chez qui la neuroborréliose est suspectée						
Analyse de laboratoire : Immunobuvardage (tests commerciaux nord-américains)						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau I-27)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Branda 2013 Sensibilité N = 15 Spécificité (témoins sains) N = 100	Sensibilité (IC95 %) 53 % Spécificité (IC95 %) (témoins sains) 100 %	Qualité méthodologique	Très faible	Quantité d’études : 1 étude (N = 15 (sensibilité) et 100 (spécificité [sains])). Plan d’étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : très élevé	Sensibilité Insuffisant Spécificité Insuffisant
			Cohérence	s.o.	Une seule étude.	
			Précision	s.o.	Aucune valeur d’IC95 % disponible.	
			Généralisabilité	Modérée	Risque de problème d’applicabilité selon la grille QUADAS-2 : faible Le devis d’étude sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : Les tests d’immunobuvardage commerciaux nord-américains ont une sensibilité de 53 % chez les les individus qui ont une neuroborréliose contractée en Europe et une spécificité de 100 % chez les individus sains (1 étude, N = 15 (sensibilité [LNB définie]) et N = 100 (spécificité [sains])).						

Tableau Q-8 Valeur diagnostique de l'immunobuvardage dans le contexte du stade disséminé tardif (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants soupçonnés d'avoir la maladie de Lyme au stade disséminé tardif?						
Population : Adultes et enfants nord-américains dont l'anamnèse suggère un diagnostic de maladie de Lyme au stade disséminé tardif						
Analyse de laboratoire : Immunobuvardage (tests commerciaux nord-américains)						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau I-28)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Ledue, 2008 Branda, 2010 Branda, 2011 Sensibilité N = 52 Spécificité (témoins sains) N = 1 412 (<i>témoins sains et autres conditions</i>) N = 1 540	Sensibilité (IC95 %) 100 % 100 % 100 % Spécificité (IC95 %) (<i>témoins sains</i>) 100 % 100 % (<i>témoins sains et autres conditions</i>) 95 % 100 %	Qualité méthodologique	Très faible	Quantité d'études : 3 études (N = 52 (sensibilité), 1 412 (spécificité [sains]) et 1 540 (spécificité [sains et autres conditions])). Plan d'étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : très élevé	Sensibilité Insuffisant Spécificité Faible
			Cohérence Sensibilité	Très élevée	Les résultats sont identiques.	
			Spécificité (<i>témoins sains</i>)	Élevée	Les résultats sont identiques.	
			(<i>témoins sains et autres conditions</i>)	Modérée	Les données de spécificité varient possiblement à cause des différents degrés de séroprévalence des cohortes et des proportions d'individus ayant des conditions connues pour provoquer des réactions croisées.	
			Précision	s.o.	Aucune valeur d'IC95 % disponible.	
			Généralisabilité	Modéré	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : faible Le devis d'étude sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : Les tests d'immunobuvardage commerciaux nord-américains ont une sensibilité de 100 % chez les individus atteints au stade disséminé tardif de la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord, une spécificité de 100 % chez les individus sains et une spécificité de 95 % et 100 % chez les individus sains ou atteints d'une autre condition (3 études, N = 52 (sensibilité), N = 1 412 (spécificité [sains]) et N = 1 540 (spécificité [sains et autres conditions])).						

**Tableau Q-9 Valeur diagnostique de l'immunobuvardage dans le contexte de l'arthrite de Lyme (échantillon sanguin)
(Amérique du Nord)**

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants soupçonnés d'avoir l'arthrite de Lyme?						
Population : Adultes et enfants nord-américains dont l'anamnèse suggère un diagnostic d'arthrite de Lyme						
Analyse de laboratoire : Immunobuvardage (tests commerciaux nord-américains)						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau I-29)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Porwancher, 2011 Molins, 2014 Molins, 2016 Sensibilité N = 87 Spécificité (témoins sains) N = 856 (témoins sains et autres conditions) N = 1 239	Sensibilité (IC95 %) 97 % 100 % 100 % Spécificité (IC95 %) (témoins sains) 95 % 99 % 98 % (témoins sains et autres conditions) 96 % 99 % 98 %	Qualité méthodologique	Très faible	Quantité d'études : 3 études (N = 87 (sensibilité), 856 (spécificité [sains]) et 1 239 (spécificité [sains et autres conditions])). Plan d'étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : élevé	Sensibilité Insuffisant Spécificité Faible
			Cohérence	Très élevée	Deux résultats identiques et un similaire.	
			Sensibilité	Élevée	Les données de spécificité varient légèrement possiblement à cause des différents degrés de séroprévalence des cohortes.	
			Spécificité (témoins sains)	Élevée	Les données de spécificité varient possiblement à cause des différents degrés de séroprévalence des cohortes et des proportions d'individus ayant des conditions connues pour provoquer des réactions croisées.	
			(témoins sains et autres conditions)			
			Précision	s.o.	Aucune valeur d'IC95 % disponible.	
Généralisabilité	Modéré	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : faible Le devis d'étude sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.				
Énoncé de la preuve scientifique : Les tests d'immunobuvardage commerciaux nord-américains ont une sensibilité de 97 % à 100 % chez les individus atteints d'arthrite de Lyme contractée en Amérique du Nord, une spécificité de 95 % à 99 % chez les individus sains et une spécificité de 96 % à 99 % chez les individus sains ou atteints d'une autre condition (3 études, N = 87 (sensibilité), N = 856 (spécificité [sains]) et N = 1 239 (spécificité [sains et autres conditions])).						

Tableau Q-10 Valeur diagnostique de l'immunobuvardage dans le contexte de l'arthrite de Lyme (échantillon sanguin) (Europe)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants soupçonnés d’avoir l’arthrite de Lyme?						
Population : Adultes et enfants européens dont l’anamnèse suggère un diagnostic d’arthrite de Lyme						
Analyse de laboratoire : Immunobuvardage (tests commerciaux nord-américains)						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau I-30)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Branda, 2013 Sensibilité N = 15 Spécificité (témoins sains) N = 100	Sensibilité (IC95 %) 67 % Spécificité (IC95 %) (témoins sains) 100 %	Qualité méthodologique	Très faible	Quantité d’études : 1 étude (N = 15 (sensibilité) et 100 (spécificité [sains])). Plan d’étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : très élevé	Sensibilité Insuffisant Spécificité Insuffisant
			Cohérence	s.o.	Une seule étude.	
			Précision	s.o.	Aucune valeur d’IC95 % disponible.	
			Généralisabilité	Faible	Risque de problème d’applicabilité selon la grille QUADAS-2 : faible Le devis d’étude sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : Les tests d’immunobuvardage commerciaux nord-américains ont une sensibilité de 67 % chez les individus atteints d’arthrite de Lyme contractée en Europe et une spécificité de 100 % chez les individus sains (1 étude, N = 15 (sensibilité) et N = 100 (spécificité [sains])).						

ANNEXE R

Énoncés de preuve scientifique relatifs à la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets

Énoncés de preuve scientifique sur la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets dans le contexte de la maladie de Lyme.

Le tableau cité dans la colonne intitulée « Résultats » est celui contenant l'extraction des données qui est présenté à l'annexe I.

1. Sérologie à deux volets – tests commerciaux européens

Tableau R-1 Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets (tous types confondus) dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Europe)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d’avoir un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme?						
Population : Adultes et enfants européens suspectés d’avoir un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme						
Analyse de laboratoire : Sérologie à deux volets (tests commerciaux européens)						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Lefflang 2016 Sensibilité N = 125 Spécificité (témoins) N = 190	Sensibilité (IC95 %) 12 % à 64 % Spécificité (IC95 %) (témoins) 67 % à 96 %	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d’études : 1 méta-analyse incluant 2 études, (N = 125 (sensibilité) et 190 (spécificité)). Plan des études incluses : cas-témoins et transversales Risque de biais des études incluses selon la grille QUADAS-2 : modéré à élevé	Sensibilité Insuffisant Spécificité Insuffisant
			Cohérence	s.o.	Un seul résultat par paramètre.	
			Précision	s.o.	Aucune valeur d’IC95 %.	
			Généralisabilité	Modérée	Risque de problème d’applicabilité selon la grille QUADAS-2 : faible Le devis des études incluses sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : La sérologie à deux volets (tests commerciaux européens) a une sensibilité variant de 12 % à 64 %) chez les individus qui ont un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme contractée en Europe et une spécificité de 67 % à 96 %) chez les témoins (1 méta-analyse incluant 2 études, N = 125 (sensibilité) et N = 190 (spécificité).						

Tableau R-2 Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets (tous types confondus) dans le contexte de la neuroborréliose (échantillon sanguin) (Europe)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d'avoir la neuroborréliose?						
Population : Adultes et enfants européens chez qui la neuroborréliose est suspectée						
Analyse de laboratoire : Sérologie à deux volets (tests commerciaux européens)						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Lefflang 2016 Sensibilité N = 15 Spécificité (témoins) N = 100	Sensibilité (IC95 %) 41 % à 87 % Spécificité (IC95 %) (témoins) 88 % à 94 %	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 1 méta-analyse incluant 1 étude, (N = 15 (sensibilité) et 100 (spécificité)). Plan des études incluses : cas-témoins Risque de biais des études incluses selon la grille QUADAS-2 : modéré à élevé	Sensibilité Insuffisant Spécificité Insuffisant
			Cohérence	s.o.	Un seul résultat par paramètre.	
			Précision	s.o.	Aucune valeur d'IC95 %.	
			Généralisabilité	Modérée	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : faible Le devis des études incluses sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : La sérologie à deux volets (tests commerciaux européens) a une sensibilité de 41 % à 87 %) chez les individus qui ont une neuroborréliose contractée en Europe et une spécificité de 88 % à 94 % chez les témoins (1 méta-analyse incluant 1 étude, N = 15 (sensibilité) et N = 100 (spécificité)).						

2. Sérologie à deux volets – ELISA LCE et immunobuvardage – tests commerciaux nord-américains

Tableau R-3 Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières et un immunobuvardage (IgM 30 premiers jours et/ou IgG) dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d'avoir la maladie de Lyme ayant un érythème migrant?						
Population : Adultes et enfants nord-américains ayant un érythème migrant						
Analyse de laboratoire : Sérologie à deux volets – ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières et Immunobuvardage (tests commerciaux nord-américains)						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau I-31)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Trevejo, 1999 Branda, 2010 Branda, 2011 Porwancher, 2011 Wormser, 2013 Molins, 2014 Wormser, 2014 Molins, 2016 Molins, 2017 Branda, 2017 Sensibilité N = 1007 Spécificité (témoins sains) N = 5043 (<i>témoins sains et autres conditions</i>) N = 6026	Sensibilité (IC95 %) 32 % 41 % 30 % 33 % 27 % 39 % 27 % (20 – 36) 38 % (33 – 44) 40 % 48 % 48 % 43 % 25 % (16 – 38) Spécificité (IC95 %) (<i>témoins sains</i>) 100 % 99 % 100 % (99 – 100) 99 % 98 % 97 % 99 % (<i>témoins sains et autres conditions</i>) 100 % 100 %	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 10 études (N = 1007 (sensibilité), 5 043 (spécificité [sains]) et 6 026 (spécificité [sains et autres conditions])). Plan d'étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : très élevé	Sensibilité Faible Spécificité Faible
			Cohérence Sensibilité	Très élevée	Les résultats varient mais sont tous inférieurs à 50 %.	
			Spécificité (témoins sains)	Élevée	Les résultats sont tous égaux ou supérieurs à 99 %. Le résultat de 97 % est possiblement dû à un degré de séroprévalence différent.	
			(<i>témoins sains et autres conditions</i>)	Modérée	Les données de spécificité varient possiblement à cause des différents degrés de séroprévalence des cohortes et des proportions d'individus ayant des conditions connues pour provoquer des réactions croisées. Le résultat de 95 % provient d'une cohorte dont le tiers des individus ont reçu un diagnostic quelconque à la suite d'une suspicion de maladie de Lyme.	
			Précision Sensibilité	Modérée	La variation d'IC95 % est inférieure à 20 % pour deux études est de 22 % pour une étude.	
			Spécificité (témoins sains)	Élevée	La variation d'IC95 % est inférieure à 10 % pour la valeur ayant un IC95 %.	
			(<i>témoins sains et autres conditions</i>)	Élevée	La variation d'IC95 % est inférieure à 10 % pour la valeur ayant un IC95 %.	

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d'avoir la maladie de Lyme ayant un érythème migrant?						
Population : Adultes et enfants nord-américains ayant un érythème migrant						
Analyse de laboratoire : Sérologie à deux volets – ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières et Immunobuvardage (tests commerciaux nord-américains)						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau I-31)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
		95 % 100 % 99 % 100 % 98 % 97 % 97 % 100 % (99 – 100)	Généralisabilité	Modérée	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : faible Le devis d'étude cas-témoins sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : La sérologie à deux volets (ELISA [lysats de cellules entières] et immunobuvardage) réalisée à l'aide de tests commerciaux nord-américains a une sensibilité de 25 % à 48 % chez individus ayant un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord, une spécificité de 97 % à 100 % chez les individus sains et une spécificité de 95 % à 100 % chez les individus sains ou ayant d'autres conditions (10 études, N = 1 007 (sensibilité), N = 5 043 (spécificité [sains]) et N = 6 026 (spécificité [sains et autres conditions])).						

Tableau R-4 Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières et un immunobuvardage (IgM 30 premiers jours et/ou IgG) dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Europe)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d'avoir la maladie de Lyme ayant un érythème migrant?						
Population : Adultes et enfants européens ayant un érythème migrant Analyse de laboratoire : Sérologie à deux volets – ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières et Immunobuvardage (tests commerciaux nord-américains) Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau I-32)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Branda, 2013 Wormser, 2014 Sensibilité N = 40 Spécificité (témoins sains) N = 100	Sensibilité (IC95 %) 20 % 10 % Spécificité (IC95 %) (témoins sains) 100 %	Qualité méthodologique	Très faible	Quantité d'études : 2 études (N = 40 (sensibilité) et 100 (spécificité [sains])). Plan d'étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : très élevé	Sensibilité Insuffisant Spécificité Insuffisant
			Cohérence Sensibilité	Élevée	Les résultats ont un écart de 10 % et sont inférieurs à 25 %. La différence est possiblement due au petit nombre d'individus inclus.	
			Spécificité (témoins sains)	s.o.	Une seule étude.	
			Précision	s.o.	Aucune valeur d'IC95 % disponible.	
			Généralisabilité	Faible	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : une étude de risque faible et une étude de risque élevé Le devis d'étude cas-témoins sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : La sérologie à deux volets (ELISA [lysat de cellules entières] et immunobuvardage) réalisée à l'aide de tests commerciaux nord-américains a une sensibilité de 10 % et 20 % individus ayant un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme contractée en Europe et une spécificité de 100 % chez les individus sains (2 études, N = 40 (sensibilité) et N = 100 (spécificité [sains])).						

Tableau R-5 Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières et un immunobuvardage dans le contexte du stade disséminé précoce (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d'avoir la maladie de Lyme au stade disséminé précoce?						
Population : Adultes et enfants nord-américains chez qui la maladie de Lyme au stade disséminé précoce est suspectée						
Analyse de laboratoire : Sérologie à deux volets – ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières et Immunobuvardage (tests commerciaux nord-américains)						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau I-33)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Branda, 2010 Porwancher, 2011 Sensibilité N = 45 Spécificité (témoins sains) N = 166 (témoins sains et d'autres conditions) N = 269	Sensibilité (IC95 %) 63 % 83 % Spécificité (IC95 %) (témoins sains) 100 % (témoins sains et d'autres conditions) 95 %	Qualité méthodologique	Très faible	Quantité d'études : 2 études (N = 45 (sensibilité), 166 (spécificité [sains]) et 269 (spécificité [sains et autres conditions])). Plan d'étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : modéré	Sensibilité Insuffisant Spécificité Insuffisant
			Cohérence Sensibilité	Modérée	Les données sont différentes, mais elles vont dans le même sens. Elles ont été obtenues sur des petits nombre de patients ayant des manifestations cardiaques ou neurologiques et varient possiblement à cause d'une différence au niveau du temps de dissémination des bactéries.	
			Spécificité (témoins sains) (témoins sains et d'autres conditions)	s.o.	Une seule étude.	
				s.o.	Une seule étude.	
			Précision	s.o.	Aucune valeur d'IC95 % disponible.	
			Généralisabilité	Faible	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : élevé Le devis d'étude sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : La sérologie à deux volets (ELISA [lysat de cellules entières] et immunobuvardage) réalisée à l'aide de tests commerciaux nord-américains a une sensibilité de 63 % et 83 % chez les individus qui ont une maladie de Lyme au stade disséminé précoce contractée en Amérique du Nord (atteintes cardiaques ou neurologiques), une spécificité de 100 % chez les individus sains et une spécificité de 95 % chez les individus sains et ceux atteints d'autres conditions (2 études, N = 45 (sensibilité), N = 166 (spécificité [sains]) et N = 269 (spécificité [sains et autres conditions])).						

Tableau R-6 Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières et un immunobuvardage dans le contexte de la neuroborréliose (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d'avoir la neuroborréliose?						
Population : Adultes et enfants nord-américains chez qui la neuroborréliose est suspectée						
Analyse de laboratoire : Sérologie à deux volets – ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières et Immunobuvardage (tests commerciaux nord-américains)						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau I-34)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Molins, 2014 Molins, 2016 Molins, 2017 Wormser, 2013 Sensibilité N = 50 Spécificité (témoins sains) N = 2451 (témoins sains et d'autres conditions) N = 3104	Sensibilité (IC95 %) 90 % 90 % 90 % 80 % Spécificité (IC95 % (témoins sains)) 99 % 98 % 97 % 100 % (témoins sains et d'autres conditions) 98 % 97 % 97 % 100 %	Qualité méthodologique	Très faible	Quantité d'études : 4 études (N = 50 (sensibilité), 2 451 (spécificité [sains]) et 3 104 (spécificité [sains et autres conditions])). Plan d'étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : très élevé	Sensibilité Insuffisant Spécificité Faible
			Cohérence Sensibilité	Très élevée	La variation est possiblement due au petit nombre de participants dans les cohortes (maximum de 15).	
			Spécificité (témoins sains)	Élevée	Les résultats de spécificité sont similaires, La différence est possiblement due aux différents degrés de séroprévalence des cohortes.	
			(témoins sains et d'autres conditions)	Élevée	Les résultats de spécificité sont similaires. Ils varient possiblement à cause des différents degrés de séroprévalence des cohortes et des proportions d'individus ayant des conditions connues pour provoquer des réactions croisées.	
			Précision	s.o.	Aucune valeur d'IC95 % disponible.	
			Généralisabilité	Faible	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : modéré Le devis d'étude cas-témoins sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : La sérologie à deux volets (ELISA [lysate de cellules entières] et immunobuvardage) réalisée à l'aide de tests commerciaux nord-américains a une sensibilité de 80 % à 90 % chez les individus qui ont une neuroborréliose contractée en Amérique du Nord, une spécificité de 97 % à 100 % chez les individus sains et une spécificité de 97 % à 100 % chez les individus sains et ceux atteints d'autres conditions (4 études, N = 50 (sensibilité), N = 2 451 (spécificité [sains]) et N = 3 104 (spécificité [sains et autres conditions])).						

Tableau R-7 Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières et un immunobuvardage dans le contexte de la neuroborréliose (échantillon sanguin) (Europe)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d'avoir la neuroborréliose?						
Population : Adultes et enfants européens chez qui la neuroborréliose est suspectée						
Analyse de laboratoire : Sérologie à deux volets – ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières et Immunobuvardage (tests commerciaux nord-américains)						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau I-35)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Branda, 2013 Wormser, 2014 Sensibilité N = 25 Spécificité (témoins sains) N = 100	Sensibilité (IC95 %) 40 % 20 % Spécificité (IC95 %) (témoins sains) 100 %	Qualité méthodologique	Très faible	Quantité d'études : 2 études (N = 25 (sensibilité) et 100 (spécificité [sains])). Plan d'étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : très élevé	Sensibilité Insuffisant
			Cohérence Sensibilité	Élevée	Les résultats de sensibilité sont différents, mais ils vont dans le même sens. La différence est possiblement due au petit nombre de participants inclus dans les cohortes (15 et 20).	Spécificité Insuffisant
			Spécificité (témoins sains)	s.o.	Une seule valeur de spécificité.	
			Précision	s.o.	Aucune valeur d'IC95 % disponible.	
			Généralisabilité	Faible	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : modéré Le devis d'étude cas-témoins sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : La sérologie à deux volets (ELISA [lysat de cellules entières] et immunobuvardage) réalisée à l'aide de tests commerciaux nord-américains a une sensibilité de 20 % et 40 % chez les individus qui ont une neuroborréliose contractée en Europe et une spécificité de 100 % chez les individus sains (2 études, N = 25 (sensibilité) et N = 100 (spécificité [sains])).						

Tableau R-8 Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières et un immunobuvardage dans le contexte du stade disséminé tardif (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants soupçonnés d'avoir la maladie de Lyme au stade disséminé tardif?						
Population : Adultes et enfants nord-américains dont l'anamnèse suggère un diagnostic de maladie de Lyme au stade disséminé tardif						
Analyse de laboratoire : Sérologie à deux volets – ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières et Immunobuvardage (tests commerciaux nord-américains)						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau I-36)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Branda, 2010 Branda, 2011 Sensibilité N = 47 Spécificité (témoins sains) N = 1 412 (<i>témoins sains et autres conditions</i>) N = 1 569	Sensibilité (IC95 %) 100 % 100 % Spécificité (IC95 %) (<i>témoins sains</i>) 100 % 99 % (<i>témoins sains et autres conditions</i>) 95 % 99 %	Qualité méthodologique	Très faible	Quantité d'études : 2 études (N = 47 (sensibilité), 1 412 (spécificité [sains]) et 1 569 (spécificité [sains et autres conditions])). Plan d'étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : très élevé	Sensibilité Insuffisant Spécificité Faible
			Cohérence	Très élevée	Les résultats sont identiques	
			Sensibilité	Très élevée	Les données de spécificité sont similaires.	
			Spécificité (témoins sains)	Très élevée	Les données de spécificité varient possiblement à cause des différents degrés de séroprévalence des cohortes et des proportions d'individus ayant des conditions connues pour provoquer des réactions croisées.	
			(<i>témoins sains et autres conditions</i>)	Très élevée	Les données de spécificité varient possiblement à cause des différents degrés de séroprévalence des cohortes et des proportions d'individus ayant des conditions connues pour provoquer des réactions croisées.	
			Précision	s.o.	Aucune valeur d'IC95 % disponible.	
			Généralisabilité	Modérée	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : faible Le devis d'étude sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : La sérologie à deux volets (ELISA [lysate de cellules entières] et immunobuvardage) réalisée à l'aide de test commerciaux nord-américains a une sensibilité de 100 % chez les individus atteints du stade disséminé tardif de la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord, une spécificité de 99 % et 100 % chez les individus sains et une spécificité de 95 % et 99 % chez les individus sains ou atteints d'une autre condition (2 études, N = 47 (sensibilité), N = 1 412 (spécificité [sains]) et N = 1 569 (spécificité [sains et autres conditions])).						

Tableau R-9 Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières et un immunobuvardage dans le contexte du stade disséminé tardif (échantillon sanguin) (Europe)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants soupçonnés d'avoir la maladie de Lyme au stade disséminé tardif?						
Population : Adultes et enfants européens dont l'anamnèse suggère un diagnostic de maladie de Lyme au stade disséminé tardif						
Analyse de laboratoire : Sérologie à deux volets – ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières et Immunobuvardage (tests commerciaux nord-américains)						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau I-37)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Wormser, 2014 Sensibilité N = 10	Sensibilité (IC95 %) 50 %	Qualité méthodologique	Très faible	Quantité d'études : 1 étude (N = 10 (sensibilité)) Plan d'étude : cas-témoins, pas de résultats pour les témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : très élevée	Sensibilité Insuffisant Spécificité s.o.
			Cohérence	s.o.	Une seule étude.	
			Précision	s.o.	Aucune valeur d'IC95 % disponible.	
			Généralisabilité	Faible	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : élevé. Le devis d'étude sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : La sérologie à deux volets (ELISA [lysat de cellules entières] et immunobuvardage) réalisée à l'aide de test commerciaux nord-américains a une sensibilité de 50 % chez les individus atteints du stade disséminé tardif de la maladie de Lyme contractée en Europe (1 étude, N = 10 (sensibilité)).						

Tableau R-10 Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières et un immunobuvardage dans le contexte de l'arthrite de Lyme (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants soupçonnés d'avoir l'arthrite de Lyme?						
Population : Adultes et enfants nord-américains dont l'anamnèse suggère un diagnostic d'arthrite de Lyme						
Analyse de laboratoire : Sérologie à deux volets – ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières et Immunobuvardage (tests commerciaux nord-américains)						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau I-38)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Porwancher, 2011 Wormser, 2013 Molins, 2014 Wormser, 2014 Molins, 2016 Molins, 2017 Sensibilité N = 242 Spécificité (témoins sains) N = 2 451 <i>(témoins sains et autres conditions)</i> N = 3 104	Sensibilité (IC95 %) 97 % 96 % (90 – 99) 100 % 100 % 100 % 97 % Spécificité (IC95 %) <i>(témoins sains)</i> 100 % (99 – 100) 99 % 98 % 97 % <i>(témoins sains et autres conditions)</i> 100 % 99 % 97 % 97 %	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 6 études (N = 242 (sensibilité), 2 451 (spécificité [sains]) et 3 104 (spécificité [sains et autres conditions])). Plan d'étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : très élevé	Sensibilité Faible Spécificité Faible
			Cohérence Sensibilité	Très élevée	Trois résultats sont similaires.	
			Spécificité (témoins sains)	Très élevée	Les données de spécificité sont similaires. La légère variation est possiblement due aux différents degrés de séroprévalence des cohortes.	
			<i>(témoins sains et autres conditions)</i>	Très élevée	Les données de spécificité varient possiblement à cause des différents degrés de séroprévalence des cohortes et des proportions d'individus ayant des conditions connues pour provoquer des réactions croisées.	
			Précision Sensibilité	Élevée	La variation d'IC95 % est inférieure à 10 % pour la valeur ayant un IC95 %.	
			Spécificité (témoins sains)	Élevée	La variation d'IC95 % est inférieure à 10 % pour la valeur ayant un IC95 %.	
			<i>(témoins sains et autres conditions)</i>	s.o.	Aucune valeur d'IC95 % disponible.	
			Généralisabilité	Modérée	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : faible Le devis d'étude sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	

Énoncé de la preuve scientifique : La sérologie à deux volets (ELISA [lysats de cellules entières] et immunobuvardage) réalisée à l'aide de tests commerciaux nord-américains a une sensibilité de 96 % à 100 % chez les individus atteints d'arthrite de Lyme contractée en Amérique du Nord, une spécificité de 97 % à 100 % chez les individus sains et une spécificité de 97 % à 100 % chez les individus sains ou atteints d'une autre condition (6 études, N = 242 (sensibilité), N = 2 451 (spécificité [sains]) et N = 3 104 (spécificité [sains et autres conditions])).

Tableau R-11 Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières et un immunobuvardage dans le contexte de l'arthrite de Lyme (échantillon sanguin) (Europe)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants soupçonnés d'avoir l'arthrite de Lyme?						
Population : Adultes et enfants européens dont l'anamnèse suggère un diagnostic d'arthrite de Lyme						
Analyse de laboratoire : Sérologie à deux volets – ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières et Immunobuvardage (tests commerciaux nord-américains)						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau I-39)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Branda, 2013 Sensibilité N = 15 Spécificité (témoins sains) N = 100	Sensibilité (IC95 %) 60 % Spécificité (IC95 %) (témoins sains) 100 %	Qualité méthodologique	Très faible	Quantité d'études : 1 étude (N = 15 (sensibilité) et 100 (spécificité [sains])). Plan d'étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : très élevée	Sensibilité Insuffisant Spécificité Insuffisant
			Cohérence	s.o.	Une seule étude.	
			Précision	s.o.	Aucune valeur d'IC95 % disponible.	
			Généralisabilité	Modérée	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : faible Le devis d'étude sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : La sérologie à deux volets (ELISA [lysat de cellules entières] et immunobuvardage) réalisée à l'aide de test commerciaux nord-américains a une sensibilité de 60 % chez les individus atteints d'arthrite de Lyme contractée en Europe et une spécificité de 100 % chez les individus sains (1 étude, N = 15 (sensibilité) et N = 100 (spécificité [sains])).						

3. Sérologie à deux volets – ELISA VlsE et immunobuvardage – tests commerciaux nord-américains

Tableau R-12 Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique de VlsE et un immunobuvardage (IgM 30 premiers jours et/ou IgG) dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d'avoir la maladie de Lyme ayant un érythème migrant?						
Population : Adultes et enfants nord-américains ayant un érythème migrant						
Analyse de laboratoire : Sérologie à deux volets – ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique de VlsE et Immunobuvardage (tests commerciaux nord-américains)						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau I-40)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Wormser, 2013 Wormser, 2014 Molins, 2016 Branda, 2017 Lahey, 2015 Sensibilité N = 627 Spécificité (témoins sains) N = 3454 (<i>témoins sains et autres conditions</i>) N = 4034	Sensibilité (IC95 %) 27 % (20 – 36) 38 % (32 – 43) 57 % 40 % 45 % 36 % (25 – 50) 40 % Spécificité (IC95 %) (<i>témoins sains</i>) 100 % (99 – 100) 99 % 99 % 100 % 100 % (<i>témoins sains et autres conditions</i>) 100 % 99 % 99 % 100 % (99 – 100)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 5 études (N = 627 (sensibilité), 3 454 (spécificité [sains]) et 4 034 (spécificité [sains et autres conditions])). Plan d'étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : très élevé	Sensibilité Faible Spécificité Faible
			Cohérence			
			Sensibilité	Très élevée	Les résultats sont tous inférieurs à 60 %. Le résultat de 57 % a été obtenu sur la plus petite cohorte (N = 21) qui est aussi celle pour laquelle le moins de renseignements sur les patients sont disponibles.	
			Spécificité (témoins sains)	Très élevée	Les résultats ont une valeur égale ou supérieure à 99 %.	
			(<i>témoins sains et autres conditions</i>)	Très élevée	Les résultats sont tous égales ou supérieurs à 99 %.	
			Précision			
			Sensibilité	Faible	La variation d'IC95 % est inférieure à 20 % pour une étude et de 21 % et 25 % pour les deux autres études pour les trois valeurs ayant un IC95 %.	
			Spécificité (témoins sains)	Élevée	La variation d'IC95 % est inférieure à 10 % pour la valeur ayant un IC95 %.	
			(<i>témoins sains et autres conditions</i>)	Élevée	La variation d'IC95 % est inférieure à 10 % pour la valeur ayant un IC95 %.	

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d'avoir la maladie de Lyme ayant un érythème migrant?						
Population : Adultes et enfants nord-américains ayant un érythème migrant						
Analyse de laboratoire : Sérologie à deux volets – ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique de VlsE et Immunobuvardage (tests commerciaux nord-américains)						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau I-40)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
			Généralisabilité	Faible	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : modéré Le devis d'étude cas-témoins sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : La sérologie à deux volets (ELISA [peptide synthétique de VlsE] et immunobuvardage) réalisée à l'aide de tests commerciaux nord-américains a une sensibilité de 27 % à 57 % chez individus ayant un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord, une spécificité de 99 % à 100 % chez les individus sains et une spécificité de 99 % à 100 % chez les individus sains ou ayant d'autres conditions combinées (5 études (N = 627 (sensibilité), N = 3 454 (spécificité [sains]) et N = 4 034 (spécificité [sains et autres conditions])). Lorsque le résultat de 57 % est exclu parce qu'il a été obtenu sur un petit nombre de participants, la sensibilité varie de 27 % à 40 % (4 études, N = 606).						

Tableau R-13 Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique de VlsE et un immunobuvardage (IgM 30 premiers jours et/ou IgG) dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Europe)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d'avoir la maladie de Lyme ayant un érythème migrant?						
Population : Adultes et enfants européens ayant un érythème migrant Analyse de laboratoire : Sérologie à deux volets – ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique de VisE et Immunobuvardage (tests commerciaux nord-américains) Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau I-41)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Branda, 2013 Wormser, 2014 Sensibilité N = 40 Spécificité (témoins sains) N = 100	Sensibilité (IC95 %) 20 % 10 % Spécificité (IC95 %) (témoins sains) 100 %	Qualité méthodologique	Très faible	Quantité d'études : 2 études (N = 40 (sensibilité) et 100 (spécificité [sains])). Plan d'étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : très élevé	Sensibilité Insuffisant Spécificité Insuffisant
			Cohérence Sensibilité	Élevée	Les résultats ont un écart de 10 % et sont inférieurs à 25 %. La différence est possiblement due au petit nombre d'individus inclus.	
			Spécificité (témoins sains)	s.o.	Une seule étude.	
			Précision	s.o.	Aucune valeur d'IC95 % disponible.	
			Généralisabilité	Faible	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : une étude de risque faible et une étude de risque élevé. Le devis d'étude cas-témoins sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : La sérologie à deux volets (ELISA [peptide synthétique de VisE] et immunobuvardage) réalisée à l'aide de tests commerciaux nord-américains a une sensibilité de 10 % et 20 % chez les individus ayant un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme contractée en Europe et une spécificité de 100 % chez les individus sains (2 études, N = 40 (sensibilité) et N = 100 (spécificité [sains])).						

Tableau R-14 Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique de VlsE et un immunobuvardage (IgM 30 premiers jours et/ou IgG) dans le contexte de symptômes systémiques attribuables à la maladie de Lyme (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants ayant des symptômes systémiques et la maladie de Lyme sans implication du système nerveux (stade disséminé précoce)?						
Population : Adultes et enfants nord-américains dont l'anamnèse suggère des symptômes systémiques et la maladie de Lyme sans implication du système nerveux (stade disséminé précoce)						
Analyse de laboratoire : Sérologie à deux volets – ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique de VlsE et Immunobuvardage (tests commerciaux nord-américains)						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non) / exclusion de neuroborréliose						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau I-42)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Eckman, 2008 Sensibilité N = 60 Spécificité (témoins ayant d'autres conditions) N = 34	Sensibilité (IC95 %) 43 % 29 % Spécificité (IC95 %) (témoins ayant d'autres conditions) 100 %	Qualité méthodologique	Très faible	Quantité d'études : 1 étude (N = 60 (sensibilité) et 34 (spécificité [autres conditions])). Plan d'étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : très élevé	Sensibilité Insuffisant Spécificité Insuffisant
			Cohérence Sensibilité	Modérée	Les résultats sont différents mais vont dans le même sens. La différence est possiblement due aux caractéristiques des patients (troubles cognitifs non neuroinflammatoires comparativement à céphalées non neuroinflammatoire).	
			Spécificité (témoins ayant d'autres conditions)	Très Élevée	Les résultats sont identiques.	
			Précision	s.o.	Aucune donnée	
			Généralisabilité	Modérée	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : faible Le devis d'étude sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : La sérologie à deux volets (ELISA [peptide synthétique de VlsE] et immunobuvardage) réalisée à l'aide de test commerciaux nord-américains a une sensibilité de 29 % et 43 % chez les individus qui ont des symptômes systémiques non neuro-inflammatoires attribuables à la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord et une spécificité de 100 % chez les individus ayant d'autres conditions (1 étude, N = 60 (sensibilité) et N = 34 (spécificité [autres conditions])).						

Tableau R-15 Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique de VlsE et un immunobuvardage (IgM 30 premiers jours et/ou IgG) dans le contexte de la neuroborréliose (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d'avoir la neuroborréliose?						
Population : Adultes et enfants nord-américains chez qui la neuroborréliose est suspectée						
Analyse de laboratoire : Sérologie à deux volets – ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique de VlsE et Immunobuvardage (tests commerciaux nord-américains)						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau I-43)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Molins, 2016 Wormser, 2013 Eckman, 2018 Sensibilité N = 59 Spécificité (témoins sains) N = 2248 <i>(témoins sains et d'autres conditions)</i> N = 2801	Sensibilité (IC95 %) <i>(LNB définie)</i> 90 % 90 % 80 % 47 % Spécificité (IC95 %) <i>(témoins sains)</i> 99 % 99 % 100 % <i>(témoins sains et d'autres conditions)</i> 99 % 99 % 100 % 100 %	Qualité méthodologique	Très faible	Quantité d'études : 3 études (N = 59 (sensibilité), 2 248 (spécificité [sains]) et 2 801 (spécificité [sains et autres conditions])). Plan d'étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : très élevé	Sensibilité Insuffisant Spécificité Faible
			Cohérence Sensibilité	Faible	Les résultats varient et ne vont pas tous dans le même sens. Tous les résultats ont été obtenus avec des cohortes de 20 participants et moins. Le résultat de 47 % a été obtenu sur une cohorte de patients qui devaient avoir une pléiocytose pour être inclus alors que ce n'était pas obligatoire pour les autres études.	
			Spécificité (témoins sains)	Très élevée	Les résultats de spécificité sont similaires.	
			<i>(témoins sains et d'autres conditions)</i>	Très élevée	Les résultats de spécificité sont similaires.	
			Précision	s.o.	Aucune valeur d'IC95 % disponible.	
			Généralisabilité	Faible	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : modéré Le devis d'étude cas-témoins sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : La sérologie à deux volets (ELISA [peptide synthétique de VlsE] et immunobuvardage) réalisée à l'aide de tests commerciaux nord-américains a une sensibilité de 47 % à 90 % chez les individus qui ont une neuroborréliose contractée en Amérique du Nord, une spécificité de 99 % à 100 % chez les individus sains et une spécificité de 99 % à 100 % chez les individus sains et ceux atteints d'autres conditions (3 études, N = 59 (sensibilité), N = 2 248 (spécificité [sains]) et N = 2 801 (spécificité [sains et autres conditions])). Lorsque l'étude ayant des critères d'inclusion très strictes est exclue, la sensibilité est de 90 % (2 études, N = 40).						

Tableau R-16 Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique de VlsE et un immunobuvardage (IgM 30 premiers jours et/ou IgG) dans le contexte de la neuroborréliose (échantillon sanguin) (Europe)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d'avoir la neuroborréliose?						
Population : Adultes et enfants européens chez qui la neuroborréliose est suspectée						
Analyse de laboratoire : Sérologie à deux volets – ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique de VlsE et Immunobuvardage (tests commerciaux nord-américains)						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau I-44)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Branda, 2013 Wormser, 2014 Sensibilité N = 25 Spécificité (témoins sains) N = 100	Sensibilité (IC95 %) 40 % 20 % Spécificité (IC95 % (témoins sains)) 100 %	Qualité méthodologique	Très faible	Quantité d'études : 2 études (N = 25 (sensibilité [LNB définie]) et 100 (spécificité [sains])). Plan d'étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : très élevé	Sensibilité Insuffisant Spécificité Insuffisant
			Cohérence Sensibilité	Élevée	Les résultats de sensibilité sont différents, mais ils vont dans le même sens. La différence est possiblement due au petit nombre de participants inclus dans les cohortes (15 et 20).	
			Spécificité (témoins sains)	s.o.	Une seule valeur de spécificité.	
			Précision	s.o.	Aucune valeur d'IC95 % disponible.	
			Généralisabilité	Faible	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : modéré Le devis d'étude cas-témoins sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : La sérologie à deux volets (ELISA [peptide synthétique de VlsE] et immunobuvardage) réalisée à l'aide de tests commerciaux nord-américains a une sensibilité de 20 % et 40 % chez les individus qui ont une neuroborréliose contractée en Europe et une spécificité de 100 % chez les individus sains (2 études, N = 25 (sensibilité) et N = 100 (spécificité [sains])).						

Tableau R-17 Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique et un immunobuvardage dans le contexte du stade disséminé tardif (échantillon sanguin) (Europe)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants soupçonnés d’avoir la maladie de Lyme au stade disséminé tardif?						
Population : Adultes et enfants européens dont l’anamnèse suggère un diagnostic de maladie de Lyme au stade disséminé tardif						
Analyse de laboratoire : Sérologie à deux volets – ELISA dont l’antigène est un peptide synthétique de VlsE et Immunobuvardage (tests commerciaux nord-américains)						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau I-45)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Wormser, 2014 Sensibilité N = 10	Sensibilité (IC95 %) 50 %	Qualité méthodologique	Très faible	Quantité d’études : 1 étude (N = 10 (sensibilité)) Plan d’étude : cas-témoins, pas de résultat pour les témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : très élevé	Sensibilité Insuffisant
			Cohérence	s.o.	Une seule étude.	Spécificité s.o.
			Précision	s.o.	Aucune valeur d'IC95 % disponible.	
			Généralisabilité	Faible	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : élevé. Le devis d’étude sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : La sérologie à deux volets (ELISA [peptide synthétique de VlsE] et immunobuvardage) réalisée à l’aide de test commerciaux nord-américains a une sensibilité de 50 % chez les individus atteints du stade disséminé tardif de la maladie de Lyme contractée en Europe (1 étude, N = 10 (sensibilité)).						

Tableau R-18 Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique et un immunobuvardage dans le contexte de l'arthrite de Lyme (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants soupçonnés d'avoir l'arthrite de Lyme?						
Population : Adultes et enfants nord-américains dont l'anamnèse suggère un diagnostic d'arthrite de Lyme						
Analyse de laboratoire : Sérologie à deux volets – ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique de VlsE et Immunobuvardage (tests commerciaux nord-américains)						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau I-46)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Wormser, 2013 Wormser, 2014 Molins, 2016 Sensibilité N = 184 Spécificité (témoins sains) N = 2248 (<i>témoins sains et autres conditions</i>) N = 2757	Sensibilité (IC95 %) 95 % (89 – 98) 100 % 100 % 100 % Spécificité (IC95 %) (<i>témoins sains</i>) 100 % (99 – 100) 99 % 99 % (<i>témoins sains et autres conditions</i>) 100 % 99 % 99 %	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 3 études (N = 184 (sensibilité), 2 248 (spécificité [sains]) et 2 757 (spécificité [sains et autres conditions])). Plan d'étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : très élevé	Sensibilité Faible Spécificité Faible
			Cohérence Sensibilité	Élevée	Trois des quatre résultats sont identiques. La valeur de 95 % provient d'individus ayant un résultat d'ELISA positif mais pas nécessairement confirmé par immunobuvardage contrairement aux deux autres études.	
			Spécificité (témoins sains) (<i>témoins sains et autres conditions</i>)	Très élevée	Les résultats de spécificité se situent tous entre 99 % et 100 %.	
				Très élevée	Les résultats de spécificité se situent tous entre 99 % et 100 %.	
			Précision Sensibilité Spécificité (témoins sains) (<i>témoins sains et autres conditions</i>)	Élevée	La variation d'IC95 % est inférieure à 10 % pour la valeur ayant un IC95 %.	
				Élevée	La variation d'IC95 % est inférieure à 10 % pour la valeur ayant un IC95 %.	
			(<i>témoins sains et autres conditions</i>)	s.o.	Aucune valeur d'IC95 % disponible.	
			Généralisabilité	Faible	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : modéré Le devis d'étude sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : La sérologie à deux volets (ELISA [peptide synthétique de VlsE] et immunobuvardage) réalisée à l'aide de test commerciaux nord-américains a une sensibilité de 95 % à 100 % chez les individus atteints d'arthrite de Lyme contractée en Amérique du Nord, une spécificité de 99 % à 100 % chez les individus sains et une spécificité de 99 % à 100 % chez les individus sains ou atteints d'une autre condition (3 études, N = 184 (sensibilité), N = 2 248 (spécificité [sains]) et N = 2 757 (spécificité [sains et autres conditions])).						

Tableau R-19 Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique et un immunobuvardage dans le contexte d'arthrite de Lyme (échantillon sanguin) (Europe)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants soupçonnés d’avoir l’arthrite de Lyme?						
Population : Adultes et enfants européens dont l’anamnèse suggère un diagnostic d’arthrite de Lyme						
Analyse de laboratoire : Sérologie à deux volets – ELISA dont l’antigène est un peptide synthétique de VlsE et Immunobuvardage (tests commerciaux nord-américains)						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau I-47)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Branda, 2013 Sensibilité N = 15 Spécificité (témoins sains) N = 100	Sensibilité (IC95 %) 67 % Spécificité (IC95 %) (témoins sains) 100 %	Qualité méthodologique	Très faible	Quantité d’études : 1 étude (N = 15 (sensibilité) et 100 (spécificité [sains])). Plan d’étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : très élevé	Sensibilité Insuffisant Spécificité Insuffisant
			Cohérence	s.o.	Une seule étude.	
			Précision	s.o.	Aucune valeur d’IC95 % disponible.	
			Généralisabilité	Modérée	Risque de problème d’applicabilité selon la grille QUADAS-2 : faible Le devis d’étude sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : La sérologie à deux volets (ELISA [peptide synthétique de VlsE] et immunobuvardage) réalisée à l’aide de test commerciaux nord-américains a une sensibilité de 67 % chez les individus atteints d’arthrite de Lyme contractée en Europe et une spécificité de 100 % chez les individus sains (1 étude, N = 15 (sensibilité) et N = 100 (spécificité [sains])).						

4. Sérologie à deux volets – CLIA et immunobuvardage – tests commerciaux nord-américains

Tableau R-20 Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un CLIA dont l'antigène est une protéine recombinante et un immunobuvardage dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d'avoir la maladie de Lyme ayant un érythème migrant?						
Population : Adultes et enfants nord-américains ayant un érythème migrant Analyse de laboratoire : Sérologie à deux volets – CLIA dont l'antigène est la protéine VisE entière et Immunobuvardage (tests commerciaux nord-américains) Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau I-48)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Branda, 2017 Sensibilité N = 55 Spécificité (témoins sains) N = 1180 (<i>témoins sains et autres conditions</i>) N = 1277	Sensibilité (IC95 %) 35 % (23 – 48) Spécificité (IC95 %) (<i>témoins sains</i>) 100 % (<i>témoins sains et autres conditions</i>) 100 % (100 – 100)	Qualité méthodologique	Très faible	Quantité d'études : 1 étude (N = 55 (sensibilité), 1 180 (spécificité [sains]) et 1 277 (spécificité [sains et autres conditions])). Plan d'étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : très élevé	Sensibilité Insuffisant Spécificité Faible
			Cohérence	s.o.	Une seule étude.	
			Précision Sensibilité	Faible	La variation d'IC95 % est inférieure à 40 % pour la valeur ayant un IC95 %.	
			Spécificité (témoins sains) 100 %	s.o.	Aucune valeur d'IC95 % disponible.	
			(<i>témoins sains et autres conditions</i>)	Élevée	La variation d'IC95 % est inférieure à 10 % pour la valeur ayant un IC95 %.	
			Généralisabilité	Faible	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : élevé Le devis d'étude sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : La sérologie à deux volets (CLIA [protéine VisE entière] et immunobuvardage) réalisée à l'aide de tests commerciaux nord-américains a une sensibilité de 35 % chez les individus ayant un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord, une spécificité de 100 % chez les individus sains et une spécificité de 100 % chez les individus sains ou ayant d'autres conditions combinés (1 étude, N = 55 (sensibilité), N = 1 180 (spécificité [sains]) et N = 1 277 (spécificité [sains et autres conditions])).						

5. Sérologie à deux volets – ELISA LCE et ELISA VlsE – tests commerciaux nord-américains

Tableau R-21 Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant deux ELISA, un dont l'antigène est un lysat de cellules entières et l'autre dont l'antigène est un peptide synthétique dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d'avoir la maladie de Lyme ayant un érythème migrant?						
Population : Adultes et enfants nord-américains ayant un érythème migrant						
Analyse de laboratoire : Sérologie à deux volets – ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières et ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique de VlsE (tests commerciaux nord-américains)						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Études et nombre de participants	Résultats (tableau I-49)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Branda, 2011 Molins, 2016 Branda, 2017 Sensibilité N = 158 Spécificité (témoins sains) N = 2629 (<i>témoins sains et autres conditions</i>) N = 2924	Sensibilité (IC95 %) 37 % 50 % 38 % (26 – 51) Spécificité (IC95 %) (<i>témoins sains</i>) 99 % 100 % 99 % (<i>témoins sains et autres conditions</i>) 99 % 98 % 100 % (99 – 100)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 3 études (N = 158 (sensibilité), 2 629 (spécificité [sains]) et 2 924 (spécificité [sains et autres conditions])). Plan d'étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : très élevé	Sensibilité Faible Spécificité Faible
			Cohérence Sensibilité	Élevée	Les résultats varient de 13 % mais sont tous inférieurs à 50 %.	
			Spécificité (<i>témoins sains</i>)	Très élevée	Les résultats ont une valeur égale ou supérieure à 99 %.	
			(<i>témoins sains et autres conditions</i>)	Élevée	Les résultats sont similaires. Le résultat de 98 % s'explique possiblement par une proportion différente de patients ayant des conditions connues pour provoquer des réactions croisées.	
			Précision Sensibilité	Faible	La variation d'IC95 % est entre 20 % et 40 % pour la valeur ayant un IC95 %.	
			Spécificité (<i>témoins sains</i>)	s.o.	Aucune valeur d'IC95 % disponible.	
			(<i>témoins sains et autres conditions</i>)	Élevée	La variation d'IC95 % est inférieure à 10 % pour la valeur ayant un IC95 %.	
			Généralisabilité	Faible	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : modéré Le devis d'étude sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	

Énoncé de la preuve scientifique : La sérologie à deux volets (ELISA [lysate de cellules entières] et ELISA [peptide synthétique de VlsE]) réalisée à l'aide de tests commerciaux nord-américains a une sensibilité de 37 % à 50 % chez les individus ayant un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord, une spécificité de 99 % à 100 % chez les individus sains et une spécificité de 98 % à 100 % chez les individus sains ou ayant d'autres conditions (3 études, N = 158 (sensibilité), N = 2 629 (spécificité [sains]) et N = 2 924 (spécificité [sains et autres conditions])).

Tableau R-22 Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant deux ELISA, un dont l'antigène est un lysat de cellules entières et l'autre dont l'antigène est un peptide synthétique dans le contexte d'un érythème migrant (échantillon sanguin) (Europe)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d'avoir la maladie de Lyme ayant un érythème migrant?						
Population : Adultes et enfants européens ayant un érythème migrant						
Analyse de laboratoire : Sérologie à deux volets – ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières et ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique de VlsE (tests commerciaux nord-américains)						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau I-50)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Branda, 2013 Sensibilité N = 20 Spécificité (témoins sains) N = 100	Sensibilité (IC95 %) 65 % Spécificité (IC95 %) (témoins sains) 100 %	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 1 étude (N = 20 (sensibilité) et 100 (spécificité [sains])). Plan d'étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : très élevé	Sensibilité Insuffisant Spécificité Insuffisant
			Cohérence	s.o.	Une seule étude.	
			Précision	s.o.	Aucune valeur d'IC95 % disponible.	
			Généralisabilité	Faible	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : faible Le devis d'étude sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : La sérologie à deux volets (ELISA [lysat de cellules entières] et ELISA [peptide synthétique de VlsE]) réalisée à l'aide de tests commerciaux nord-américains a une sensibilité de 65 % chez les individus ayant un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme contractée en Europe et une spécificité de 100 % chez les individus sains (1 étude, N = 20 (sensibilité) et N = 100 (spécificité [sains])).						

Tableau R-23 Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant deux ELISA, un dont l'antigène est un lysat de cellules entières et l'autre dont l'antigène est un peptide synthétique dans le contexte du stade disséminé précoce (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d'avoir la maladie de Lyme ayant la maladie de Lyme au stade disséminé précoce?						
Population : Adultes et enfants nord-américains ayant la maladie de Lyme au stade disséminé précoce						
Analyse de laboratoire : Sérologie à deux volets – ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières et ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique de VlsE (tests commerciaux nord-américains)						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Études et nombre de participants	Résultats (tableau I-51)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Diagnostic de la maladie de Lyme	Branda, 2011 Sensibilité N = 10 Spécificité (témoins sains) N = 1 246 (témoins sains et autres conditions) N = 1 300	Sensibilité (IC95 %) 100 % Spécificité (IC95 %) (témoins sains) 99 % (témoins sains et autres conditions) 99 %	Qualité méthodologique	Très faible	Quantité d'études : 1 étude (N = 10 (sensibilité), 1 246 (spécificité [sains]) et 1 300 (spécificité [sains et autres conditions])). Plan d'étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : faible	Sensibilité Insuffisant Spécificité Faible
			Cohérence	s.o.	Une seule étude.	
			Précision	s.o.	Aucune valeur d'IC95 %.	
			Généralisabilité	Faible	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : modéré Le devis d'étude sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : La sérologie à deux volets (ELISA [lysat de cellules entières] et ELISA [peptide synthétique de VlsE]) réalisée à l'aide de tests commerciaux nord-américains a une sensibilité de 100 % chez les individus atteint au stade disséminé précoce de la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord, une spécificité de 99 % chez les individus sains et une spécificité de 99 % chez les individus sains ou ayant d'autres conditions (1 étude, N = 10 (sensibilité), N = 1 246 (spécificité [sains]) et N = 1 300 (spécificité [sains et autres conditions])).						

Tableau R-24 Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant deux ELISA, un dont l'antigène est un lysat de cellules entières et l'autre dont l'antigène est un peptide synthétique dans le contexte de la neuroborréliose (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d'avoir la neuroborréliose?						
Population : Adultes et enfants nord-américains chez qui la neuroborréliose est suspectée						
Analyse de laboratoire : Sérologie à deux volets – ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières et ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique de VlsE (tests commerciaux nord-américains)						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau I-52)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Molins, 2016 Sensibilité N = 10 Spécificité (témoins sains) N = 203 (témoins sains et d'autres conditions) N = 347	Sensibilité (IC95 %) 90 % Spécificité (IC95 %) (témoins sains) 98 % (témoins sains et d'autres conditions) 100 %	Qualité méthodologique	Très faible	Quantité d'études : 1 étude (N = 10 (sensibilité), 203 (spécificité [sains]) et 347 (spécificité [sains et autres conditions])). Plan d'étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : élevé	Sensibilité Insuffisant Spécificité Insuffisant
			Cohérence	s.o.	Une seule étude	
			Précision	s.o.	Aucune valeur d'IC95 % disponible.	
			Généralisabilité	Modérée	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : faible Le devis d'étude cas-témoins sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : La sérologie à deux volets combinant deux ELISA (ELISA [lysat de cellules entières] et ELISA [peptide synthétique de VlsE]) réalisée à l'aide de tests commerciaux nord-américains a une sensibilité de 90 % chez les individus qui ont une neuroborréliose contractée en Amérique du Nord, une spécificité de 98 % chez les individus sains et une spécificité de 100 % chez les individus sains et ceux atteints d'autres conditions (1 étude (N = 10 (sensibilité), N = 203 (spécificité [sains]) et N = 347 (spécificité [sains et autres conditions])).						

Tableau R-25 Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant deux ELISA, un dont l'antigène est un lysat de cellules entières et l'autre dont l'antigène est un peptide synthétique dans le contexte de la neuroborréliose (échantillon sanguin) (Europe)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d'avoir la neuroborréliose?						
Population : Adultes et enfants européens chez qui la neuroborréliose est suspectée						
Analyse de laboratoire : Sérologie à deux volets – ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières et ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique de VlsE (tests commerciaux nord-américains)						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau I-53)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Branda, 2013 Sensibilité N = 15 Spécificité (témoins sains) N = 100	Sensibilité (IC95 %) 87 % Spécificité (IC95 %) (témoins sains) 100 %	Qualité méthodologique	Très faible	Quantité d'études : 1 étude (N = 15 (sensibilité) et 100 (spécificité [sains])). Plan d'étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : très élevé	Sensibilité Insuffisant
			Cohérence	s.o.	Une seule étude	Spécificité Insuffisant
			Précision	s.o.	Aucune valeur d'IC95 % disponible.	
			Généralisabilité	Modérée	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : faible Le devis d'étude cas-témoins sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : La sérologie à deux volets combinant deux ELISA (ELISA [lysat de cellules entières] et ELISA [peptide synthétique de VlsE]) réalisée à l'aide de tests commerciaux nord-américains a une sensibilité de 87 % (LNB définie) chez les individus qui ont une neuroborréliose contractée en Europe et une spécificité de 100 % chez les individus sains (1 étude, N = 15 (sensibilité) et N = 100 (spécificité [sains])).						

Tableau R-26 Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant deux ELISA, un dont l'antigène est un lysat de cellules entières et l'autre dont l'antigène est un peptide synthétique dans le contexte du stade disséminé tardif (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants soupçonnés d'avoir la maladie de Lyme au stade disséminé tardif?						
Population : Adultes et enfants nord-américains dont l'anamnèse suggère un diagnostic de maladie de Lyme au stade disséminé tardif						
Analyse de laboratoire : Sérologie à deux volets – ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières et ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique de VlsE (tests commerciaux nord-américains)						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau I-54)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Branda, 2011 Sensibilité N = 18 Spécificité (témoins sains) N = 1 246 (témoins sains et autres conditions) N = 1 300	Sensibilité (IC95 %) 100 % Spécificité (IC95 %) (témoins sains) 99 % (témoins sains et autres conditions) 99 %	Qualité méthodologique	Très faible	Quantité d'études : 1 étude (N = 18 (sensibilité), 1 246 (spécificité [sains]) et 1 300 (spécificité [sains et autres conditions])). Plan d'étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : très élevé	Sensibilité Insuffisant Spécificité Faible
			Cohérence	s.o.	Une seule étude.	
			Précision	s.o.	Aucune valeur d'IC95 % disponible.	
			Généralisabilité	Modérée	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : faible Le devis d'étude sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : La sérologie à deux volets (ELISA [lysat de cellules entières] et ELISA [peptide synthétique de VlsE]) réalisée à l'aide de test commerciaux nord-américains a une sensibilité de 100 % chez les individus atteints du stade disséminé tardif de la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord, une spécificité de 99 % chez les individus sains et une spécificité de 99 % chez les individus sains ou atteints d'une autre condition (1 étude, N = 18 (sensibilité), N = 1 246 (spécificité [sains]) et N = 1 300 (spécificité [sains et autres conditions])).						

Tableau R-27 Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant deux ELISA, un dont l'antigène est un lysat de cellules entières et l'autre dont l'antigène est un peptide synthétique dans le contexte de l'arthrite de Lyme (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants soupçonnés d'avoir l'arthrite de Lyme?						
Population : Adultes et enfants nord-américains dont l'anamnèse suggère un diagnostic d'arthrite de Lyme						
Analyse de laboratoire : Sérologie à deux volets – ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières et ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique de VlsE (tests commerciaux nord-américains)						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau I-55)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Molins, 2016 Sensibilité N = 29 Spécificité (témoins sains) N = 203 <i>(témoins sains et autres conditions)</i> N = 347	Sensibilité (IC95 %) 100 % Spécificité (IC95 %) <i>(témoins sains)</i> 100 % <i>(témoins sains et autres conditions)</i> 98 %	Qualité méthodologique	Très faible	Quantité d'études : 1 étude (N = 29 (sensibilité), 203 (spécificité [sains]) et 347 (spécificité [sains et autres conditions])). Plan d'étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : élevé	Sensibilité Insuffisant Spécificité Insuffisant
			Cohérence	s.o.	Aucune étude	
			Précision	s.o.	Aucune valeur d'IC95 % disponible.	
			Généralisabilité	Modérée	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : faible Le devis d'étude sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : La sérologie à deux volets (ELISA [lysat de cellules entières] et ELISA [peptide synthétique de VlsE]) réalisée à l'aide de test commerciaux nord-américains a une sensibilité de 100 % chez les individus atteints d'arthrite de Lyme contractée en Amérique du Nord, une spécificité de 100 % chez les individus sains et une spécificité de 98 % chez les individus sains ou atteints d'une autre condition (1 étude, N = 29 (sensibilité), N = 203 (spécificité [sains]) et N = 347 (spécificité [sains et autres conditions])).						

Tableau R-28 Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant deux ELISA, un dont l'antigène est un lysat de cellules entières et l'autre dont l'antigène est un peptide synthétique dans le contexte de l'arthrite de Lyme (échantillon sanguin) (Europe)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants soupçonnés d'avoir l'arthrite de Lyme?						
Population : Adultes et enfants européens dont l'anamnèse suggère un diagnostic d'arthrite de Lyme						
Analyse de laboratoire : Sérologie à deux volets – ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières et ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique de VlsE (tests commerciaux nord-américains)						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau I-56)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Branda, 2013 Sensibilité N = 15 Spécificité (témoins sains) N = 100	Sensibilité (IC95 %) 93 % Spécificité (IC95 %) (témoins sains) 100 %	Qualité méthodologique	Très faible	Quantité d'études : 1 étude (N = 15 (sensibilité) et 100 (spécificité [sains])). Plan d'étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : très élevé	Sensibilité Insuffisant Spécificité Insuffisant
			Cohérence	s.o.	Une seule étude.	
			Précision	s.o.	Aucune valeur d'IC95 % disponible.	
			Généralisabilité	Faible	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : faible Le devis d'étude sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : La sérologie à deux volets (ELISA [lysat de cellules entières] et ELISA [peptide synthétique de VlsE]) réalisée à l'aide de test commerciaux nord-américains a une sensibilité de 93 % chez les individus atteints d'arthrite de Lyme contractée en Europe et une spécificité de 100 % chez les individus sains (1 étude, N = 15 (sensibilité) et N = 100 (spécificité [sains])).						

6. Sérologie à deux volets – CLIA et ELISA VlsE – tests commerciaux nord-américains

Tableau R-29 Valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant un CLIA dont l'antigène est une protéine recombinante et un ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique dans le contexte de l'érythème migrant (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d'avoir la maladie de Lyme ayant un érythème migrant?						
Population : Adultes et enfants nord-américains ayant un érythème migrant Analyse de laboratoire : Sérologie à deux volets – CLIA dont l'antigène est la protéine VlsE entière et ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique de VlsE (tests commerciaux nord-américains) Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non)						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau I-57)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Branda, 2017 Sensibilité N = 55 Spécificité (témoins sains) N = 1 180 <i>(témoins sains et autres conditions)</i> N = 1 277	Sensibilité (IC95 %) 55 % (42 – 67) Spécificité (IC95 %) <i>(témoins sains)</i> 99 % <i>(témoins sains et autres conditions)</i> 99 % (99 – 100)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 1 étude (N = 55 (sensibilité), 1 180 (spécificité [sains]) et 1 277 (spécificité [sains et autres conditions])). Plan d'étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : très élevé	Sensibilité Insuffisant Spécificité Faible
			Cohérence	s.o.	Une seule étude.	
			Précision			
			Sensibilité	Faible	La variation d'IC95 % est entre 20 % et 40 % pour la valeur ayant un IC95 %.	
			Spécificité <i>(témoins sains)</i>	s.o.	Aucune valeur d'IC95 % disponible.	
			<i>(témoins sains et autres conditions)</i>	Élevée	La variation d'IC95 % est inférieure à 10 % pour la valeur ayant un IC95 %.	
			Généralisabilité	Faible	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : élevé Le devis d'étude sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : La sérologie à deux volets (CLIA [protéine VlsE entière] et ELISA [peptide synthétique de VlsE]) réalisée à l'aide de tests commerciaux nord-américains a une sensibilité de 55 % chez les individus ayant un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord, une spécificité de 99 % chez les individus sains et une spécificité de 99 % chez les individus sains et ayant d'autres conditions combinés (1 étude, N = 55 (sensibilité), N = 1 180 (spécificité [sains]) et N = 1 277 (spécificité [sains et autres conditions])).						

ANNEXE S

Énoncés de preuve scientifique relatifs à la valeur diagnostique de l'indice d'anticorps

Énoncés de preuve scientifique sur la valeur diagnostique de l'indice d'anticorps dans le contexte de la maladie de Lyme. Le tableau cité dans la colonne intitulée « Résultats » est celui contenant l'extraction des données qui est présenté à l'annexe J.

1. Indice d'anticorps – tests commerciaux nord-américains

Tableau S-1 Valeur diagnostique de l'indice d'anticorps dans le contexte des symptômes systémiques attribuables à la maladie de Lyme (liquide céphalorachidien et sang) (Amérique du Nord)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants ayant des symptômes systémiques et la maladie de Lyme sans implication du système nerveux (stade disséminé précoce)?						
Population : Adultes et enfants nord-américains dont l'anamnèse suggère des symptômes systémiques et la maladie de Lyme sans implication du système nerveux (stade disséminé précoce)						
Analyse de laboratoire : Indice d'anticorps (tests commerciaux nord-américains)						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non) / exclusion de neuroborréliose						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau J-1)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Eckman, 2008 Sensibilité N = 60 Spécificité (témoins ayant d'autres conditions) N = 34	Sensibilité (IC95 %) 33 % 0 % Spécificité (IC95 %) (témoins ayant d'autres conditions) 94 %	Qualité méthodologique	Très faible	Quantité d'études : 1 étude (N = 60 (sensibilité) et 34 (spécificité [autres conditions])). Plan d'étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : élevé	Sensibilité Insuffisant Spécificité Insuffisant
			Cohérence Sensibilité	Modérée	Les résultats sont différents mais vont dans le même sens. La différence est possiblement due aux caractéristiques des patients (troubles cognitifs non neuroinflammatoires comparativement à céphalées non neuroinflammatoires).	
			Spécificité (témoins ayant d'autres conditions)	s.o.	Un seul résultat.	
			Précision	s.o.	Aucune donnée	
			Généralisabilité	Modérée	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : faible Le devis d'étude sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : L'indice d'anticorps a une sensibilité de 0 % et 30 % chez les individus qui ont des symptômes systémiques non neuro-inflammatoires attribuables à la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord et une spécificité de 94 % chez les individus ayant d'autres conditions (1 étude, N = 60 (sensibilité) et N = 34 (spécificité [autres conditions])).						

Tableau S-2 Valeur diagnostique de l'indice d'anticorps dans le contexte de la neuroborréliose (liquide céphalorachidien et sang) (Amérique du Nord)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d’avoir la neuroborréliose?						
Population : Adultes et enfants nord-américains chez qui la neuroborréliose est suspectée						
Analyse de laboratoire : Indice d’anticorps d’un liquide céphalorachidien						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique avec pléiocytose et présence ou non d’anticorps anti-Borrélia dans le liquide céphalorachidien						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau J-2)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Eckman, 2018 Sensibilité N = 19 Spécificité (témoins ayant d’autres conditions) N = 44	Sensibilité (IC95 %) 42 % Spécificité (IC95 %) (témoins ayant d’autres conditions) 93 %	Qualité méthodologique	Très faible	Quantité d’études : 1 étude (N = 19 (sensibilité) et 44 (spécificité [autres conditions])). Plan d’étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : élevé	Sensibilité Insuffisant Spécificité Insuffisant
			Cohérence	s.o.	Une seule étude.	
			Précision	s.o.	Aucune valeur d'IC95 % disponible.	
			Généralisabilité	Modéré	Risque de problème d’applicabilité selon la grille QUADAS-2 : faible Le devis d’étude sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : L’indice d’anticorps d’un liquide céphalorachidien a une sensibilité de 42 % chez les individus qui ont une neuroborréliose contractée en Amérique du Nord (LNB définie ou probable) et une spécificité de 93 % chez les individus atteints d’autres conditions (1 étude, N = 19 (sensibilité) et N = 44 (spécificité [autres conditions])).						

ANNEXE T

Énoncés de preuve scientifique relatifs à la valeur diagnostique du dosage de CXCL13

Énoncés de preuve scientifique sur la valeur diagnostique du dosage de CXCL13 dans le contexte de la maladie de Lyme. Le tableau cité dans la colonne intitulée « Résultats » est celui contenant l'extraction des données qui est présenté à l'annexe K.

Tableau T-1 Valeur diagnostique du dosage de CXCL13 dans le contexte de la neuroborréliose (liquide céphalorachidien) (Europe)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d'avoir la neuroborréliose?						
Population : Adultes et enfants européens chez qui la neuroborréliose est suspectée						
Analyse de laboratoire : Dosage de CXCL13 dans le liquide céphalorachidien						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Yang, 2017 Sensibilité N = 343 Spécificité (témoins sains et autres conditions) N = 956	Sensibilité (IC95 %) 97 % (95 % à 99 %) Spécificité (IC95 %) (témoins sains et d'autres conditions) 96 % (94 % à 97 %)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 1 méta-analyse incluant 7 études, (N = 343 (sensibilité) et 956 (spécificité [sains et autres conditions])). Plan des études incluses : cas-témoins Risque de biais des études incluses selon la grille QUADAS-2 : modéré	Sensibilité Faible Spécificité Faible
			Cohérence	s.o.	Un seul résultat par paramètre.	
			Précision Sensibilité	Élevée	L'écart de l'IC95 % est de 4 %.	
			Spécificité (témoins sains et d'autres conditions)	Élevée	L'écart de l'IC95 % est de 3 %.	
			Généralisabilité	Faible	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : faible Le devis des études incluses sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques. Aucune valeur de seuil de positivité présentée.	
Énoncé de la preuve scientifique : La concentration de CXCL13 dans le liquide céphalorachidien a une sensibilité de 97 % (IC95 % : 95 % à 99 %) chez les individus qui ont une neuroborréliose contractée en Europe et une spécificité de 96 % (IC95 % : 94 % à 97 %) chez les individus sains et ceux atteints d'autres conditions (1 méta-analyse incluant 7 études, N = 343 (sensibilité) et N = 956 (spécificité [sains et autres conditions])).						

Tableau T-2 Valeur diagnostique du dosage de CXCL13 dans le contexte des symptômes systémiques attribuables à la maladie de Lyme (liquide céphalorachidien) (Amérique du Nord)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants ayant des symptômes systémiques et la maladie de Lyme sans implication du système nerveux (stade disséminé précoce)?						
Population : Adultes et enfants nord-américains dont l'anamnèse suggère des symptômes systémiques et la maladie de Lyme sans implication du système nerveux (stade disséminé précoce)						
Analyse de laboratoire : Dosage de CXCL13 dans le liquide céphalorachidien						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique (critères des CDC ou non) / exclusion de neuroborréliose						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau K-1)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Eckman, 2008 Sensibilité N = 60 Spécificité (témoins ayant d'autres conditions) N = 34	Sensibilité (IC95 %) 2 % 0 % Spécificité (IC95 %) (témoins ayant d'autres conditions) 100 %	Qualité méthodologique	Très faible	Quantité d'études : 1 étude (N = 60 (sensibilité) et 34 (spécificité [autres conditions])). Plan d'étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : élevé	Sensibilité Insuffisant Spécificité Insuffisant
			Cohérence Sensibilité	Très élevée	Les résultats sont similaires.	
			Spécificité (témoins ayant d'autres conditions)	s.o.	Un seul résultat.	
			Précision	s.o.	Aucune donnée	
			Généralisabilité	Modérée	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : faible Le devis d'étude sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : Le dosage de CXCL13 a une sensibilité de 0 % et 2 % chez les individus qui ont des symptômes systémiques non neuro-inflammatoires attribuables à la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord et une spécificité de 100 % chez les individus ayant d'autres conditions (1 étude, N = 60 (sensibilité) et N = 34 (spécificité [autres conditions])).						

Tableau T-3 Valeur diagnostique du dosage de CXCL13 dans le contexte de la neuroborréliose (liquide céphalorachidien) (Amérique du Nord)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d'avoir la neuroborréliose?						
Population : Adultes et enfants nord-américains chez qui la neuroborréliose est suspectée						
Analyse de laboratoire : Dosage de CXCL13 dans le liquide céphalorachidien						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique avec pléiocytose et présence ou non d'anticorps anti-Borrélia dans le liquide céphalorachidien						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau K-2)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Eckman, 2018 Sensibilité N = 19 Spécificité (témoins ayant d'autres conditions) N = 44	Sensibilité (IC95 %) 42 % Spécificité (IC95 %) (témoins ayant d'autres conditions) 89 %	Qualité méthodologique	Très faible	Quantité d'études : 1 étude (N = 19 (sensibilité) et 44 (spécificité [autres conditions])). Plan d'étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : élevé	Sensibilité Insuffisant Spécificité Insuffisant
			Cohérence	s.o.	Une seule étude.	
			Précision	s.o.	Aucune valeur d'IC95 % disponible.	
			Généralisabilité	Modéré	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : faible Le devis d'étude sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : Le dosage du CXCL13 a une sensibilité de 42 % chez les individus qui ont une neuroborréliose contractée en Amérique du Nord (LNB définie ou probable) et une spécificité de 89 % chez les individus atteints d'autres conditions (1 étude, N = 19 (sensibilité) et N = 44 (spécificité [autres conditions])). Lorsque seuls les cas de LNB définie sont pris en considération, la sensibilité est de 75 % (1 étude, N = 8).						

Tableau T-4 Valeur diagnostique du dosage de CXCL13 dans le contexte de la neuroborréliose (liquide céphalorachidien) (Europe)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d'avoir la neuroborréliose?						
Population : Adultes et enfants européens chez qui la neuroborréliose est suspectée						
Analyse de laboratoire : Dosage de CXCL13 dans le liquide céphalorachidien						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau K-3)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Barstad, 2017 Picha, 2016 Remy, 2017 Henningsson, 2016 Wagner, 2018 Maric, 2018 Gyllemark, 2017 Sensibilité N = 378 Spécificité (témoins autres conditions) N = 1 136	Sensibilité (IC95 %) 97 % (90 % à 100 %) 90 % (81 % à 96 %) 97 % (91 % à 99 %) 100 % 100 % 95 % (75 % à 100 %) 67 % (43 % à 85 %) Spécificité (IC95 %) (témoins autres conditions) 97 % (92 % à 99 %) 72 % (65 % à 79 %) 98 % (90 % à 100 %) 100 % 100 % 97 % (95 % à 98 %) 97 % (89 % à 100 %)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 7 études, (N = 378 (sensibilité) et 1 136 (spécificité [autres conditions])). Plan des études incluses : cas-témoins Risque de biais des études incluses selon la grille QUADAS-2 : élevé	Sensibilité Faible Spécificité Faible
			Cohérence Sensibilité	Élevée	Les résultats sont tous compris entre 90 % et 100 % sauf un. Le résultat de 67 % a été obtenu sur une cohorte de patient dont un patient sur 21 avait une neuroborréliose définie ou possible.	
			Spécificité (témoins autres conditions)	Élevée	Les résultats sont tous compris entre 97 % et 100 % sauf un. Le résultat de 72 % a été obtenu sur une cohorte de patient dont certains étaient suspectés d'avoir la neuroborréliose, mais ne présentaient pas de pléocytose.	
			Précision Sensibilité	Modérée	Un écart d'IC95 % de 8 %, un de 10 %, un de 15 %, un de 25 % et un de 42 %. Ce dernier écart a été obtenu sur une cohorte de patient dont un patient sur 21 avait une neuroborréliose définie ou possible.	
			Spécificité (témoins autres conditions)	Élevée	L'écart de l'IC95 % est inférieur à 10 % pour trois résultats et il est de 11 % et 14 % pour les deux autres. Ce dernier a été obtenu sur une cohorte de patient dont certains étaient suspectés d'avoir la neuroborréliose, mais ne présentaient pas de pléocytose.	
			Généralisabilité	Modérée	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : faible Le devis des études incluses sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : La concentration de CXCL13 dans le liquide céphalorachidien a une sensibilité variant de 67 % à 100 % chez les individus qui ont une neuroborréliose contractée en Europe et une spécificité variant de 72 % à 100 % chez les individus atteints d'une autre condition (7 études, N = 378 (sensibilité) et 1 136 (spécificité [autres conditions])). Toutefois, lorsque le résultat de sensibilité obtenu sur une cohorte de patients dont un seul patient avait une neuroborréliose avec pléocytose [Maric <i>et al.</i> , 2018] et le résultat de spécificité obtenu sur une cohorte de patients dont certains étaient suspectés d'avoir la neuroborréliose mais ne présentaient pas de pléocytose [Picha <i>et al.</i> , 2016] sont retirés, la sensibilité variait de 90 % à 100 % et la spécificité variait de 97 % à 100 % (6 études, N = 357 [sensibilité] et N = 966 [spécificité]).						

ANNEXE U

Énoncés de preuve scientifique relatifs à la valeur diagnostique du test de transformation lymphocytaire

Énoncés de preuve scientifique sur la valeur diagnostique du test de transformation lymphocytaire dans le contexte de la maladie de Lyme. Le tableau cité dans la colonne intitulée « Résultats » est celui contenant l'extraction des données qui est présenté à l'annexe L.

Tableau U-1 Valeur diagnostique des tests de transformation lymphocytaire dans le contexte de la maladie de Lyme indépendamment du stade (échantillon sanguin) (Amérique du Nord)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d'avoir la maladie de Lyme?						
Population : Adultes et enfants nord-américains chez qui la maladie de Lyme est suspectée Analyse de laboratoire : Test de transformation lymphocytaire (échantillon sanguin) Référence diagnostique : Diagnostic clinique ou sérologie						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau L-1)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Jin, 2013 Dressler, 1991 Sensibilité N = 92 Spécificité (témoins sains) N = 160 (témoins ayant d'autres conditions) N = 77	Sensibilité (IC95 %) 84 % 67 % 45 (30 – 60) % Spécificité (témoins sains) 94 % 76 % (témoins ayant d'autres conditions) 95 (87 – 99) %	Qualité méthodologique	Très faible	Quantité d'études : 2 études (N = 92 (sensibilité), 160 (spécificité [sains]) et 77 (spécificité [autres conditions])). Plan d'étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : élevé	Sensibilité Insuffisant Spécificité Insuffisant
			Cohérence Sensibilité	Faible	Les résultats de sensibilité varient dû au fait que les tests et les seuils de positivité sont différents. Le résultat de 45 % a été obtenu avec l'étude datant de 1991.	
			Spécificité (témoins sains)	Faible	Les données de spécificité varient dû au fait que les tests et les seuils de positivité sont différents	
			(témoins ayant d'autres conditions)	s.o.	Une seule étude.	
			Précision Sensibilité	Faible	L'écarte de l'intervalle de confiance est de 30 %.	
			Spécificité (témoins sains)	s.o.	Aucune valeur d'IC95 %.	
			(témoins ayant d'autres conditions)	Modérée	L'écarte de l'intervalle de confiance est de 12 %.	

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d'avoir la maladie de Lyme?						
Population : Adultes et enfants nord-américains chez qui la maladie de Lyme est suspectée						
Analyse de laboratoire : Test de transformation lymphocytaire (échantillon sanguin)						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique ou sérologie						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau L-1)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
			Généralisabilité	Modérée	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : faible Le devis d'étude sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : Le test de transformation lymphocytaire d'un échantillon sanguin a une sensibilité de 45 % à 84 % chez les individus atteints de la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord, une spécificité de 76 % et 94 % chez les individus sains et une spécificité de 95 % chez les individus atteints d'autres conditions (2 études, N = 92 (sensibilité), N = 160 (spécificité [sains]) et N = 77 (spécificité [autres conditions])). Lorsque le résultat de sensibilité provenant de l'étude de 1991 est omis, la sensibilité était de 67 % et 84 % (1 étude, N = 50).						

Tableau U-2 Valeur diagnostique des tests de transformation lymphocytaire dans le contexte de la maladie de Lyme indépendamment du stade (échantillon sanguin) (Europe)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d’avoir la maladie de Lyme?						
Population : Adultes et enfants européens chez qui la maladie de Lyme est suspectée						
Analyse de laboratoire : Test de transformation lymphocytaire (échantillon sanguin)						
Référence diagnostique : Sérologie						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau L-2)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Puri, 2014 (cohorte) N = 54	Sensibilité (IC95 %) (cohorte) 78 % (cas-témoins) 89 % 36 % Spécificité (cohorte) 58 % (témoins sains) 92 % 90 % (témoins sains et d'autres conditions) 99 %	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 3 études (N = 260 (sensibilité), 78 (spécificité [sains]) et 205 (spécificité [sains et autres conditions])). Plan d'étude : étude de cohorte (n = 1), cas-témoins (n = 2) Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : élevé	Sensibilité Insuffisant Spécificité Insuffisant
	Sensibilité N = 251 Spécificité (témoins sains) N = 78 (témoins sains et d'autres conditions) N = 160		Cohérence Sensibilité (cohorte) (cas-témoins)	s.o. Faible	Une seule étude. L'étude de Valentine-Thon inclut possiblement les patients qui ont une antibiothérapie précédant leur participation, contrairement à l'étude de Von Baehr.	
			Spécificité (cohorte) (témoins sains)	s.o. Très élevée	Une seule étude. Les données de spécificité varient légèrement.	
				(témoins sains et d'autres conditions)	s.o.	
			Précision	s.o.	Aucune valeur d'IC95 %.	
			Généralisabilité	Élevée (cohorte) Modérée (cas-témoins)	Risque de problème d'applicabilité selon la grille QUADAS-2 : faible Le devis cas-témoins sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	

Énoncé de la preuve scientifique : Le test de transformation lymphocytaire a une sensibilité de 78 % et une spécificité de 58 % chez individus suspectés d’être atteints de la maladie de Lyme contractée en Europe (1 étude, N = 54). Le test de transformation lymphocytaire a une sensibilité de 36 % et 89 % chez les individus atteints de la maladie de Lyme contractée en Europe, une spécificité de 90 % et 92 % chez les individus sains et une spécificité de 99 % chez les individus sains et ceux atteints d’autres conditions (2 études, N = 251 (sensibilité), N = 78 (spécificité [sains]) et N = 160 (spécificité [sains et autres conditions])).

Tableau U-3 Valeur diagnostique des tests de transformation lymphocytaire dans le contexte de la neuroborréliose (échantillon sanguin) (Europe)

Question de recherche : Quelle est la valeur diagnostique des analyses de laboratoire chez les adultes et enfants suspectés d’avoir la neuroborréliose?						
Population : Adultes et enfants européens chez qui la neuroborréliose est suspectée						
Analyse de laboratoire : Test de transformation lymphocytaire d’un échantillon sanguin						
Référence diagnostique : Diagnostic clinique, avec pléiocytose ou anticorps intratécral.						
Paramètre de résultat	Étude et nombre de participants	Résultats (tableau L-3)	Appréciation de la qualité de la preuve scientifique			
			Critères	Appréciation	Commentaires	Niveau de preuve
Diagnostic de la maladie de Lyme	Nordberg, 2012 Picha, 2017 Sensibilité N = 48 Spécificité (témoins ayant d’autres conditions) N = 214	Sensibilité (IC95 %) 36 % 21 % 50 % Spécificité (IC95 %) (témoins ayant d’autres conditions) 82 % 92 %	Qualité méthodologique	Très faible	Quantité d’études : 2 études (N = 48 (sensibilité) et 214 (spécificité [autres conditions])). Plan d’étude : cas-témoins Risque de biais selon la grille QUADAS-2 : très élevé	Sensibilité Insuffisant Spécificité Faible
			Cohérence Sensibilité	Modérée	Les résultats sont différents, mais vont tous dans le même sens. La différence est due à la valeur seuil utilisée et possiblement aux petits nombres de patients inclus dans les cohortes.	
			Spécificité (témoins ayant d’autres conditions)	Modérée	Deux des résultats sont différents mais vont dans le même sens. Ils ont été obtenus sur des cohortes de 103 patients.	
			Précision	s.o.	Aucune valeur d’IC95 % disponible.	
			Généralisabilité	Modérée	Risque de problème d’applicabilité selon la grille QUADAS-2 : faible Le devis des études incluses sous-entend que la population étudiée est différente de la population qui se retrouve dans les cliniques.	
Énoncé de la preuve scientifique : Le test de transformation lymphocytaire a une sensibilité de 21 % à 50 % chez les individus qui ont une neuroborréliose contractée en Europe et une spécificité de 82 % et 92 %chez les individus d’autres conditions (3 études, N = 48 (sensibilité) et N = 206 (spécificité [autres conditions])).						

RÉFÉRENCES

- Barstad B, Quarsten H, Tveitnes D, Noraas S, Ask IS, Saeed M, et al. Direct molecular detection and genotyping of *Borrelia burgdorferi sensu lato* in the cerebrospinal fluid of children with Lyme neuroborreliosis. *J Clin Microbiol* 2018;56(5):e01868-17.
- Barstad B, Tveitnes D, Noraas S, Selvik Ask I, Saeed M, Bosse F, et al. Cerebrospinal fluid B-lymphocyte chemoattractant CXCL13 in the diagnosis of acute Lyme neuroborreliosis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36(12):e286-92.
- Branda JA, Strle K, Nigrovic LE, Lantos PM, Lepore TJ, Damle NS, et al. Evaluation of modified 2-tiered serodiagnostic testing algorithms for early Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2017;64(8):1074-80.
- Branda JA, Strle F, Strle K, Sikand N, Ferraro MJ, Steere AC. Performance of United States serologic assays in the diagnosis of Lyme borreliosis acquired in Europe. *Clin Infect Dis* 2013;57(3):333-40.
- Branda JA, Linskey K, Kim YA, Steere AC, Ferraro MJ. Two-tiered antibody testing for Lyme disease with use of 2 enzyme immunoassays, a whole-cell sonicate enzyme immunoassay followed by a VlsE C6 peptide enzyme immunoassay. *Clin Infect Dis* 2011;53(6):541-7.
- Branda JA, Aguero-Rosenfeld ME, Ferraro MJ, Johnson BJ, Wormser GP, Steere AC. 2-tiered antibody testing for early and late Lyme disease using only an immunoglobulin G blot with the addition of a VlsE band as the second-tier test. *Clin Infect Dis* 2010;50(1):20-6.
- Brettschneider S, Bruckbauer H, Klugbauer N, Hofmann H. Diagnostic value of PCR for detection of *Borrelia burgdorferi* in skin biopsy and urine samples from patients with skin borreliosis. *J Clin Microbiol* 1998;36(9):2658-65.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ* 2010;182(18):E839-42.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for test performance and interpretation from the Second National Conference on Serologic Diagnosis of Lyme Disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995;44(31):590-1.
- Cerar T, Ogrinc K, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Strle F, Ruzic-Sabljic E. Validation of cultivation and PCR methods for diagnosis of Lyme neuroborreliosis. *J Clin Microbiol* 2008;46(10):3375-9.
- Cook MJ et Puri BK. Commercial test kits for detection of Lyme borreliosis: A meta-analysis of test accuracy. *Int J Gen Med* 2016;9:427-40.

- De Leeuw BH, Maraha B, Hollemans L, Sprong H, Brandenburg AH, Westenend PJ, Kusters JG. Evaluation of *Borrelia* real time PCR DNA targeting *OspA*, *FlaB* and 5S-23S IGS and *Borrelia* 16S rRNA RT-qPCR. *J Microbiol Methods* 2014;107:41-6.
- Deanehan JK, Kimia AA, Tan Tanny SP, Milewski MD, Talusan PG, Smith BG, Nigrovic LE. Distinguishing Lyme from septic knee monoarthritis in Lyme disease-endemic areas. *Pediatrics* 2013;131(3):e695-e701.
- Dressler F, Yoshinari NH, Steere AC. The T-cell proliferative assay in the diagnosis of Lyme disease. *Ann Intern Med* 1991;115(7):533-9.
- Eckman EA, Pacheco-Quinto J, Herdt AR, Halperin JJ. Neuroimmunomodulators in neuroborreliosis and Lyme encephalopathy. *Clin Infect Dis* 2018;67(1):80-8.
- Eshoo MW, Crowder CC, Rebman AW, Rounds MA, Matthews HE, Picuri JM, et al. Direct molecular detection and genotyping of *Borrelia burgdorferi* from whole blood of patients with early Lyme disease. *PLoS One* 2012;7(5):e36825.
- Fawcett PT, Rose CD, Gibney KM, Doughty RA. Comparison of immunodot and Western blot assays for diagnosing Lyme borreliosis. *Clin Diagn Lab Immunol* 1998;5(4):503-6.
- Forselv KJN, Lorentzen AR, Ljostad U, Mygland A, Eikeland R, Kjelland V, et al. Does more favourable handling of the cerebrospinal fluid increase the diagnostic sensitivity of *Borrelia burgdorferi* sensu lato-specific PCR in Lyme neuroborreliosis? *Infect Dis (Lond)* 2018;50(4):297-302.
- Gomes-Solecki MJ, Wormser GP, Schriefer M, Neuman G, Hannafey L, Glass JD, Dattwyler RJ. Recombinant assay for serodiagnosis of Lyme disease regardless of *OspA* vaccination status. *J Clin Microbiol* 2002;40(1):193-7.
- Gomes-Solecki MJ, Wormser GP, Persing DH, Berger BW, Glass JD, Yang X, Dattwyler RJ. A first-tier rapid assay for the serodiagnosis of *Borrelia burgdorferi* infection. *Arch Intern Med* 2001;161(16):2015-20.
- Gyllemark P, Forsberg P, Ernerudh J, Henningsson AJ. Intrathecal Th17- and B cell-associated cytokine and chemokine responses in relation to clinical outcome in Lyme neuroborreliosis: A large retrospective study. *J Neuroinflammation* 2017;14(1):27.
- Haute Autorité de Santé (HAS). Recommandation de bonne pratique – Borreliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques. Saint-Denis La Plaine, France : HAS; 2018a. Disponible à : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-06/fiche_rbp_2_borreliose_de_lyme-v1-180618.pdf.
- Haute Autorité de Santé (HAS). Borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques (MVT). Méthode Recommandation pour la pratique clinique (argumentaire scientifique). Saint-Denis La Plaine, France : HAS; 2018b. Disponible à : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-06/reco266_rbp_borreliose_de_lyme_cd_2018_06_13_argumentaire.pdf.

- Henningsson AJ, Gyllemark P, Lager M, Skogman BH, Tjernberg I. Evaluation of two assays for CXCL13 analysis in cerebrospinal fluid for laboratory diagnosis of Lyme neuroborreliosis. *APMIS* 2016;124(11):985-90.
- Hofmann H, Fingerle V, Hunfeld KP, Huppertz HI, Krause A, Rauer S, Ruf B. Cutaneous Lyme borreliosis: Guideline of the German Dermatology Society. *Ger Med Sci* 2017;15:Doc14.
- Huppertz HI, Bartmann P, Heininger U, Fingerle V, Kinet M, Klein R, et al. Rational diagnostic strategies for Lyme borreliosis in children and adolescents: Recommendations by the Committee for Infectious Diseases and Vaccinations of the German Academy for Pediatrics and Adolescent Health. *Eur J Pediatr* 2012;171(11):1619-24.
- Jin C, Roen DR, Lehmann PV, Kellermann GH. An enhanced ELISPOT assay for sensitive detection of antigen-specific T cell responses to *Borrelia burgdorferi*. *Cells* 2013;2(3):607-20.
- Kung J, Chiappelli F, Cajulis OO, Avezova R, Kossan G, Chew L, Maida CA. From systematic reviews to clinical recommendations for evidence-based health care: Validation of revised assessment of multiple systematic reviews (R-AMSTAR) for grading of clinical relevance. *Open Dent J* 2010;4:84-91.
- Lahey LJ, Panas MW, Mao R, Delanoy M, Flanagan JJ, Binder SR, et al. Development of a multiantigen panel for improved detection of *Borrelia burgdorferi* infection in early Lyme disease. *J Clin Microbiol* 2015;53(12):3834-41.
- Lebech AM et Hansen K. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in urine samples and cerebrospinal fluid samples from patients with early and late Lyme neuroborreliosis by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1992;30(7):1646-53.
- Lebech AM, Hansen K, Brandrup F, Clemmensen O, Halkier-Sorensen L. Diagnostic value of PCR for detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in clinical specimens from patients with erythema migrans and Lyme neuroborreliosis. *Mol Diagn* 2000;5(2):139-50.
- Lebech AM, Hansen K, Rutledge BJ, Kolbert CP, Rys PN, Persing DH. Diagnostic detection and direct genotyping of *Borrelia burgdorferi* regular by polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid in Lyme neuroborreliosis. *Mol Diagn* 1998;3(3):131-41.
- Ledue TB, Collins MF, Young J, Schriefer ME. Evaluation of the recombinant VlsE-based liaison chemiluminescence immunoassay for detection of *Borrelia burgdorferi* and diagnosis of Lyme disease. *Clin Vaccine Immunol* 2008;15(12):1796-804.
- Leeflang MM, Ang CW, Berkhout J, Bijlmer HA, Van Bortel W, Brandenburg AH, et al. The diagnostic accuracy of serological tests for Lyme borreliosis in Europe: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2016;16:140.

- Liveris D, Schwartz I, McKenna D, Nowakowski J, Nadelman R, Demarco J, et al. Comparison of five diagnostic modalities for direct detection of *Borrelia burgdorferi* in patients with early Lyme disease. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012;73(3):243-5.
- Maric LS, Lepej SZ, Gorenec L, Grgic I, Trkulja V, Rode OD, et al. Chemokines CXCL10, CXCL11, and CXCL13 in acute disseminated encephalomyelitis, non-polio enterovirus aseptic meningitis, and neuroborreliosis: CXCL10 as initial discriminator in diagnostic algorithm? *Neurol Sci* 2018;39(3):471-9.
- Molins CR, Delorey MJ, Replogle A, Sexton C, Schriefer ME. Evaluation of bioMerieux's dissociated Vidas Lyme IgM II and IgG II as a first-tier diagnostic assay for Lyme disease. *J Clin Microbiol* 2017;55(6):1698-706.
- Molins CR, Delorey MJ, Sexton C, Schriefer ME. Lyme borreliosis serology: Performance of several commonly used laboratory diagnostic tests and a large resource panel of well-characterized patient samples. *J Clin Microbiol* 2016;54(11):2726-34.
- Molins CR, Sexton C, Young JW, Ashton LV, Pappert R, Beard CB, Schriefer ME. Collection and characterization of samples for establishment of a serum repository for Lyme disease diagnostic test development and evaluation. *J Clin Microbiol* 2014;52(10):3755-62.
- Moniuszko A, Dunaj J, Zajkowska J, Czupryna P, Swierzbinska R, Guziejko K, et al. Comparison of detection of *Borrelia burgdorferi* DNA and anti-*Borrelia burgdorferi* antibodies in patients with erythema migrans in north-eastern Poland. *Postepy Dermatol Alergol* 2015;32(1):11-4.
- Moter SE, Hofmann H, Wallich R, Simon MM, Kramer MD. Detection of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in lesional skin of patients with erythema migrans and acrodermatitis chronica atrophicans by ospA-specific PCR. *J Clin Microbiol* 1994;32(12):2980-8.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lyme disease. NICE guideline [NG95]. Londres, Angleterre : NICE; 2018a. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng95>.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lyme disease: Diagnosis and management. [C] Evidence reviews for diagnostic tests. Londres, Angleterre : NICE; 2018b. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng95/evidence/c-diagnostic-tests-pdf-4792271008>.
- Nocton JJ, Dressler F, Rutledge BJ, Rys PN, Persing DH, Steere AC. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in synovial fluid from patients with Lyme arthritis. *N Engl J Med* 1994;330(4):229-34.
- Nordberg M, Forsberg P, Nyman D, Skogman BH, Nyberg C, Ernerudh J, et al. Can ELISPOT be applied to a clinical setting as a diagnostic utility for neuroborreliosis? *Cells* 2012;1(2):153-67.

- O'Rourke M, Traweger A, Lusa L, Stupica D, Maraspin V, Barrett PN, et al. Quantitative detection of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in erythema migrans skin lesions using internally controlled duplex real time PCR. *PLoS One* 2013;8(5):e63968.
- Pavia CS, Wormser GP, Bittker S, Cooper D. An indirect hemagglutination antibody test to detect antibodies to *Borrelia burgdorferi* in patients with Lyme disease. *J Microbiol Methods* 2000;40(2):163-73.
- Picha D, Moravcova L, Smiskova D. Detection of antigen-specific T cells in patients with neuroborreliosis. *Epidemiol Mikrobiol Imunol* 2017;66(4):210-2.
- Picha D, Moravcova L, Smiskova D. Prospective study on the chemokine CXCL13 in neuroborreliosis and other aseptic neuroinfections. *J Neurol Sci* 2016;368:214-20.
- Picken MM, Picken RN, Han D, Cheng Y, Ruzic-Sabljić E, Cimperman J, et al. A two year prospective study to compare culture and polymerase chain reaction amplification for the detection and diagnosis of Lyme borreliosis. *Mol Pathol* 1997;50(4):186-93.
- Porwancher RB, Hagerty CG, Fan J, Landsberg L, Johnson BJ, Kopnitsky M, et al. Multiplex immunoassay for Lyme disease using VlsE1-IgG and pepC10-IgM antibodies: Improving test performance through bioinformatics. *Clin Vaccine Immunol* 2011;18(5):851-9.
- Priem S, Rittig MG, Kamradt T, Burmester GR, Krause A. An optimized PCR leads to rapid and highly sensitive detection of *Borrelia burgdorferi* in patients with Lyme borreliosis. *J Clin Microbiol* 1997;35(3):685-90.
- Puri BK, Segal DR, Monro JA. Diagnostic use of the lymphocyte transformation test-memory lymphocyte immunostimulation assay in confirming active Lyme borreliosis in clinically and serologically ambiguous cases. *Int J Clin Exp Med* 2014;7(12):5890-2.
- Remy MM, Schobi N, Kottanattu L, Pfister S, Duppenenthaler A, Suter-Riniker F. Cerebrospinal fluid CXCL13 as a diagnostic marker of neuroborreliosis in children: A retrospective case-control study. *J Neuroinflammation* 2017;14(1):173.
- Rijpkema SG, Tazelaar DJ, Molkenboer MJ, Noordhoek GT, Plantinga G, Schouls LM, Schellekens JF. Detection of *Borrelia afzelii*, *Borrelia burgdorferi* sensu stricto, *Borrelia garinii* and group VS116 by PCR in skin biopsies of patients with erythema migrans and acrodermatitis chronica atrophicans. *Clin Microbiol Infect* 1997;3(1):109-16.
- Ruzic-Sabljić E, Maraspin V, Cimperman J, Strle F, Lotric-Furlan S, Stupica D, Cerar T. Comparison of isolation rate of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in two different culture media, MKP and BSK-H. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(7):636-41.
- Sivak SL, Aguero-Rosenfeld ME, Nowakowski J, Nadelman RB, Wormser GP. Accuracy of IgM immunoblotting to confirm the clinical diagnosis of early Lyme disease. *Arch Intern Med* 1996;156(18):2105-9.

- Trevejo RT, Krause PJ, Sikand VK, Schriefer ME, Ryan R, Lepore T, et al. Evaluation of two-test serodiagnostic method for early Lyme disease in clinical practice. *J Infect Dis* 1999;179(4):931-8.
- Valentine-Thon E, Ilseemann K, Sandkamp M. A novel lymphocyte transformation test (LTT-MELISA) for Lyme borreliosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;57(1):27-34.
- Von Baehr V, Doebis C, Volk HD, von Baehr R. The lymphocyte transformation test for borrelia detects active Lyme borreliosis and verifies effective antibiotic treatment. *Open Neurol J* 2012;6:104-12.
- Von Stedingk LV, Olsson I, Hanson HS, Asbrink E, Hovmark A. Polymerase chain reaction for detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in skin lesions of early and late Lyme borreliosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14(1):1-5.
- Waddell LA, Greig J, Mascarenhas M, Harding S, Lindsay R, Ogden N. The accuracy of diagnostic tests for Lyme disease in humans, a systematic review and meta-analysis of North American research. *PLoS One* 2016;11(12):e0168613.
- Wagner JN, Weis S, Kubasta C, Panholzer J, von Oertzen TJ. CXCL13 as a diagnostic marker of neuroborreliosis and other neuroinflammatory disorders in an unselected group of patients. *J Neurol* 2018;265(1):74-81.
- Wormser GP, Tang AT, Schimmoeller NR, Bittker S, Cooper D, Visintainer P, et al. Utility of serodiagnostics designed for use in the United States for detection of Lyme borreliosis acquired in Europe and vice versa. *Med Microbiol Immunol* 2014;203(1):65-71.
- Wormser GP, Schriefer M, Aguero-Rosenfeld ME, Levin A, Steere AC, Nadelman RB, et al. Single-tier testing with the C6 peptide ELISA kit compared with two-tier testing for Lyme disease. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013;75(1):9-15.
- Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klempner MS, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2006;43(9):1089-134.
- Wormser GP, Nowakowski J, Nadelman RB, Bittker S, Cooper D, Pavia C. Improving the yield of blood cultures for patients with early Lyme disease. *J Clin Microbiol* 1998;36(1):296-8.
- Yang J, Han X, Liu A, Bao F, Peng Y, Tao L, et al. Chemokine CXC ligand 13 in cerebrospinal fluid can be used as an early diagnostic biomarker for Lyme neuroborreliosis: A meta-analysis. *J Interferon Cytokine Res* 2017;37(10):433-9.



Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563

inesss.qc.ca

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec 

