


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

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



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

Rédaction

Geneviève Morrow

Collaboration

Phuong Hua

Coordination scientifique

Éric Potvin

Mélanie Tardif

Adjointe à la direction

Ann Lévesque

Direction

Sylvie Bouchard

Catherine Truchon



Le présent rapport a été présenté au Comité scientifique des analyses de biologie médicale (CSABM) de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 2 octobre 2019.

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

Membres de l'équipe projet

Auteure principale

Geneviève Morrow, Ph. D.

Collaboratrice interne

Phuong Hua, M. Sc.

Coordonnateurs scientifiques

Éric Potvin, Ph. D. (analyses de laboratoire)

Mélanie Tardif, Ph. D.

Adjointe à la direction

Ann Lévesque, Ph. D.

Directrices

Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc. M.B.A.

Catherine Truchon, Ph. D., M. Sc. Adm.

Repérage d'information scientifique

Mathieu Plamondon, M.S.I.

Soutien administratif

Jean Talbot

Équipe de l'édition

Denis Santerre

Hélène St-Hilaire

Nathalie Vanier

Sous la coordination de

Renée Latulippe, M. A.

Avec la collaboration de

Madeleine Fex, B. A., révision linguistique

Mark A. Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2021

Bibliothèque et Archives Canada, 2021

ISBN 978-2-550-88680-8 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2021

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Valeur diagnostique des analyses de laboratoire dans le contexte de la maladie de Lyme aux stades localisé et disséminés. Rapport rédigé par Geneviève Morrow. Québec, Qc : INESSS; 2021. 98 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Comité consultatif sur la maladie de Lyme

D^{re} Cybèle Bergeron, FRCPC, microbiologiste-infectiologue et infectiologue pédiatrique, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS), Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux (CIUSSS) de l'Estrie

M. Claude Cartier, patient partenaire, Estrie

M. Alexandre Chagnon, pharmacien, Hôpital de Granby, CIUSSS de l'Estrie – CHUS

D^{re} Gaëlle Chédeville, FRCPC, rhumatologue pédiatrique, Hôpital de Montréal pour enfants, Centre universitaire de santé McGill (CUSM), CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal, professeure associée, Université McGill, Département de pédiatrie, Division de rhumatologie

D^{re} Isabelle Deschênes, FRCPC, rhumatologue, Centre Médi-Soleil, Saint-Jean-sur-Richelieu

D^{re} Dominique Friedmann, FRCPC, dermatologiste, Clinique médicale Pierre-Boucher, Longueuil

D^{re} Josée Héroux, FRCPC, dermatologiste, Hôpital de Granby, CIUSSS de l'Estrie – CHUS

D^r Christos Karatzios, FRCPC, pédiatre-infectiologue, Hôpital de Montréal pour enfants, CUSM, CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal, membre associé, département de pédiatrie, CHU Sainte Justine

D^{re} Mirabelle Kelly, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital de Granby, CIUSSS de l'Estrie – CHUS

D^r Guillaume Lafortune, FRCPC, neurologue, Hôpital de Granby, CIUSSS de l'Estrie – CHUS

D^{re} Louise Lambert, médecin de famille, Direction de santé publique, Centre intégré de santé et de services sociaux (CISSS) de la Montérégie-Centre

D^r Marc Lebel, FRCPC, pédiatre-infectiologue, Centre hospitalier universitaire (CHU) Sainte-Justine, professeur agrégé de clinique, Département de pédiatrie, Faculté de médecine, Université de Montréal

D^{re} Nancy Nadeau, FCMFC, médecin de famille, GMF Universitaire Saint-Hubert, chargée d'enseignement clinique, Université de Montréal

M^{me} Valérie Nolin-Rolland, infirmière praticienne spécialisée en soins de première ligne, M. Sc., Centre local de services communautaires (CLSC) Henryville

M^{me} Ariane Quintal, patiente partenaire, Montérégie

D^r François Reeves, FRCPC, cardiologue, CHU de Montréal et Cité-de-la-Santé de Laval, professeur agrégé de médecine avec affiliation à l'École de santé publique, Université de Montréal

M^{me} Karine Thivierge, Ph. D., Responsable du secteur parasitologie, Laboratoire de santé publique du Québec (LSPQ), Institut national de santé publique du Québec (INSPQ)

D^{re} Amélie Thuot, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, chef du Service de microbiologie, Hôpital du Haut-Richelieu, CISSS de la Montérégie-Centre

D^{re} Anne Vibien, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, chef du Service des maladies infectieuses, CISSS de la Montérégie-Est

D^r Matthieu Vincent, FRCPC, spécialiste en médecine d'urgence et en médecine d'urgence pédiatrique, urgentologue, Département des urgences de l'Hôpital Charles-Le Moyne, urgentologue pédiatrique, Service des urgences du CHU Sainte-Justine, professeur adjoint d'enseignement clinique, Université de Sherbrooke, professeur adjoint au Département de pédiatrie, Université McGill

Comité de suivi

M^{me} Lise Bertrand, représentante Info-Santé 8-1-1, ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS)

D^{re} Josée Bourgault, représentante du Collège des médecins du Québec (CMQ) (pour la réunion de février 2019)

M. Michel Caron, représentant de l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ)

M^{me} Julie Gélinas, représentante de l'Ordre des infirmières et infirmiers du Québec (OIIQ)

D^r J. Marc Girard, représentant de la Fédération des médecins spécialistes du Québec (FMSQ)

D^r Claude Guimond, représentant de la Fédération des médecins omnipraticiens du Québec (FMOQ)

D^{re} Patricia Hudson, représentante de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) (pour la réunion de février 2019)

D^{re} Alejandra Irace-Cima, représentante de l'INSPQ (pour les réunions de mars et novembre 2018)

D^r Yves Robert, représentant du CMQ (pour les réunions de mars et novembre 2018)

M. Francois Sanschagrín, représentant de la DBBM, MSSS

D^{re} Louise Valiquette, représentante de la DGAPSP, MSSS

Lecteurs externes

D^r Alex Carignan, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CIUSSS de l'Estrie - CHUS, professeur agrégé, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

D^r Amir Khadir, FRCPC microbiologiste-infectiologue, Centre hospitalier Pierre-Le Gardeur, CISSS de Lanaudière

D^r Michael Libman, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CUSM, CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal

Comité scientifique permanent des analyses de biologie médicale

D^r François Rousseau (président), médecin biochimiste, CHU de Québec – Université Laval

M^{me} Suzanne K. Bédard, membre citoyen

D^r Lambert Busque, hématologue, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal

M^{me} Lorraine Caron, consultante en éthique

M. Guy Fink, biochimiste clinique, CIUSSS de l'Estrie-Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

D^r David Rosenblatt, pédiatre, généticien, Centre universitaire de santé McGill

D^r Cédric Yansouni, microbiologiste infectiologue, Centre universitaire de santé McGill

Autres contributions

L'Institut tient aussi à remercier les personnes suivantes, qui ont contribué à l'élaboration de ce rapport, en fournissant soutien, information et conseils clés :

M^{me} Fatiha Karam, INESSS

M^{me} Emmanuelle Tchekanda, INESSS

Déclaration de conflits d'intérêts

Les membres de l'équipe de projet de l'INESSS déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts. Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de ce projet. Les membres du comité consultatif sur la maladie de Lyme, les membres du comité de suivi et les lecteurs externes qui ont déclaré avoir des conflits d'intérêts sont mentionnés ci-dessous.

D^r J. Marc Girard : auteur de l'article dans la revue de la FMSQ *Le Spécialiste* : « Un exemple de pseudoscience : la maladie de Lyme chronique »; honoraires pour participation à des comités-conseils ou comme conférencier, subventions pour participer à des congrès et subventions de recherche par EMD Serono, Roche, Biogen, Genzyme, AB Science, IRSC et Société canadienne de la sclérose en plaques.

D^r Amir Kadir : prise de position publique (plaidoyer dans le contexte de l'Assemblée nationale en faveur de l'octroi de plus de ressources pour la prise en charge, le traitement et la recherche dans le domaine de la maladie de Lyme); clinique consacrée au traitement de la maladie de Lyme.

Responsabilité

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document; les conclusions et les recommandations qu'il contient ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou celles des autres personnes consultées aux fins de son élaboration.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY	IV
SIGLES ET ACRONYMES.....	VI
GLOSSAIRE.....	IX
INTRODUCTION	1
1. MÉTHODOLOGIE	4
1.1. Questions d'évaluation	4
1.2. Recherche et méthode de synthèse des données scientifiques puis de l'information et des recommandations cliniques publiées.....	5
1.2.1. Repérage des données scientifiques, de l'information clinique et des recommandations cliniques publiées.....	5
1.2.2. Sélection des documents	6
1.2.3. Évaluation de la qualité méthodologique	8
1.2.4. Extraction de l'information scientifique puis de l'information et des recommandations cliniques.....	8
1.2.5. Analyse et synthèse des données scientifiques.....	8
1.2.6. Analyse et synthèse de l'information et des recommandations cliniques issues de la littérature.....	9
1.3. Validation	10
1.4. Mise à jour	10
2. Description des publications.....	11
2.1. Guides de pratique clinique et lignes directrices.....	11
2.2. Revues systématiques	12
2.3. Études primaires	13
2.3.1. PCR.....	13
2.3.2. Culture bactérienne.....	13
2.3.3. Tests sérologiques.....	14
2.3.4. Indice d'anticorps	14
2.3.5. Détection d'antigènes des bactéries du complexe <i>B. burgdorferi s.l.</i> (urine, sang, liquide synovial)	14
2.3.6. Microscopie et histologie.....	14
2.3.7. Dosage de CXCL13	15
2.3.8. Test de transformation lymphocytaire.....	15
2.3.9. Compte des lymphocytes CD57+/CD3- NK activés	15
3. Valeur diagnostique des analyses de laboratoire.....	16
3.1. PCR.....	17
3.1.1. Guides de pratique clinique et lignes directrices	18
3.1.2. Résultats issus des revues systématiques	19

3.1.3.	Résultats issus des études primaires	19
3.2.	Culture bactérienne	25
3.2.1.	Guides de pratique clinique et lignes directrices	25
3.2.2.	Résultats issus des revues systématiques	26
3.2.3.	Résultats issus des études primaires	26
3.3.	Tests sérologiques – ELISA.....	29
3.3.1.	Guides de pratique clinique et lignes directrices	30
3.3.2.	Résultats issus des revues systématiques	30
3.3.3.	Résultats issus des études primaires	31
3.4.	Tests sérologiques – CLIA.....	40
3.4.1.	Guides de pratique clinique et lignes directrices	41
3.4.2.	Résultats issus des revues systématiques	41
3.4.3.	Résultats issus des études primaires	41
3.5.	Tests sérologiques – Immunobuvardage	44
3.5.1.	Guides de pratique clinique et lignes directrices	45
3.5.2.	Résultats issus des revues systématiques	45
3.5.3.	Résultats issus des études primaires	46
3.6.	Tests sérologiques – sérologie à deux volets.....	51
3.6.1.	Guides de pratique clinique et lignes directrices	51
3.6.2.	Résultats issus des revues systématiques	53
3.6.3.	Résultats issus des études primaires	54
3.7.	Indice d’anticorps	69
3.7.1.	Guides de pratique clinique et lignes directrices	70
3.7.2.	Résultats issus des revues systématiques	70
3.7.3.	Résultats issus des études primaires	71
3.8.	Détection d’antigènes des bactéries du complexe <i>B. burgdorferi s.l.</i>	73
3.8.1.	Guides de pratique clinique et lignes directrices	73
3.8.2.	Résultats issus des revues systématiques	73
3.8.3.	Résultats issus des études primaires	74
3.9.	Microscopie et histologie	74
3.9.1.	Guides de pratique clinique et lignes directrices	74
3.9.2.	Résultats issus des revues systématiques	75
3.9.3.	Résultats issus des études primaires	75
3.10.	Dosage de CXCL13	75
3.10.1.	Guides de pratique clinique et lignes directrices	76
3.10.2.	Résultats issus des revues systématiques	76
3.10.3.	Résultats issus des études primaires	76
3.11.	Test de transformation lymphocytaire	79
3.11.1.	Guides de pratique clinique et lignes directrices	79

3.11.2. Résultats issus des revues systématiques	79
3.11.3. Résultats issus des études primaires	80
3.12. Compte des lymphocytes CD57+/CD3- NK activés	82
3.12.1. Guides de pratique clinique et lignes directrices	82
3.12.2. Résultats issus des revues systématiques	82
3.12.3. Résultats issus des études primaires	83
DISCUSSION	84
CONCLUSION	88
RÉFÉRENCES	89
ANNEXE A	98
Différences entre les génoespèces du complexe des <i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i>	98

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Critères d'inclusion et d'exclusion des documents pour réaliser la revue systématique des données scientifiques	6
Tableau 2	Critères d'inclusion et d'exclusion des documents pour réaliser la revue systématique des documents contenant de l'information et des recommandations cliniques publiées	7
Tableau 3	Appréciation globale du niveau de preuve scientifique	9
Tableau 4	Avantages et limites de la PCR	17
Tableau 5	Avantages et limites de la culture bactérienne	25
Tableau 6	Avantages et limites de l'ELISA	30
Tableau 7	Avantage et limites de l'immunobuvardage	44
Tableau 8	Avantage et limites de la sérologie à deux volets	51
Tableau 9	Avantages et limites de l'indice d'anticorps	70
Tableau 10	Avantage et limites de la détection d'antigènes des bactéries du complexe <i>B. burgdorferi s.l.</i>	73
Tableau 11	Avantage et limites de la microscopie et de l'histologie	74
Tableau 12	Avantages et limites du dosage de CXCL13	75
Tableau 13	Avantage et limites du test de transformation lymphocytaire	79
Tableau 14	Avantage et limites du compte des lymphocytes CD57+/CD3- NK activés	82
Tableau A-1	Différences entre les génoespèces du complexe des <i>B. burgdorferi sensu lato</i>	98

RÉSUMÉ

Introduction

La maladie de Lyme, maladie à transmission vectorielle par les tiques à pattes noires, est en progression au Québec. Le nombre de cas confirmés ou probables inclus au registre des maladies à déclaration obligatoire (MADO) du Québec a doublé entre 2013 et 2017 (143 vs 329 cas) et était de 500 en 2019. Alors que le stade localisé de la maladie semble faire l'unanimité dans la communauté médicale et scientifique quant à sa définition et ses caractéristiques, la situation est différente pour les stades disséminés précoce et tardif. En effet, la distinction entre les stades disséminés, le syndrome post-traitement de la maladie de Lyme et la maladie de Lyme dite chronique manque de clarté tant sur le plan de la pratique médicale que de la littérature scientifique. Afin de pallier l'absence de lignes directrices claires concernant la prise en charge des patients atteints de la maladie de Lyme au Québec, la Direction générale adjointe de la protection de la santé publique (DGAPSP), en collaboration avec la Direction de la biovigilance et de la biologie médicale (DBBM) et celle des affaires pharmaceutiques et du médicament (DAPM) du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), a sollicité l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) afin d'établir des recommandations et des outils de transfert de connaissances concernant la prophylaxie post-exposition (PPE) en prévention de la maladie de Lyme, la reconnaissance, le diagnostic et le traitement de cette maladie chez les patients qui en sont atteints. Cet exercice devait permettre d'outiller les professionnels de la santé québécois, particulièrement ceux en première ligne, afin qu'ils puissent faire face à cette maladie en progression. Il a été convenu, avec le demandeur, que les travaux seraient réalisés en deux volets, le premier devant aborder la PPE ainsi que les stades localisés et disséminés de la maladie et le deuxième ayant comme sujet la maladie de Lyme dite chronique.

Méthodologie

Afin de réaliser la partie du mandat portant précisément sur l'établissement du diagnostic, l'INESSS a colligé et analysé les données scientifiques sur la valeur diagnostique des analyses de laboratoire disponibles en Amérique du Nord ainsi que les recommandations de bonne pratique clinique publiées par des sociétés savantes et des agences d'évaluation afin de déterminer quelles sont celles qui offrent une plus grande contribution au processus diagnostique de la maladie de Lyme et d'étayer la preuve scientifique en vue de l'élaboration de recommandations cliniques et de mise en œuvre relatives au diagnostic de la maladie. Pour ce faire, l'INESSS a réalisé une recherche systématique de la littérature scientifique publiée en français, en anglais et en allemand, puis des guides de pratique et des lignes directrices publiés en Amérique du Nord, en Europe et en Océanie. Une recherche complémentaire au moyen du moteur de recherche Google a aussi été effectuée pour repérer des rapports, des normes de pratique, des règlements et des lignes directrices publiés.

Les données scientifiques ont été analysées en fonction du continent où a été contractée la maladie de Lyme et de l'endroit où les tests ont été effectués de manière à tenir compte de la distribution des génoespèces de bactéries du complexe *Borrelia burgdorferi sensu lato* (*B. burgdorferi s.l.*) sur ces territoires. La valeur diagnostique des tests dans le contexte de la maladie de Lyme dite chronique est abordée dans un état des connaissances spécifique.

Résultats

La valeur diagnostique de douze analyses de laboratoire a été investiguée, dont quatre sont des méthodes de détection directe des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* À ce jour, aucune méthode permettant de détecter directement les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* n'est assez sensible et spécifique pour établir le diagnostic. De plus, la majorité des tests examinés ne permettent pas de distinguer une infection active d'une infection passée. Par ailleurs, le continent où la maladie de Lyme est contractée a une influence sur la valeur diagnostique de certains tests, dont la culture bactérienne, l'immunobuvardage et la sérologie à deux volets.

Aucune des analyses étudiées dans le contexte d'un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme n'a une valeur diagnostique adéquate pour être utilisée comme test de première intention.

La sérologie à deux volets est le test qui offre la meilleure sensibilité et spécificité chez les participants atteints aux stades disséminés de la maladie, particulièrement chez ceux atteints d'arthrite de Lyme. Les diverses modalités de la sérologie à deux volets étudiées produisent des résultats similaires, mais la combinaison d'un test ELISA VlsE et d'un immunobuvardage offre la meilleure spécificité. Alors que la combinaison de deux types d'ELISA pourrait offrir une meilleure sensibilité au début de l'infection, le nombre de patients inclus dans les études retenues est restreint.

La sensibilité de la PCR et de la culture bactérienne est variable et est influencée entre autres par les méthodes utilisées et les génoespèces bactériennes. Par ailleurs, la quantité de CXCL13 présente dans le liquide céphalorachidien peut indiquer une sous-population de personnes atteintes de neuroborréliose qui présentent une pléiocytose et des anticorps anti-*Borrelia* dans le liquide céphalorachidien ou le sérum. Finalement, peu ou pas d'études ont été retenues pour examiner la valeur diagnostique de l'indice d'anticorps anti-*Borrelia* (ratio liquide céphalorachidien/sérum), de la détection d'antigènes des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.*, de la microscopie et de l'histologie, du test de transformation lymphocytaire et du compte des lymphocytes CD57+/CD3- NK activés dans le contexte de la maladie de Lyme aux stades localisé et disséminés.

Conclusions

La revue systématique sur les analyses de laboratoire n'a pas permis de trouver un meilleur test que la sérologie à deux volets pour contribuer à l'établissement du diagnostic de la maladie de Lyme aux stades disséminés. Toutefois, elle a mis en lumière la faible valeur diagnostique de cette analyse en présence d'un érythème migrant et la nécessité de documenter le ou les continents où la maladie de Lyme a pu être contractée pour assurer que les tests d'immunobuvardage adéquats soient réalisés. La recherche doit se poursuivre pour développer des tests plus performants, notamment pour faciliter l'établissement du diagnostic au début de l'infection.

SUMMARY

Diagnostic value of laboratory tests in the context of localized and disseminated Lyme disease

Introduction

Lyme disease, a vector-borne illness transmitted by the black-legged tick, is on the rise in Quebec. The number of confirmed or probable cases recorded in Québec's notifiable diseases (MADO) registry doubled between 2013 and 2017 (143 vs. 329 cases) and was 500 in 2019. While there seems to be unanimity in the medical and scientific community as to the definition and features of the localized stage of the disease, the situation is different for the early and late disseminated stages. Indeed, the distinction between the disseminated stages, post-treatment Lyme disease syndrome and so-called chronic Lyme disease is not clear either in medical practice or the scientific literature. To address the lack of clear guidance on the management of Lyme disease patients in Québec, the Direction générale adjointe de la protection de la santé publique (DGAPSP), in collaboration with the Direction de la biovigilance et de la biologie médicale (DBBM) and the Direction des affaires pharmaceutiques et du médicament (DAPM) of the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), asked the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) to develop recommendations and knowledge transfer tools on post-exposure prophylaxis (PEP) for the prevention of Lyme disease and on the recognition, diagnosis and treatment of this disease in those affected. This exercise was intended to equip Québec health professionals, particularly those on the front line, to deal with this growing disease. It was agreed with the requestor that the work would be carried out in two phases, the first dealing with PEP and the localized and disseminated stages of the disease, the second with so-called chronic Lyme disease.

Methodology

For the purpose of carrying out that part of the task dealing specifically with diagnosis, INESSS collected and analyzed scientific data on the diagnostic value of the laboratory tests available in North America and best clinical practice recommendations published by learned societies and assessment agencies, to determine which ones contribute the most to the diagnostic process for Lyme disease and to support the scientific evidence for the purpose of developing clinical and implementation recommendations regarding the diagnosis of the disease. To this end, it conducted a systematic search of the scientific literature published in French, English and German, and of practice guidelines and guidance documents published in North America, Europe and Oceania. An additional search using the Google search engine was conducted for published reports, practice standards, regulations and guidance documents.

The scientific data were analyzed according to the continent where Lyme disease was contracted and to where the tests were performed, in order to take into account the distribution of the genospecies of bacteria in the *Borrelia burgdorferi sensu lato* (*B. burgdorferi s.l.*) complex in these territories. The tests' diagnostic value in the context of so-called chronic Lyme disease is discussed in a specific state-of-knowledge document.

Results

The diagnostic value of twelve laboratory tests was investigated, four of which are methods for the direct detection of *B. burgdorferi s.l.* bacteria. Currently, no method for the direct detection of *B. burgdorferi s.l.* bacteria is sensitive and specific enough to make the diagnosis. Furthermore, most of the tests examined do not distinguish between an active infection and a past infection. In addition, the continent where Lyme disease is contracted has an influence on the diagnostic value of certain tests, including bacterial culture, immunoblotting and two-tiered serology.

None of the tests studied in the context of erythema migrans attributable to Lyme disease has sufficient diagnostic value for use as a first-line test.

Two-tiered serology is the test that offers the best sensitivity and specificity in patients with a disseminated stage of the disease, especially those with Lyme arthritis. The various two-tiered serological methods studied yield similar results, but the combination of a VlsE ELISA test and immunoblotting provides the best specificity. While combining two types of ELISA may offer better sensitivity at the onset of the infection, the number of patients included in the selected studies was small.

The sensitivity of PCR and bacterial culture varies and is influenced by the methods used and the bacterial genospecies, among other things. In addition, the amount of CXCL13 present in cerebrospinal fluid may indicate a subpopulation of individuals with neuroborreliosis who have pleocytosis and anti-*Borrelia* antibodies in their cerebrospinal fluid or serum. Lastly, few or no studies were selected for the purpose of examining the diagnostic value of the anti-*Borrelia* antibody index (cerebrospinal fluid/serum ratio), detecting *B. burgdorferi s.l.* bacteria antigens, microscopy and histology, the lymphocyte transformation test, and the activated CD57+/CD3- NK lymphocyte count in the context of localized and disseminated Lyme disease.

Conclusions

The systematic review of laboratory tests did not find one better than two-tiered serology for assisting in the diagnosis of disseminated Lyme disease. It did, however, reveal this test's low diagnostic value in the presence of erythema migrans and the need to document the continent(s) where Lyme disease may have been contracted to ensure that the appropriate immunoblotting tests are performed. Research should continue for the purpose of developing better-performing tests, particularly to facilitate diagnosis at the onset of the infection.

SIGLES ET ACRONYMES

AGREE	<i>Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation</i>
AQML	Association québécoise de la maladie de Lyme
ASC-ROC	Aire sous la courbe ROC [<i>receiver operating characteristic</i>]
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (États-Unis)
CHU	Centre hospitalier universitaire
CHUS	Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke
CISSS	Centre intégré de santé et de services sociaux
CIUSSS	Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux
CLIA	Dosage immunologique par chimiluminescence, de l'anglais <i>chemiluminescent immunoassay</i>
CLSC	Centre local de services communautaires
CMQ	Collège des médecins du Québec
CSABM	Comité scientifique des analyses de biologie médicale
CUSM	Centre universitaire de santé McGill
DAPM	Direction des affaires pharmaceutiques et du médicament
DBBM	Direction de la biovigilance et de la biologie médicale
DGAPSP	Direction générale adjointe de la protection de la santé publique
DGSHMSU	Direction générale des services hospitaliers, de la médecine spécialisée et universitaire
EBM	<i>Evidence-based medicine</i>
ECRA	Essai comparatif à répartition aléatoire
ELISA	Dosage immuno-enzymatique, de l'anglais <i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
ELISA LCE	ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules bactériennes entières
ELISA VisE	ELISA dont l'antigène est la protéine VisE
ELISpot	<i>Enzyme-linked immunospot</i>
FCMFC	<i>Fellow</i> du Collège des médecins de famille du Canada
FDA	Food and Drug Administration (États-Unis)
FFM	<i>Focus-floating microscopy</i>
FMOQ	Fédération des médecins omnipraticiens du Québec
FMSQ	Fédération des médecins spécialistes du Québec
GAPAH	German Academy for Pediatrics and Adolescent Health
GPC	Guide de pratique clinique

GMF-U	Groupe de médecine de famille universitaire
GUO	Guide d'usage optimal
HAS	Haute Autorité de Santé (France)
IC95 %	Intervalle de confiance à 95 %
IDSA	Infectious Diseases Society of America (États-Unis)
Ig	Immunoglobuline
IgG	Immunoglobuline G
IgM	Immunoglobuline M
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
IP SPL	Infirmière praticienne spécialisée en soins de première ligne
LCR	Liquide céphalorachidien
LDDWG	<i>Lyme Disease Diagnostic Working Group</i>
LN M	Laboratoire national de microbiologie (Canada)
LS	Liquide synovial
LSPQ	Laboratoire de santé publique du Québec
MADO	Maladie à déclaration obligatoire
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NICE	National Institute for Health and Care Excellence (Royaume-Uni)
OIIQ	Ordre des infirmières et infirmiers du Québec
OPQ	Ordre des pharmaciens du Québec
PCR	Réaction en chaîne de la polymérase (de l'anglais <i>polymerase chain reaction</i>)
PICOTS	Population à l'étude, intervention, comparateurs, paramètre d'intérêt évalué [en anglais <i>outcomes</i>], temps (moments où une mesure est prise) et contexte clinique de l'intervention [en anglais <i>setting</i>]
PIPOH	Population, interventions d'intérêt, professionnels à qui les travaux s'adressent, objectif visé par les interventions ciblées et contexte clinique où elles s'appliquent [en anglais <i>health setting</i>]
PPE	Prophylaxie post-exposition
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
QUADAS	<i>Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies</i>
R-AMSTAR	<i>Revision of Assessing Methodological Quality of Systematic Reviews</i>
RC	Rapport de cotes
RPAM	Régime public d'assurance médicaments
RVN	Rapport de vraisemblance négatif
RVP	Rapport de vraisemblance positif

SAD	Société allemande de dermatologie
SAN	Société allemande de neurologie
SAPMJ	Société allemande de pédiatrie et de médecine de la jeunesse
SREA	Société de rhumatologie pour enfants et adolescents (Allemagne)
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive

GLOSSAIRE

Les définitions des termes relatifs à la maladie de Lyme présentées dans le glossaire ci-dessous ont été élaborées dans le cadre du présent projet à partir des données et de l'information extraites de la littérature et du savoir expérientiel des membres du comité consultatif, puis adaptées au contexte de la pratique québécoise. Pour obtenir plus de détails, consulter le rapport en soutien aux outils d'aide à la décision clinique sur le diagnostic et le traitement [INESSS, 2019d]. Les autres définitions proviennent de dictionnaires et de glossaires spécialisés.

Arthrite de Lyme

Inflammation d'une ou de quelques articulations qui débute quelques mois suivant la dissémination des bactéries. L'arthrite de Lyme se présente habituellement par un gonflement important des grosses articulations (principalement le genou). Les poussées inflammatoires peuvent durer plusieurs semaines voire des mois, s'entrecouper d'épisodes de rémission en l'absence de traitement et migrer d'une articulation à l'autre.

Atteinte oculaire non neurologique associée à la maladie de Lyme

Infection des couches antérieure (cornée) et postérieures de l'œil (rétine et choroïde) à la suite de la dissémination des bactéries. Cette atteinte est différente de celles du nerf optique.

Cardite de Lyme

Atteinte cardiaque en réponse à la dissémination des bactéries, dont la principale manifestation est un bloc auriculo-ventriculaire.

Diagnostic

Détermination de la nature d'une maladie d'après ses signes et symptômes et les résultats des examens d'investigation.

Diagnostic clinique

Diagnostic établi à partir de connaissances obtenues par l'histoire médicale et l'examen physique. Les résultats des tests de laboratoire ne sont pas requis, mais ils peuvent apporter une information complémentaire.

ELISA

Dosage immuno-enzymatique (de l'anglais *enzyme-linked immunosorbent assay*) ou immuno-essai. Épreuve de dosage qualitatif ou quantitatif de molécules marquées fondée sur la capacité de liaison spécifique entre antigènes et anticorps.

Érythème migrant isolé

Lésion cutanée érythémateuse isolée qui apparaît habituellement entre 3 et 30 jours suivant la transmission des bactéries par la tique infestée et qui persiste voire évolue pendant plusieurs jours. L'érythème migrant s'étend généralement de façon concentrique à partir du site de la piqûre, il a un diamètre supérieur à 5 cm et il est peu ou pas associé à la douleur ou à la démangeaison. Toutefois, ses caractéristiques (étendue, forme et apparence) et sa durée varient considérablement d'un individu à l'autre. Bien qu'une lésion en forme de cible (rougeurs concentriques) ne soit pas toujours due à la maladie de Lyme, elle en est hautement suggestive lorsque l'exposition a eu lieu en région à risque.

Érythème migrant isolé typique

Rougeur cutanée circulaire généralement progressive d'au moins 5 cm de diamètre, qui est peu ou pas associée à la douleur et à la démangeaison et qui dure au moins 48 heures. La lésion peut être homogène ou annulaire et n'a pas toujours l'apparence d'une cible. De plus, elle peut être très pâle et avoir des contours mal délimités.

Érythème migrant multiple

Ensemble de lésions cutanées érythémateuses qui apparaissent suivant la dissémination des bactéries. Bien qu'elles puissent partager certaines caractéristiques de l'érythème migrant, leur présentation (nombre, couleur, forme, apparence et étendue) est très variable.

Génoespèce

Équivalent d'une espèce pour les bactéries, constitué par un ensemble de variantes génétiques plus proches entre elles que d'une autre génoespèce.

Immunobuvardage

Technique immunologique (*Western-Blot* ou *immunoblot*) permettant l'identification de protéines.

Maladie de Lyme

Maladie infectieuse causée par des génoespèces bactériennes de *Borrelia burgdorferi* qui sont transmises à l'humain par des tiques à pattes noires infestées (*Ixodes scapularis* au Québec). La présentation clinique des personnes atteintes dépend de la génoespèce bactérienne en cause et du degré d'évolution de la maladie. Elle peut impliquer notamment des manifestations cutanées, neurologiques, musculosquelettiques, cardiaques et oculaires.

Neuroborréliose

Atteinte du système nerveux (périphérique ou central) ou des méninges en réponse à la dissémination des bactéries. Les atteintes neurologiques sont variables selon la localisation des foyers inflammatoires et peuvent se présenter seules ou en combinaison. Certaines surviennent dès la dissémination de la bactérie alors que d'autres sont plus rares et surviennent des mois plus tard.

Sensibilité

Caractéristique de la performance d'un test diagnostique, qui se définit comme la proportion des personnes qui ont un résultat de test positif parmi les malades; elle se calcule ainsi : $[\text{vrais positifs} \div (\text{vrais positifs} + \text{faux négatifs})]$.

Sérologie

Étude du sérum, notamment des anticorps qui peuvent y être présents.

Sérologie à deux volets

Analyse sérologique combinant les résultats de deux tests de laboratoire afin d'améliorer leur valeur diagnostique.

Séropositivité

Fait de posséder les anticorps recherchés lors d'un sérodiagnostic.

Souche bactérienne

Partie d'une génoespèce bactérienne différente des autres bactéries de la même génoespèce par une différence mineure mais identifiable.

Spécificité

Caractéristique de la performance d'un test diagnostique, qui se définit comme la proportion des personnes qui ont un résultat de test négatif parmi les non-malades; elle se calcule ainsi : $[\text{vrais négatifs} \div (\text{vrais négatifs} + \text{faux positifs})]$.

Stade disséminé précoce

Stade de la maladie de Lyme qui survient généralement lorsque l'infection locale n'a pas été détectée ou traitée efficacement et qui correspond à la dissémination des bactéries par la circulation. Il apparaît généralement quelques semaines après la transmission des bactéries par la tique infestée. La présentation clinique peut inclure des symptômes systémiques ainsi que des manifestations cutanées, neurologiques, musculosquelettiques, cardiaques et oculaires, qui peuvent survenir ou non en présence de l'érythème migrant.

Stade disséminé tardif

Stade de la maladie de Lyme qui correspond généralement à la complication du stade disséminé précoce et qui survient généralement lorsque l'infection n'a pas été détectée ni traitée efficacement. 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.

Stade localisé

Stade de la maladie de Lyme (parfois nommé stade précoce) correspondant au début de l'infection, avant la dissémination des bactéries. Un érythème migrant isolé est la principale lésion cutanée observée, mais il n'est pas toujours présent ou remarqué. Lorsque présent, il apparaît dans les quatre semaines suivant la transmission des bactéries par la tique infestée.

INTRODUCTION

La maladie de Lyme résulte de l'infection par les bactéries du complexe *Borrelia burgdorferi sensu lato* à la suite d'une piqûre de tique à pattes noires. Son diagnostic est complexifié par le fait que la majorité des patients ne se souviennent pas d'avoir été piqués, qu'une proportion des patients ne verra apparaître des manifestations cliniques de la maladie qu'à un stade avancé de celle-ci et que les tests sérologiques ont des limites importantes. De plus, d'autres conditions cliniques, y compris d'autres maladies infectieuses, peuvent provoquer des symptômes et des signes similaires à ceux de la maladie de Lyme.

L'information sur la maladie de Lyme présentée dans les sites Web et les médias sociaux n'est pas toujours cohérente avec les données scientifiques disponibles. De nombreuses préoccupations et incertitudes persistent notamment au regard de la fiabilité des analyses de laboratoire et de l'efficacité des traitements antibiotiques. Étant donné que la progression de la maladie de Lyme se fait de façon inégale sur l'ensemble du territoire québécois, le degré de conscientisation des professionnels de la santé sur cette maladie varie d'une région à l'autre. De plus, leurs connaissances et leur expérience au regard de la reconnaissance, du diagnostic et du traitement de cette condition sont aussi hétérogènes à travers la province.

La communauté médicale est divisée quant à la possibilité que la maladie de Lyme puisse être à l'origine de symptômes systémiques généraux et persistants, tels que la fatigue, des problèmes de mémoire ou de concentration, des maux de tête ainsi que des douleurs musculaires ou articulaires, lesquels touchent généralement plus d'un système. Toutefois, ces symptômes sont une réalité pour beaucoup de patients et sont à l'origine de plusieurs consultations médicales et requêtes d'analyses de laboratoire ou d'exams spécialisés. De plus, certaines personnes qui sont aux prises avec de tels symptômes, et qui ne sont pas satisfaites des réponses offertes par le système de santé québécois, se tournent vers des cliniciens qui pratiquent ailleurs ou ont recours à des analyses effectuées par des laboratoires privés ou à des traitements alternatifs publicisés dans les sites Web et les médias sociaux.

Contexte de l'amorce des travaux

La maladie de Lyme est en progression au Québec. Son évolution est suivie par l'intermédiaire du registre des maladies à déclaration obligatoire (MADO) depuis novembre 2003. Bien que les cas inclus à ce registre ne représentent pas l'ensemble des patients atteints de la maladie, ils permettent d'en apprécier la progression. Le premier cas de maladie de Lyme contractée au Québec a été déclaré en 2006 et, depuis, le nombre total de cas consignés au registre MADO progresse chaque année. Il a d'ailleurs doublé entre 2013 (143 cas) et 2017 (329 cas)¹. Des 500 cas inclus en

¹ Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Maladie de Lyme – Surveillance de la maladie de Lyme [site Web]. Disponible à : <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/zoonoses/maladie-lyme/surveillance-de-la-maladie/>.

2019, 381 personnes ont contracté la maladie en sol québécois². Le nombre de cas inclus au registre MADO varie selon la région sociosanitaire.

Les tiques à pattes noires sont présentement installées dans quatre régions sociosanitaires du Québec, soit la Montérégie, l'Estrie, l'Outaouais et le Centre-du-Québec³. On dit qu'une tique est installée lorsque les trois stades de maturation de la tique ont pu être observés dans une région donnée. Une fois établie, la tique est là pour rester. Compte tenu des changements climatiques et avec l'aide des animaux forestiers et des oiseaux migrateurs, il est prévisible que les populations de tiques à pattes noires poursuivront leur installation dans d'autres secteurs de la province.

Au Québec, la Direction générale adjointe de la protection de la santé publique (DGAPSP) du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) ainsi que l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) s'occupent de la surveillance de la maladie de Lyme par le biais du registre MADO et de la surveillance des tiques, mais aucune organisation publique n'a le mandat de traiter les aspects cliniques et thérapeutiques de la maladie.

À l'automne 2017, la Direction générale adjointe de la protection de la santé publique (DGAPSP), la Direction de la biovigilance et de la biologie médicale (DBBM) et celle des affaires pharmaceutiques et du médicament (DAPM) du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) ont confié à l'INESSS le mandat d'émettre des recommandations en lien avec le processus diagnostique, le traitement et le suivi de la maladie de Lyme. Puis en mars 2018, des consultations particulières et des audiences publiques sur l'élaboration et l'application d'un plan d'action sur la maladie de Lyme se sont tenues sous l'égide de la Commission de la santé et des services sociaux. Le rapport de la Commission a mis en lumière la complexité du diagnostic, le besoin de recherche et la nécessité d'améliorer la prise en charge des personnes atteintes de la maladie.

Devant l'ampleur du projet, il a été convenu, avec le MSSS, que les travaux seraient livrés en deux temps. Une première série de travaux a été complétée en mai 2019 et concernait particulièrement les stades localisés et disséminés de la maladie. Les personnes visées par ces travaux étaient donc celles nouvellement exposées aux tiques ou présentant un tableau clinique typique de la maladie.

Pour la continuité des travaux, la DBBM a demandé à l'INESSS d'évaluer l'utilité clinique du profil des antigènes détectés par immunobuvardage et d'identifier les enjeux associés à la transmission de cette information aux cliniciens requérants par le Laboratoire de santé publique du Québec (LSPQ). L'avis découlant de ce volet fait l'objet d'une publication distincte [INESSS, 2021d]. Parallèlement, la Direction générale adjointe des services hospitaliers, du médicament et de la pertinence clinique (DGASHMPC) s'est jointe aux requérants initiaux afin de demander à l'INESSS d'apporter un éclairage scientifique sur la plausibilité que la maladie de Lyme puisse être à l'origine de

² *Ibid.*

³ Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). La maladie de Lyme et les maladies transmises par les tiques [site Web]. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/zooses/maladie-de-lyme>.

symptômes systémiques généraux et persistants, sur la contribution d'approches et analyses de laboratoire au processus diagnostique des personnes qui ont de tels symptômes et finalement sur les bénéfices et les risques des traitements anti-infectieux prolongés simples ou combinés ainsi que d'autres options thérapeutiques, pharmacologiques ou non, suggérées dans ce contexte. Il était également attendu que soit dressé un portrait de l'expérience de soins des personnes chez qui la maladie de Lyme est suspectée ou avérée. L'ensemble de ces travaux devait permettre à l'INESSS d'émettre des recommandations relatives à la prise en charge des personnes chez qui la maladie de Lyme est suspectée ou avérée et chez celles ayant des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à cette maladie. L'avis découlant de ce volet fait l'objet d'une publication distincte [INESSS, 2021c].

Objectifs

Le présent état des connaissances expose les résultats de la revue systématique de la littérature scientifique sur la valeur diagnostique des analyses de laboratoire ainsi que les recommandations de bonne pratique clinique relatives à leur utilisation qui ont été publiées par des sociétés savantes et des agences d'évaluation des technologies de la santé. L'objectif de la revue systématique était de réviser la valeur diagnostique des analyses de laboratoire disponibles pour déterminer quelles sont celles qui offrent une meilleure contribution au processus diagnostique de la maladie de Lyme aux stades localisé et disséminés et d'étayer la preuve scientifique en vue de l'élaboration de recommandations cliniques et de mise en œuvre relatives au diagnostic de la maladie.

Livrables

Le présent document propose une synthèse de l'ensemble de l'information scientifique afin de répondre aux objectifs précités. Il complète les trois avis issus des travaux [INESSS, 2021c; INESSS, 2021d; INESSS, 2019a] ainsi que le rapport en soutien aux outils de transfert de connaissances portant sur la prise en charge globale des patients atteints de la maladie de Lyme aux stades localisé ou disséminés, du diagnostic au traitement [INESSS, 2019d]. De plus, il s'ajoute aux autres documents produits dans le cadre des travaux [INESSS, 2021a; INESSS, 2021b; INESSS, 2019a; INESSS, 2019b; INESSS, 2019c].

Aspects exclus

La valeur diagnostique des analyses de laboratoire dans le contexte de la maladie de Lyme dite chronique; celle-ci est abordée spécifiquement dans un état des connaissances distinct [INESSS, 2021a].

1. MÉTHODOLOGIE

Le présent état des connaissances traite de la valeur diagnostique des analyses de laboratoire dans le contexte de la maladie de Lyme aux stades localisé et disséminés. Il contient une revue de la littérature scientifique sur la valeur diagnostique des tests et des recommandations de bonne pratique clinique relatives à leur utilisation qui ont été publiées par des sociétés savantes et des agences d'évaluation des technologies de la santé. Les travaux n'ont pas abordé le contexte de la maladie de Lyme dite chronique, car celui-ci fait l'objet d'un état des connaissances spécifique [INESSS, 2021a].

La revue de la littérature scientifique a été menée dans le respect des normes de l'INESSS sur la méthode des revues systématiques [INESSS, 2013]. Un plan de réalisation a préalablement été élaboré et a été validé par le comité consultatif formé par l'INESSS dans le cadre des travaux du projet. Le comité a aussi validé la version finale de cet état des connaissances.

1.1. Questions d'évaluation

Les questions présentées ci-dessous font l'objet du présent document et ont été formulées en tenant compte des éléments du modèle PICOTS (où P désigne la population à l'étude, I, l'intervention, C, les comparateurs, O, les paramètres d'intérêt évalué [en anglais *outcomes*], T, le temps (moments où une mesure est prise) et S, le contexte clinique de l'intervention [en anglais *setting*]), alors que celles concernant les modalités de bonne pratique clinique ont été énoncées en fonction des éléments du modèle PIPOH (où P désigne la population, I, les interventions d'intérêt, P, les professionnels à qui les travaux s'adressent, O, l'objectif visé par les interventions ciblées et H, le contexte clinique où elles s'appliquent [en anglais *health setting*]). Les tableaux PICOTS et PIPOH sont présentés dans la section intitulée « Sélection des documents ».

Aspects cliniques et technologiques – Établissement du diagnostic

1. Pour limiter le surdiagnostic et le sous-diagnostic, sur quoi devrait reposer le diagnostic de la maladie de Lyme en fonction des différentes présentations cliniques?
Plus précisément :
 - Quelle est la valeur diagnostique des analyses de tiques et des tests de laboratoire (y compris les tests sérologiques et la réaction en chaîne de la polymérase [PCR, de l'anglais *polymerase chain reaction*]) pour les différentes manifestations de la maladie de Lyme comparativement au diagnostic clinique ou à d'autres modalités diagnostiques reconnues par des sociétés savantes?
2. Pour une utilisation optimale des analyses de laboratoire, quelles sont les situations qui requièrent :
 - des tests sérologiques (dépistage et confirmation)?
 - une PCR?
 - d'autres tests?

1.2. Recherche et méthode de synthèse des données scientifiques puis de l'information et des recommandations cliniques publiées

Une revue systématique des études primaires ainsi que des documents présentant de l'information et des recommandations cliniques a été effectuée. Pour certaines analyses de laboratoire, la revue systématique des études primaires s'est limitée à la mise à jour d'une revue systématique et à une nouvelle analyse des études primaires incluses. Dans tous les cas, l'information a été synthétisée de façon qualitative.

1.2.1. Repérage des données scientifiques, de l'information clinique et des recommandations cliniques publiées

La stratégie de recherche de l'information pour répondre à toutes les questions d'évaluation concernant l'ensemble des travaux sur la maladie de Lyme a été élaborée en collaboration avec un spécialiste en information scientifique. Pour diminuer les biais de divulgation, la recherche a été effectuée dans plus d'une base de données, soit PubMed, Embase, *Evidence-based Medicine Reviews* (EBM Reviews), Cochrane, *NHS Economic Evaluation* (uniquement pour les aspects économiques) et *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL, uniquement pour la perspective des patients) et dans un registre d'études cliniques en cours, en anglais et en français. L'objectif était de repérer une revue systématique dont la qualité méthodologique était jugée assez satisfaisante pour la mettre à jour. Dans un tel cas, les études primaires publiées dans l'intervalle de temps qui n'est pas couvert par la revue systématique ont été recherchées. Les détails de la stratégie de recherche sont présentés dans un document distinct, contenant l'ensemble des annexes complémentaires à cet état des connaissances.

Pour repérer des documents présentant de l'information et des recommandations cliniques, une recherche de la littérature grise (en anglais, en français et en allemand) a été effectuée par un professionnel scientifique, jusqu'en décembre 2018. Il a consulté les sites Web des agences de santé publique, des agences d'évaluation des technologies en santé, de sociétés savantes reconnues dans le domaine de l'inféctiologie, de la dermatologie, de la rhumatologie et de la neurologie et d'autres organismes dont la liste est présentée dans l'annexe A du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances.

Le moteur de recherche Google a aussi été utilisé par un professionnel scientifique pour repérer les documents qui n'ont pas été publiés dans des périodiques ayant un processus de révision par les pairs ainsi que pour repérer des documents provenant des agences réglementaires nord-américaines, dont la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis et Santé Canada. Une veille scientifique a permis de repérer tous les documents pertinents présentant des positions et des recommandations de sociétés savantes, d'agences de santé publiques ou d'évaluation des technologies de la santé, jusqu'à la finalisation de cet état des connaissances.

La bibliographie des publications retenues a été consultée pour y repérer d'autres documents pertinents.

1.2.2. Sélection des documents

Pour réaliser la revue systématique des études qui répondent aux questions d'évaluation, une première sélection à partir des titres et des résumés des documents repérés lors de la recherche de la littérature scientifique a été faite de façon indépendante par deux professionnels scientifiques, selon les critères d'inclusion et d'exclusion présentés dans les tableaux 1 et 2 ci-dessous. La deuxième sélection a été faite de façon indépendante à partir de la lecture complète des publications. Les divergences d'opinions ont toutes été réglées par consensus; l'avis d'une troisième personne n'a donc pas été requis. Dans le cas de publications multiples, seule la version la plus récente a été retenue pour réaliser l'analyse. Un diagramme de flux selon le modèle de PRISMA (sigle de l'anglais *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) [Moher *et al.*, 2009], illustrant le processus de sélection des études, et les raisons des exclusions est présenté dans l'annexe B du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances.

Tableau 1 Critères d'inclusion et d'exclusion des documents pour réaliser la revue systématique des données scientifiques

Critères d'inclusion	
Question portant sur la valeur diagnostique des analyses de laboratoire	
Population	Échantillons prélevés chez des enfants ou des adultes chez qui la maladie de Lyme est soupçonnée : sérum, sang, LS ou LCR
Intervention	Tests commercialisés en Amérique du Nord, évalués seuls ou en combinaison : <ul style="list-style-type: none"> • tests sérologiques (ex. : ELISA, immunobuvardage, multiplex) • PCR (sang, biopsie, LCR et LS) • anticorps anti-<i>Borrelia</i> (LCR et LS) • antigènes de <i>Borrelia</i> (urine, sang et LS) • tout autre test recommandé dans les GPC et par les sociétés savantes • microscopie (biopsie, histologie) • tests de transformation lymphocytaire (ex. : ELISpot) • compte des CD57 • biomarqueurs (ex. : CXCL13) • formules sanguines (sera abordé dans le deuxième volet des travaux)
Comparateur	Autres analyses de laboratoire Diagnostic clinique
Paramètres évalués (outcomes)	<ul style="list-style-type: none"> • Valeur diagnostique : sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative, rapport de cote, rapport de vraisemblance positif, rapport de vraisemblance négatif et aire sous la courbe ROC. • Validité analytique (accord avec le comparateur)
Temps (moments où la mesure est prise)	Stade localisé Stade disséminé précoce Stade disséminé tardif
Devis	Revue systématique, étude observationnelle

Année de publication	2007-2018 Revue systématique : après le 1 ^{er} janvier 2012 Études primaires : selon la recherche documentaire dans le cas d'une mise à jour de RS et après le 1 ^{er} janvier 2007 dans le cas d'une revue systématique <i>de novo</i>
Critères d'exclusion	
Population	Autres que diagnostic établi de maladie de Lyme au stade localisé ou disséminé
Intervention	Autres que celles incluses, tests maison, tests commerciaux européens, tests commerciaux sur lesquels aucune étude n'a été repérée depuis 2009
Type de publication	Études primaires analytiques autres que les ECRA, de cohortes et cas-témoins; étude cas-témoins où le nombre de cas est inférieur à 10 Études descriptives; éditoriaux, mémoires, thèses, résumés de congrès en l'absence de méthodologie permettant d'en juger les limites et les biais

Sigles et acronymes : ECRA : essai comparatif à répartition aléatoire; ELISA : Dosage immuno-enzymatique, de l'anglais *Enzyme-linked immunosorbent assay*; GPC : guide de pratique clinique; LCR : liquide céphalorachidien; LS : liquide synovial; PCR : Réaction en chaîne de la polymérase (de l'anglais *polymerase chain reaction*).

Tableau 2 Critères d'inclusion et d'exclusion des documents pour réaliser la revue systématique des documents contenant de l'information et des recommandations cliniques publiées

Critères d'inclusion	
Question portant sur les modalités de pratique et l'utilisation des tests de laboratoire	
Population	Maladie de Lyme au stade localisé ou disséminé contractée en Amérique du Nord ou en Europe
Intervention	Information clinique et recommandations de bonne pratique
Professionnels	Première, deuxième et troisième ligne
Objectif	Normes de bonne pratique (recommandations sur les tests à utiliser selon les différentes manifestations de la maladie de Lyme, conditions particulières d'utilisation et interférence)
Contexte clinique	Ambulatoire et en établissement
Année de publication	2012-2018
Critères d'exclusion	
Année de publication	Avant 2012, sauf en l'absence de document concernant la population ciblée

1.2.3. Évaluation de la qualité méthodologique

L'évaluation de la qualité méthodologique des documents sélectionnés pour réaliser la revue systématique a été effectuée de façon indépendante par deux professionnels scientifiques. Les grilles et l'outil d'évaluation de la qualité méthodologique qui ont été utilisés sont les suivants :

- la grille AGREE II (*Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation*) [Brouwers *et al.*, 2010] a servi à évaluer la qualité des documents comportant des recommandations cliniques;
- la grille R-AMSTAR (*Revised Assessing Methodological Quality of Systematic Reviews*) [Kung *et al.*, 2010] a servi à évaluer la qualité des revues systématiques;
- l'outil QUADAS-2 (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*) [Whiting *et al.*, 2011] a servi à évaluer la qualité des études diagnostiques.

1.2.4. Extraction de l'information scientifique puis de l'information et des recommandations cliniques

L'extraction de l'information scientifique et des recommandations cliniques issues des guides de pratique clinique (GPC) et de lignes directrices a été effectuée par un professionnel scientifique à l'aide de formulaires d'extraction préétablis précisant, entre autres, l'organisme, le ou les auteurs, l'année de publication, les recommandations, la force, la preuve à l'appui, l'argumentaire et les conclusions des auteurs. Ces formulaires ont été testés sur quelques publications pour en assurer la validité. L'information extraite a été validée par un deuxième professionnel scientifique.

Concernant les données issues des revues systématiques ou des études primaires, des tableaux présentant les caractéristiques des revues ou des études ainsi que des tableaux indiquant les différents résultats par paramètre d'intérêt évalué (*outcomes*) ont été créés. Ces tableaux ont été testés sur quelques publications pour en assurer la validité. Les données ont été extraites par un professionnel scientifique et validées par un deuxième. Dans le cas où des données pertinentes aux fins de l'analyse étaient absentes de la version publiée, les auteurs de cette publication ont été contactés.

1.2.5. Analyse et synthèse des données scientifiques

Les données primaires, les indices d'efficacité calculés par les auteurs et les conclusions ont été extraits des revues systématiques et des études de cohortes, analysés et présentés en fonction des paramètres suivants : la sensibilité, la spécificité, les manifestations cliniques, les analyses de laboratoire et le continent où les études primaires ont été réalisées.

1.2.5.1. Appréciation du niveau de preuve scientifique

L'appréciation du niveau de preuve scientifique des énoncés répondant à la question d'évaluation sur la valeur diagnostique des analyses de laboratoire repose sur l'examen de l'ensemble des données scientifiques disponibles par paramètre d'intérêt, évalué selon quatre critères. Les critères d'évaluation pour juger de la qualité des données scientifiques sont les limites méthodologiques et scientifiques des études, la cohérence ou la fiabilité, la précision et la généralisabilité. Ces critères sont décrits dans l'annexe C du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances. Par la suite, pour appuyer les énoncés scientifiques, un niveau de preuve scientifique global a été attribué selon une échelle à quatre niveaux, soit : élevé, modéré, faible et insuffisant, définis dans le tableau 3 ci-dessous. Le niveau de preuve scientifique global reflète l'intégration des résultats des quatre critères d'évaluation de la preuve scientifique en vue de rapporter la confiance dans les résultats des données scientifiques. La qualité des données scientifiques a été évaluée par les deux professionnels scientifiques qui ont effectué cette revue systématique de la littérature.

Tableau 3 Appréciation globale du niveau de preuve scientifique

Niveau de preuve	Définitions
Élevé	Tous les critères ont obtenu une appréciation positive (limites méthodologiques, cohérence/ fiabilité, précision, généralisabilité). Les évaluateurs ont un haut niveau de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est peu probable que la conclusion tirée des données scientifiques sera fortement affectée par les résultats d'études futures.
Modéré	La plupart des critères ont obtenu une appréciation positive dont les limites méthodologiques. Les évaluateurs ont un niveau de confiance modéré que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est assez probable que la conclusion tirée de ces données soit affectée par les résultats d'études futures.
Faible	Tous ou la plupart des critères ont obtenu une appréciation négative. Les évaluateurs ont un faible niveau de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est très probable que la conclusion tirée de ces données soit fortement affectée par les résultats d'études futures.
Insuffisant	Les données disponibles sont insuffisantes. Les évaluateurs n'ont aucune confiance à propos du lien entre l'effet estimé et les objectifs de l'intervention.

1.2.6. Analyse et synthèse de l'information et des recommandations cliniques issues de la littérature

Les définitions, l'information et les recommandations cliniques, repérées dans les GPC, dans les rapports d'évaluation des technologies de santé, de consensus d'experts ou de conférences consensuelles et dans les lignes directrices, appuyées par le niveau de preuve scientifique et l'argumentaire ont été extraites dans des tableaux afin de pouvoir les comparer et de repérer les similarités et les différences. Une synthèse qualitative par thème a été faite en fonction des aspects à documenter.

1.3. Validation

Une version préliminaire de cet état des connaissances a été envoyée à trois lecteurs externes afin qu'ils évaluent la pertinence de son contenu et sa qualité scientifique globale. Les lecteurs externes ont été choisis en fonction de leur expertise ou de leur engagement dans le domaine concerné. Le nom et l'affiliation des lecteurs externes sont présentés dans les pages liminaires de ce document. Leurs commentaires ont été analysés par l'équipe de projet et intégrés dans la version finale, s'il y avait lieu. Ces commentaires sont reproduits dans des tableaux récapitulatifs présentés dans l'annexe D du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances.

1.4. Mise à jour

La pertinence de mettre à jour les travaux de l'INESSS relatifs à la prise en charge clinique de la maladie de Lyme, de la pose du diagnostic au traitement, pourrait être évaluée selon l'état d'avancement des données scientifiques.

2. DESCRIPTION DES PUBLICATIONS

La recherche de l'information scientifique pour répondre à l'ensemble des questions d'évaluation relatives aux travaux sur la maladie de Lyme a permis de repérer 15 653 références (hors doublons) issues des bases de données et 22 références issues de la recherche de la littérature grise scientifique. De ces références, 7 GPC, lignes directrices ou revues endossées ont été retenues ainsi que 72 études primaires (voir le diagramme de flux dans l'annexe B du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

2.1. Guides de pratique clinique et lignes directrices

La recherche de la littérature a permis de sélectionner 7 GPC, lignes directrices ou revues endossées contenant des recommandations relatives à l'utilisation des analyses de laboratoire dans le contexte de la maladie de Lyme aux stades localisé et disséminé, soit :

- 1 GPC nord-américain élaboré par :
 - l'Infectious Disease Society of America (IDSA) [Wormser *et al.*, 2006];
- 6 GPC, lignes directrices ou revues endossées européens élaborés par :
 - la Société allemande de dermatologie (SAD) [Hofmann *et al.*, 2017];
 - la Haute Autorité de Santé (HAS) de France [HAS, 2018a];
 - le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) du Royaume-Uni [NICE, 2018a];
 - la German Academy for Pediatrics and Adolescent Health (GAPAH) [Huppertz *et al.*, 2012];
 - la Société allemande de neurologie (SAN) [Rauer *et al.*, 2018];
 - la Société de rhumatologie pour enfants et adolescents (SREA) et la Société allemande de pédiatrie et de médecine de la jeunesse (SAPMJ) [Huppertz et Tzaribachev, 2013] de l'Allemagne.

Au moment de faire les travaux, les seules recommandations publiées de l'IDSA dataient d'avant 2012 [Wormser *et al.*, 2006], celles-ci ont tout de même été incluses dans l'analyse puisque cette association américaine a émis plusieurs recommandations en lien avec la maladie de Lyme qui sont officiellement reconnues par les CDC (Centers for Disease Control and Prevention) étasuniens et adoptées par plusieurs associations et sociétés savantes à travers le monde dont plusieurs ici même au Canada (p. ex. la Société canadienne de pédiatrie [Onyett, 2014] et l'Association des médecins microbiologiste et infectiologues du Canada [AMMI Canada, 2019]). Au cours de l'été 2019, l'IDSA a publié un projet contenant de nouvelles recommandations en lien avec la maladie de Lyme pour des fins de consultation publique. Le document final a été publié

en décembre 2020 quelques jours avant la fin des travaux et le texte a été ajusté en conséquence [Lantos *et al.*, 2021].

La qualité méthodologique des documents produits par les sociétés savantes et agences d'évaluation des technologies suivantes a été soumise à une appréciation subjective à partir de la grille AGREE II [Brouwers *et al.*, 2010] et jugée adéquate selon le domaine de la rigueur scientifique :

- l'IDSA [Lantos *et al.*, 2021; Wormser *et al.*, 2006];
- la SAD [Hofmann *et al.*, 2017];
- la HAS [2018a];
- le NICE [2018a];
- la GAPAH [Huppertz *et al.*, 2012].

La qualité méthodologique du document de la SAN et de celui de la SREA-SAPMJ n'a pas été évaluée, parce qu'ils sont publiés en allemand. Les résultats de l'analyse de la qualité de chacun de ces documents sont présentés dans l'annexe E du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances.

2.2. Revues systématiques

La recherche de l'information scientifique a permis de repérer cinq revues systématiques relatives à la valeur diagnostique des analyses de laboratoire à différents stades de la maladie de Lyme [HAS, 2018b; NICE, 2018b; Cook et Puri, 2016; Leeflang *et al.*, 2016; Waddell *et al.*, 2016] et une revue systématique portant sur le dosage de CXCL13 dans le liquide céphalorachidien [Yang *et al.*, 2017]. La majorité des études incluses dans les revues systématiques concernent le dosage immunoenzymatique (ou ELISA), le test d'immunobuvardage et la sérologie à deux volets. Le nombre d'études incluses varie de 7 à 123, selon les revues systématiques. De façon générale, les revues systématiques présentent des données de sensibilité et de spécificité et, dans certains cas, des résultats de méta-analyse. Ces résultats ainsi que les caractéristiques des revues systématiques et l'évaluation de leur qualité méthodologique sont présentés dans l'annexe F du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances.

Les conclusions des revues systématiques du NICE [2018b], de la HAS [2018b] et de Cook et Puri [2016] n'ont pas été utilisées pour étayer la preuve scientifique, parce que la provenance des patients, le type de tests effectués (particulièrement les tests sérologiques) et le choix du test de référence utilisé n'ont pas été pris en considération dans la collecte et l'analyse des données, contrairement à ce qui était prévu par l'INESSS. Toutefois, les études incluses dans ces revues systématiques qui répondaient aux critères de sélection de l'INESSS ont été retenues pour produire les tableaux d'énoncés de la preuve scientifique. De plus, les conclusions de la revue systématique de Leeflang et ses collaborateurs [2016] n'ont pas été retenues, parce qu'elles concernent des tests sérologiques commerciaux européens et que ces tests sont différents de ceux utilisés en Amérique du Nord (éventail des antigènes présentés et

critères de positivité). Finalement, les conclusions de la revue systématique de Waddell et ses collaborateurs [2016] n'ont pas été retenues, parce que la recherche documentaire datait de 2013 et que les critères d'inclusion déterminés par l'INESSS étaient un peu plus stricts relativement, entre autres, au test de référence et à l'année de publication. Toutefois, les études incluses dans ce document ont été considérées et une mise à jour de la littérature publiée jusqu'en mai 2018 a été faite.

La recherche documentaire a couvert l'ensemble des analyses de laboratoire qui peuvent être utilisées pour diagnostiquer la maladie de Lyme, mais les tests sérologiques maison et les tests sur lesquels aucune publication n'a été repérée depuis 2009 (p. ex. PCR sur des biopsies synoviales) ont été exclus, compte tenu de la faible probabilité qu'ils soient utilisés dans les laboratoires d'analyse biologique québécois et au Laboratoire national de microbiologie (LNM).

2.3. Études primaires

Les études primaires ont été sélectionnées selon des critères d'inclusion et d'exclusion présentés dans la section intitulée « Sélection des documents ».

2.3.1. PCR

Dix-neuf études primaires incluses dans les revues systématiques du NICE, de la HAS ou de Waddell et ses collaborateurs abordant la valeur diagnostique de la PCR ont été retenues [Moniuszko *et al.*, 2015; De Leeuw *et al.*, 2014; Molins *et al.*, 2014; O'Rourke *et al.*, 2013; Eshoo *et al.*, 2012; Liveris *et al.*, 2012; Cerar *et al.*, 2008; Lebech *et al.*, 2000; Brettschneider *et al.*, 1998; Lebech *et al.*, 1998; Picken *et al.*, 1997; Priem *et al.*, 1997; Rijpkema *et al.*, 1997; Von Stedingk *et al.*, 1995; Moter *et al.*, 1994; Nocton *et al.*, 1994; Lebech et Hansen, 1992]. La recherche documentaire relative à la valeur diagnostique des de laboratoire couvrant la période de 2007 à 2018 a permis de repérer trois études primaires additionnelles [Barstad *et al.*, 2018; Forselv *et al.*, 2018; Deanehan *et al.*, 2013]. Les résultats, les caractéristiques et l'évaluation de la qualité méthodologique de ces études sont présentés dans l'annexe G du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances.

2.3.2. Culture bactérienne

Huit études primaires incluses dans les revues systématiques du NICE, de la HAS ou de Waddell et ses collaborateurs abordant la valeur diagnostique de la culture bactérienne ont été retenues [Molins *et al.*, 2014; Ruzic-Sabljić *et al.*, 2014; O'Rourke *et al.*, 2013; Liveris *et al.*, 2012; Gomes-Solecki *et al.*, 2001; Lebech *et al.*, 2000; Wormser *et al.*, 1998; Picken *et al.*, 1997]. La recherche documentaire relative à la valeur diagnostique des analyses de laboratoire couvrant la période de 2007 à 2018 n'a permis de repérer aucune étude additionnelle. Les résultats, les caractéristiques et l'évaluation de la qualité méthodologique de ces études sont présentés dans l'annexe H du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances.

2.3.3. Tests sérologiques

Les tests sérologiques investigués sont l'ELISA, le dosage immunologique par chimiluminescence (CLIA, de l'anglais *chemiluminescent immunoassay*), l'immunobuvardage et la sérologie à deux volets. Seize études primaires incluses dans les revues systématiques du NICE, de la HAS ou de Waddell et ses collaborateurs abordant la valeur diagnostique des tests sérologiques ont été retenues [Molins *et al.*, 2017; Molins *et al.*, 2016; Lahey *et al.*, 2015; Molins *et al.*, 2014; Branda *et al.*, 2013; Wormser *et al.*, 2013; Branda *et al.*, 2011; Porwancher *et al.*, 2011; Branda *et al.*, 2010; Ledue *et al.*, 2008; Gomes-Solecki *et al.*, 2002; Gomes-Solecki *et al.*, 2001; Pavia *et al.*, 2000; Trevejo *et al.*, 1999; Fawcett *et al.*, 1998; Sivak *et al.*, 1996]. La recherche documentaire relative à la valeur diagnostique des analyses de laboratoire couvrant la période de 2007 à 2018 a permis de repérer trois études additionnelles [Eckman *et al.*, 2018; Branda *et al.*, 2017; Wormser *et al.*, 2014]. Les résultats, les caractéristiques et l'évaluation de la qualité méthodologique de ces études sont présentés dans l'annexe I du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances.

2.3.4. Indice d'anticorps

Aucune étude primaire incluse dans les revues systématiques du NICE, de la HAS ou de Waddell et ses collaborateurs abordant la valeur diagnostique de l'indice d'anticorps n'a été retenue parce qu'elles ne correspondaient pas aux critères de sélection établis (voir la section intitulée « Sélection des documents »). La recherche documentaire relative à la valeur diagnostique des analyses de laboratoire couvrant la période de 2007 à 2018 a permis de repérer une étude primaire [Eckman *et al.*, 2018]. Les résultats, les caractéristiques et l'évaluation de la qualité méthodologique de cette étude sont présentés dans l'annexe J du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances.

2.3.5. Détection d'antigènes des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* (urine, sang, liquide synovial)

Aucune étude primaire abordant la valeur diagnostique de la détection d'antigènes des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* dans le contexte de la maladie de Lyme aux stades localisé et disséminés contractée en Amérique du Nord ou en Europe n'a été retenue. Les seules études repérées ne répondaient pas aux critères d'inclusion établis (voir la section intitulée « Sélection des documents »).

2.3.6. Microscopie et histologie

Aucune étude primaire abordant la valeur diagnostique de la microscopie et de l'histologie dans le contexte de la maladie de Lyme aux stades localisé et disséminés contractée en Amérique du Nord ou en Europe n'a été retenue. Les seules études repérées ne répondaient pas aux critères d'inclusion établis (voir la section intitulée « Sélection des documents »).

2.3.7. Dosage de CXCL13

Quatre études primaires incluses dans les revues systématiques du NICE, de la HAS ou de Waddell et ses collaborateurs abordant la valeur diagnostique du dosage de CXCL13 ont été retenues [Barstad *et al.*, 2017; Gyllemark *et al.*, 2017; Henningsson *et al.*, 2016; Picha *et al.*, 2016]. La recherche documentaire relative à la valeur diagnostique des analyses de laboratoire couvrant la période de 2007 à 2018 a permis de repérer trois études primaires additionnelles [Maric *et al.*, 2018; Wagner *et al.*, 2018; Remy *et al.*, 2017]. Les résultats, les caractéristiques et l'évaluation de la qualité méthodologique de ces études sont présentés dans l'annexe K du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances.

2.3.8. Test de transformation lymphocytaire

Six études primaires incluses dans les revues systématiques du NICE, de la HAS ou de Waddell et ses collaborateurs abordant la valeur diagnostique du test de transformation lymphocytaire ont été retenues [Puri *et al.*, 2014; Jin *et al.*, 2013; Nordberg *et al.*, 2012; Von Baehr *et al.*, 2012; Valentine-Thon *et al.*, 2007; Dressler *et al.*, 1991]. La recherche documentaire relative à la valeur diagnostique des analyses de laboratoire couvrant la période de 2007 à 2018 a permis de repérer une étude primaire additionnelle [Picha *et al.*, 2017]. Les résultats, les caractéristiques et l'évaluation de la qualité méthodologique de ces études sont présentés dans l'annexe L du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances.

2.3.9. Compte des lymphocytes CD57+/CD3- NK activés

Aucune étude primaire abordant la valeur diagnostique du compte des lymphocytes CD57+/CD3- NK activés dans le contexte de la maladie de Lyme aux stades localisé et disséminés contractée en Amérique du Nord ou en Europe n'a été retenue. Les seules études repérées portaient sur la maladie dite chronique et ne répondaient donc pas aux critères d'inclusion établis (voir la section intitulée « Sélection des documents »).

3. VALEUR DIAGNOSTIQUE DES ANALYSES DE LABORATOIRE

Rappel des questions

1. Pour limiter le surdiagnostic et le sous-diagnostic, sur quoi devrait reposer le diagnostic de la maladie de Lyme en fonction des différentes présentations cliniques?
Plus précisément :
 - Quelle est la valeur diagnostique des analyses de titrages et des tests de laboratoire (y compris les tests sérologiques et la réaction en chaîne de la polymérase [PCR, de l'anglais *polymerase chain reaction*]) pour les différentes manifestations de la maladie de Lyme comparativement au diagnostic clinique ou à d'autres modalités diagnostiques reconnues par des sociétés savantes?
2. Pour une utilisation optimale des analyses de laboratoire, quelles sont les situations qui requièrent :
 - des tests sérologiques (dépistage et confirmation)?
 - une PCR?
 - d'autres tests?

La valeur diagnostique a été examinée dans les trois principaux contextes de la maladie de Lyme, soit en présence d'un érythème migrant, de manifestations du stade disséminé précoce et de manifestations du stade disséminé tardif. Bien que quelques études abordant la valeur diagnostique des analyses de laboratoire dans les contextes de la cardite de Lyme et des atteintes oculaires non neurologiques attribuables à la maladie de Lyme aient été repérées, aucune n'a été retenue, compte tenu des critères d'inclusion et d'exclusion établis (voir la section intitulée « Sélection des études »). La sensibilité et la spécificité de ces analyses dans le contexte de la maladie de Lyme dite chronique est abordée spécifiquement dans un état des connaissances distinct [INESSS, 2021a].

Le test de référence utilisé dans les études retenues était le diagnostic clinique. Toutefois, selon les différents contextes de la maladie étudiés, des tests additionnels étaient parfois effectués. Il a été décidé de ne pas inclure les études utilisant seulement la PCR ou la culture bactérienne comme test de référence, compte tenu de la valeur diagnostique très variable de ces analyses [HAS, 2018a; NICE, 2018a; Waddell *et al.*, 2016]).

Les énoncés de preuves scientifiques relatives à la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord et à celle contractée en Europe ont été formulés séparément, parce que la distribution des génoespèces des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* est différente sur chacun de ces deux continents (voir l'[annexe A](#) de ce document). De plus, ils ne font pas la distinction entre les populations pédiatriques et adultes parce que celle-ci est rarement faite dans les études et que selon ce qui est rapporté dans les GPC retenus, l'approche diagnostique est similaire.

Les tests d'immunobuvardage utilisés en Amérique du Nord et en Europe diffèrent du point de vue des antigènes présentés et des critères de positivité. De plus, les tests sérologiques commerciaux européens ne sont utilisés sur les échantillons québécois que lorsqu'il y a suspicion que la maladie de Lyme a été contractée sur un autre continent. Pour ces raisons, la revue systématique de la littérature a ciblé les tests sérologiques commerciaux nord-américains, et seuls les résultats issus de la revue systématique de Leeflang et ses collaborateurs [2016] sont présentés relativement aux tests sérologiques commerciaux européens. Le même raisonnement s'applique aux tests permettant de détecter des antigènes des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* Pour les autres analyses de laboratoire examinées, seule la provenance des patients a été prise en considération, parce qu'une moins grande influence du lieu où le test a été fait était attendue.

La majorité des études primaires abordant la valeur diagnostique des analyses de laboratoire dans le contexte de l'érythème migrant ne distinguent pas l'érythème migrant isolé de l'érythème migrant multiple et n'excluent pas les patients en raison de la présence de symptômes systémiques généraux. Bien que l'érythème migrant multiple soit une manifestation du stade disséminé précoce, les recommandations des sociétés savantes relatives à ce contexte sont incluses dans les sections intitulées « présence d'un érythème migrant ».

3.1. PCR

La PCR est une méthode directe qui détecte la présence d'ADN de bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* Elle peut être faite à partir de différents types de prélèvement : biopsie cutanée, sang, liquide céphalorachidien et liquide synovial principalement. Alors que cette analyse n'est pas effectuée dans les laboratoires de biologie médicale québécois, le Laboratoire national de microbiologie (LNM) l'offre seulement pour les liquides céphalorachidien et synovial⁴.

À ce jour, aucun protocole n'est reconnu par les sociétés savantes pour effectuer la PCR, ce qui explique que la méthodologie, les gènes cibles et les amorces utilisés diffèrent d'une étude primaire à une autre. Le tableau 4 ci-dessous présente les avantages et les limites de la PCR.

Tableau 4 Avantages et limites de la PCR

AVANTAGES	LIMITES
Analyse de petits volumes d'échantillons Obtention rapide des résultats Méthode de détection directe	Risque de contamination exogène Résultats qui ne sont pas des marqueurs d'activité bactérienne ni d'efficacité thérapeutique

⁴ Gouvernement du Canada. Détection moléculaire par PCR et séquençage [site Web]. Disponible à : <https://cnphi.canada.ca/gts/reference-diagnostic-test/4276?labId=1019>.

3.1.1. Guides de pratique clinique et lignes directrices

Aucun des GPC retenus ne recommande la PCR comme test de première intention pour diagnostiquer une maladie de Lyme aux stades localisé et disséminés.

La SAD (Société allemande de dermatologie) a publié des recommandations relatives à la PCR, indépendamment du stade de la maladie [Hofmann *et al.*, 2017], à savoir :

- la PCR n'est pas un test de dépistage à utiliser lorsque la maladie de Lyme est suspectée;
- un résultat de PCR négatif n'exclut pas la maladie de Lyme;
- un résultat de PCR positif après un traitement antibiotique approprié ou en l'absence de manifestations cliniques compatibles n'a pas de signification clinique;
- l'utilisation de la PCR devrait être limitée aux manifestations cutanées ambiguës et aux laboratoires spécialisés.

3.1.1.1. Présence d'un érythème migrant

Parmi les GPC retenus, seul celui de la SAD recommande d'envisager une PCR à partir d'une biopsie pour clarifier le diagnostic d'un érythème migrant atypique ou d'un érythème migrant multiple si un résultat négatif de sérologie a été obtenu au préalable [Hofmann *et al.*, 2017].

La GAPAH (German Academy for Pediatrics and Adolescent Health) mentionne pour sa part que la PCR sur une biopsie est un bon test pour confirmer un diagnostic d'érythème migrant, mais qu'elle est rarement justifiée [Huppertz *et al.*, 2012], et la HAS (Haute Autorité de Santé) souligne la faible valeur prédictive négative de la PCR sur le sang ou l'urine dans le contexte d'un érythème migrant [HAS, 2018a].

Selon l'IDSA (Infectious Diseases Society of America), la PCR sur une biopsie cutanée d'au moins 2 mm de diamètre offre une meilleure sensibilité que d'autres méthodes de détection. Toutefois, comme elle ne peut pas être pratiquée dans tous les contextes cliniques et que la méthode n'est pas standardisée, l'IDSA recommande de ne pas utiliser la PCR pour établir le diagnostic chez les personnes ayant un érythème migrant atypique. Par ailleurs, l'IDSA souligne que la PCR effectuée sur un échantillon sanguin est beaucoup moins sensible que celle réalisée sur une biopsie cutanée [Lantos *et al.*, 2021].

3.1.1.2. Présence de manifestations évocatrices du stade disséminé précoce

La PCR sur l'humeur aqueuse est recommandée par la HAS en seconde intention en cas de doute diagnostique chez les patients qui ont des atteintes oculaires non neurologiques et dont le tableau clinique est compatible avec la maladie de Lyme [HAS, 2018a].

Dans un contexte de neuroborréliose :

- l'IDSA et la GAPAH recommandent de ne pas faire de PCR sur le liquide céphalorachidien ou le sérum [Lantos *et al.*, 2021; Huppertz *et al.*, 2012; Wormser *et al.*, 2006];
- la SAN (Société allemande de neurologie) recommande que la PCR serve uniquement dans les cas non clarifiés de diagnostic différentiel. Un résultat négatif n'exclut pas la présence de la maladie; un résultat positif doit être confirmé par une autre méthode [Rauer *et al.*, 2018].

3.1.1.3. Présence de manifestations évocatrices du stade disséminé tardif

Selon l'IDSA, un résultat positif à la PCR sur le liquide synovial augmente la certitude du diagnostic chez les patients séropositifs atteints d'arthrite. Toutefois, les auteurs ne reconnaissent pas la valeur diagnostique de la PCR sur le liquide synovial chez un patient séronégatif [Lantos *et al.*, 2021].

De façon légèrement différente, la HAS indique que la PCR sur le liquide synovial peut servir à établir le diagnostic d'arthrite de Lyme, indépendamment de la sérologie, mais qu'un résultat négatif ne permet pas d'exclure la maladie [HAS, 2018a].

La pertinence d'utiliser la PCR en suivi d'une arthrite de Lyme n'est abordée dans aucun des GPC consultés.

3.1.2. Résultats issus des revues systématiques

Trois revues systématiques abordant la valeur diagnostique de la PCR dans le contexte de la maladie de Lyme aux stades localisé et disséminés ont été repérées [HAS, 2018b; NICE, 2018b; Waddell *et al.*, 2016], mais aucune n'a été retenue pour étayer la preuve scientifique (voir la section intitulée « Description des études – Revues systématiques »). Les résultats des revues systématiques du NICE [2018b] et de la HAS [2018b] n'ont pas été utilisés, parce que la provenance des participants, le type de tests effectués et le choix du test de référence utilisé n'ont pas été pris en considération dans la collecte et l'analyse des données, contrairement à ce qui était prévu par l'INESSS. De même, les résultats de la revue systématique de Waddell et ses collaborateurs [2016] n'ont pas été utilisés, parce que la recherche documentaire datait de 2013 et que les critères d'inclusion déterminés par l'INESSS étaient un peu plus stricts relativement, entre autres, au test de référence et à l'année de publication. Les études primaires incluses dans ces trois revues systématiques ont toutefois été considérées dans la recherche documentaire (voir la section intitulée « Description des études – Études primaires »).

3.1.3. Résultats issus des études primaires

Des études primaires ont été retenues relativement à la PCR sur une biopsie cutanée, un échantillon sanguin, le liquide céphalorachidien et le liquide synovial. Comme il a été mentionné précédemment, aucun protocole n'est reconnu par les sociétés savantes pour

effectuer la PCR, ce qui explique que la méthodologie, les gènes cibles et les amorces utilisés diffèrent d'une étude primaire à une autre.

Aucune des études primaires retenues n'a utilisé le protocole de PCR utilisé au LNM; par conséquent, les résultats rapportés ne sont pas directement applicables au contexte québécois.

3.1.3.1. PCR sur une biopsie cutanée

Cette analyse s'applique seulement au contexte de l'érythème migrant.

Deux études abordant la valeur diagnostique de la PCR sur une biopsie cutanée dans le contexte d'un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord ont été retenues [Molins *et al.*, 2014; Liveris *et al.*, 2012]. Dans les deux études, le diagnostic clinique était le test de référence (voir l'annexe G du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de la PCR était de 46 % et 66 % chez les 64 participants atteints d'un érythème migrant. L'écart entre les résultats pourrait s'expliquer par les paramètres utilisés pour effectuer les PCR et par le type d'érythème migrant inclus; le résultat de 66 % a été obtenu sur des biopsies d'érythème migrant dont le diamètre était supérieur à 5 cm alors qu'aucune spécification n'est donnée relativement au résultat de 46 %. Aucune donnée sur la spécificité de la PCR n'a été présentée dans les études. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité de ce test (voir l'annexe M du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

Huit études abordant la valeur diagnostique de la PCR sur une biopsie cutanée dans le contexte d'un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme contractée en Europe ont été retenues [Moniuszko *et al.*, 2015; O'Rourke *et al.*, 2013; Lebech *et al.*, 2000; Brettschneider *et al.*, 1998; Picken *et al.*, 1997; Rijpkema *et al.*, 1997; Von Stedingk *et al.*, 1995; Moter *et al.*, 1994]. Dans toutes les études, le diagnostic clinique était le test de référence (voir l'annexe G du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de la PCR variait de 25 % à 88 % chez les 1 090 participants atteints d'un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme. Sa spécificité était de 100 % chez les 14 témoins sains et de 100 % chez les 109 témoins sains ou qui présentaient une autre condition. La variabilité de la sensibilité observée pourrait être attribuable aux critères d'inclusion des participants (possibilité de dissémination de l'infection ou non), aux paramètres de la PCR et à la variabilité des critères du diagnostic clinique, mais aucune caractéristique ne permet d'exclure un résultat. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité de ce test et un faible niveau de preuve a été attribué à sa spécificité (voir l'annexe M du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

3.1.3.2. PCR sur un échantillon sanguin

3.1.3.2.1. Présence d'un érythème migrant

Trois études abordant la valeur diagnostique de la PCR sur un échantillon sanguin dans le contexte d'un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord ont été retenues [Molins *et al.*, 2014; Eshoo *et al.*, 2012; Liveris *et al.*, 2012]. Dans les trois études, le diagnostic clinique était le test de référence. Cependant, un résultat positif de la sérologie à deux volets était aussi requis dans l'étude d'Eshoo et ses collaborateurs [2012] (voir l'annexe G du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de la PCR variait de 31 % à 62 % chez les 141 participants atteints d'un érythème migrant et sa spécificité était de 100 % chez les 44 témoins sains. Dans l'étude d'Eshoo et ses collaborateurs [2012], un résultat positif était considéré s'il y avait amplification de l'un des 7 gènes cibles étudiés, contrairement aux deux autres études dans lesquelles le protocole impliquait un seul gène cible. Les résultats de sensibilité les plus faibles (31 % et 37 %) ont été obtenus dans des cohortes de participants dont les critères d'inclusion étaient moins stricts que dans les études où les résultats de sensibilité étaient plus élevés (59 % et 62 %). En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité et à la spécificité de ce test (voir l'annexe M du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

Une étude abordant la valeur diagnostique de la PCR sur un échantillon sanguin dans le contexte d'un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme contractée en Europe a été retenue [Moniuszko *et al.*, 2015]. Dans cette étude, le diagnostic clinique était le test de référence (voir l'annexe G du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de la PCR était de 2 % chez les 93 participants atteints d'un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme; aucune donnée de spécificité n'était présentée. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité de ce test (voir l'annexe M du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

3.1.3.2.2. Présence de manifestations évocatrices du stade disséminé précoce

Stade disséminé précoce indépendamment des manifestations (symptômes systémiques et manifestations neurologiques ou cardiaques)

Aucune étude abordant la valeur diagnostique de la PCR sur un échantillon sanguin dans le contexte du stade disséminé précoce (indépendamment des manifestations) de la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord ou en Europe n'a été repérée.

Symptômes systémiques

Aucune étude abordant la valeur diagnostique de la PCR sur un échantillon sanguin dans le contexte des symptômes systémiques généraux attribuables à la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord ou en Europe n'a été repérée (participants dont le diagnostic de maladie de Lyme est établi selon les critères reconnus par les sociétés savantes).

Neuroborréliose

Une étude abordant la valeur diagnostique de la PCR sur un échantillon sanguin dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Amérique du Nord a été repérée, mais elle n'a pas été retenue, compte tenu du faible nombre de participants inclus.

Une étude abordant la valeur diagnostique de la PCR sur un échantillon sanguin dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Europe a été retenue [Cerar *et al.*, 2008]. Dans cette étude, le diagnostic clinique était le test de référence (voir l'annexe G du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de la PCR variait de 10 % à 85 % chez les 48 participants atteints d'une neuroborréliose, selon la cible de la PCR choisie, et sa spécificité était de 97 % chez les 63 témoins qui présentaient une autre condition indépendamment de la cible de la PCR choisie. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité et à la spécificité de ce test (voir l'annexe M du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

3.1.3.2.3. Présence de manifestations évocatrices du stade disséminé tardif

Aucune étude abordant la valeur diagnostique de la PCR sur un échantillon sanguin dans le contexte de manifestations évocatrice du stade disséminé tardif de la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord ou en Europe n'a été repérée.

3.1.3.3. PCR sur le liquide céphalorachidien

Cette analyse s'applique seulement au contexte de la neuroborréliose.

Une étude traitant de la valeur diagnostique de la PCR sur le liquide céphalorachidien dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Amérique du Nord a été repérée, mais elle n'a pas été retenue, compte tenu qu'elle ne satisfaisait pas aux critères d'inclusion.

Huit études traitant de la valeur diagnostique de la PCR sur le liquide céphalorachidien dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Europe ont été retenues [Barstad *et al.*, 2018; Forselv *et al.*, 2018; De Leeuw *et al.*, 2014; Cerar *et al.*, 2008; Lebech *et al.*, 2000; Lebech *et al.*, 1998; Priem *et al.*, 1997; Lebech et Hansen, 1992]. Le test de référence était légèrement différent d'une étude à une autre. L'étude de Cerar et ses collaborateurs [2008] est la seule à avoir utilisé le diagnostic clinique seul comme test de référence. Les autres études nécessitaient au moins une pléiocytose et la production d'anticorps dans le liquide céphalorachidien ou le sérum (voir l'annexe G du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de la PCR variait de 12 % à 79 % chez les 525 participants atteints d'une neuroborréliose et sa spécificité, de 95 % à 100 % chez les 737 témoins sains ou qui présentaient une autre condition. La variation de sensibilité observée pourrait être attribuable aux différentes cibles des PCR et au test de référence ayant servi à établir le diagnostic de la neuroborréliose (diagnostic clinique ou diagnostic reposant sur les analyses de laboratoire). Le résultat de 79 % a été obtenu en considérant la positivité d'au moins une de deux cibles, alors que les autres études n'ont considéré qu'une seule cible. Lorsque ce

résultat est exclu, la sensibilité varie plutôt de 12 % à 50 % (8 études, 506 participants). En tenant compte des différents critères d'appréciation, un faible niveau de preuve scientifique a été attribué à la sensibilité et à la spécificité de ce test (voir l'annexe M du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

3.1.3.4. PCR sur le liquide synovial

Cette analyse s'applique seulement au contexte de l'arthrite de Lyme.

Trois études abordant la valeur diagnostique de la PCR sur le liquide synovial dans le contexte de l'arthrite de Lyme contractée en Amérique du Nord ont été retenues [Molins *et al.*, 2014; Deanehan *et al.*, 2013; Nocton *et al.*, 1994]. Le test de référence était le diagnostic clinique combiné à la sérologie à deux volets, selon les définitions de surveillance des CDC dans le cas des articles de Molins et ses collaborateurs [2014] et de Deanehan et ses collaborateurs [2013], alors que dans l'article de Nocton et ses collaborateurs [1994], le test de référence était le diagnostic clinique et un résultat positif à l'ELISA (voir l'annexe G du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de la PCR variait de 39 % à 85 % chez les 154 participants atteints d'arthrite de Lyme et sa spécificité était de 100 % chez les 64 témoins qui présentaient une autre forme d'arthrite. 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. De plus, cette étude présente un risque élevé de problème d'applicabilité, alors que celui que présentent les deux autres études est faible. Lorsque ce résultat est exclu, la sensibilité est plutôt de 39 % et 48 % (2 études, 66 participants). En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité et à la spécificité de ce test (voir l'annexe M du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

Quatre études abordant la valeur diagnostique de la PCR sur le liquide synovial dans le contexte de l'arthrite de Lyme contractée en Europe ont été repérées, mais aucune n'a été retenue, compte tenu qu'elles ne satisfaisaient pas aux critères d'inclusion.

Principaux constats

Constats issus de l'examen des guides de pratique clinique et des lignes directrices

Aucun GPC ne recommande la PCR comme test de première intention et peu recommandent son utilisation pour établir le diagnostic de maladie de Lyme. Lorsque la PCR est recommandée, un résultat négatif ne devrait pas servir à exclure ce diagnostic.

Constats issus de l'examen des études primaires

Prélèvement	Sensibilité de la PCR	
	ML contractée en Amérique du Nord	ML contractée en Europe
Biopsie cutanée	46 % et 66 % (2 études, N = 64) Niveau de preuve : insuffisant	25 % à 88 % (8 études, N = 1 090) Niveau de preuve : insuffisant
Échantillon sanguin		
Érythème migrant	31 % à 62 % (3 études, N = 141) Niveau de preuve : insuffisant	2 % (1 étude, N = 93) Niveau de preuve : insuffisant
Neuroborréliose	Aucune étude retenue	10 % à 85 % (1 étude, N = 48) Niveau de preuve : insuffisant
Liquide céphalorachidien	Aucune étude retenue	12 % à 50 % (8 études, N = 506) Niveau de preuve : faible
Liquide synovial	39 % et 48 % (2 études, N = 66) Niveau de preuve : insuffisant	Aucune étude retenue

Sigles : ML : maladie de Lyme; N : nombre de participants.

Peu de résultats de spécificité sont rapportés; ils ont été calculés dans des groupes de participants sains ou atteints d'une autre condition et variaient de 95 % à 100 % (niveau de preuve jugé insuffisant ou faible selon les études).

Le niveau de preuve scientifique de la sensibilité de la PCR conféré par les études retenues a été jugé insuffisant ou faible.

La sensibilité de la PCR est plus élevée lorsqu'elle est effectuée sur une biopsie cutanée, comparativement aux autres types de prélèvement. Les résultats les plus élevés ont été obtenus sur des biopsies cutanées provenant d'érythèmes migrants attribuables à la maladie de Lyme contractée en Europe.

La sensibilité de la PCR dans le contexte de la maladie de Lyme aux stades localisés et disséminés contractée en Amérique du Nord varie de 31 % à 66 %.

La sensibilité de la PCR est variable; cette variabilité est attribuable aux divers protocoles utilisés.

3.2. Culture bactérienne

La culture des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* est une méthode de détection directe, qui peut être faite à partir de différents types de prélèvement, mais cette analyse n'est pas offerte actuellement dans les laboratoires de biologie médicale québécois ni au LNM. Le tableau 5 ci-dessous présente les avantages et les limites de la culture bactérienne.

Tableau 5 Avantages et limites de la culture bactérienne

AVANTAGES	LIMITES
Détection de bactéries viables Méthode de détection directe	Risque de contamination exogène Technique laborieuse et nécessitant un milieu particulier Temps d'incubation très long et variable selon les protocoles (jusqu'à 12 semaines)

3.2.1. Guides de pratique clinique et lignes directrices

Aucun des GPC retenus ne recommande la culture bactérienne comme test de première intention. Par ailleurs, ceux qui abordent sa valeur diagnostique le font seulement dans le contexte d'un érythème migrant.

La SAD a publié les recommandations suivantes relatives à la culture bactérienne, indépendamment du stade de la maladie :

- la détection par culture bactérienne devrait être utilisée dans les cas où le diagnostic différentiel est ambigu;
- la culture des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* devrait être effectuée exclusivement dans des laboratoires spécialisés;
- les résultats positifs de culture bactérienne doivent être confirmés par une méthode de biologie moléculaire adéquate.

3.2.1.1. Présence d'un érythème migrant

Parmi les GPC retenus, seul celui de la SAD recommande d'envisager une culture bactérienne à partir d'une biopsie pour clarifier le diagnostic d'un érythème migrant atypique ou d'un érythème migrant multiple si un résultat négatif de sérologie a été obtenu au préalable [Hofmann *et al.*, 2017].

Selon l'IDSA, la culture bactérienne sur une biopsie ou sur un échantillon sanguin a une sensibilité pouvant s'approcher de celle de la PCR. Toutefois, comme elle est rarement disponible et que le temps d'incubation peut prendre plusieurs semaines, l'IDSA recommande de ne pas utiliser la culture bactérienne pour établir le diagnostic chez les personnes ayant un érythème migrant atypique [Lantos *et al.*, 2021].

3.2.1.2. Présence de manifestations évocatrices du stade disséminé précoce

Dans le contexte de la neuroborréliose, l'IDSA recommande de ne pas faire de culture bactérienne sur le liquide céphalorachidien ou sur le sérum étant donné la faible sensibilité de cette méthode comparativement à la sérologie [Lantos *et al.*, 2021].

3.2.1.3. Présence de manifestations évocatrices du stade disséminé tardif

L'IDSA recommande de ne pas faire de culture bactérienne sur le liquide synovial ou sur le sérum en présence de manifestations évocatrices de l'arthrite de Lyme étant donné que sa valeur diagnostique est inférieure à celle de la sérologie dans ce contexte [Lantos *et al.*, 2021].

3.2.2. Résultats issus des revues systématiques

Trois revues systématiques abordant la valeur diagnostique de la culture bactérienne dans le contexte de la maladie de Lyme aux stades localisés et disséminés ont été repérées [HAS, 2018b; NICE, 2018b; Waddell *et al.*, 2016], mais aucune n'a été retenue pour étayer la preuve scientifique (voir la section intitulée « Description des études – Revues systématiques »). Les résultats des revues systématiques du NICE [2018b] et de la HAS [2018b] n'ont pas été utilisés, parce que la provenance des participants, le type de tests effectués et le choix du test de référence utilisé n'ont pas été pris en considération dans la collecte et l'analyse des données, contrairement à ce qui était prévu par l'INESSS. De même, les résultats de la revue systématique de Waddell et ses collaborateurs [2016] n'ont pas été utilisés, parce que la recherche documentaire datait de 2013 et que les critères d'inclusion déterminés par l'INESSS étaient un peu plus stricts relativement, entre autres, au test de référence et à l'année de publication. Les études primaires incluses dans ces trois revues systématiques ont toutefois été considérées dans la recherche documentaire (voir la section intitulée « Description des études – Études primaires »).

3.2.3. Résultats issus des études primaires

La culture des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* peut être faite à partir de différents types de prélèvement. Des études primaires ont été retenues relativement à la culture bactérienne sur une biopsie cutanée ou sur un échantillon sanguin.

3.2.3.1. Culture bactérienne sur une biopsie cutanée

Cette analyse s'applique seulement au contexte d'un érythème migrant.

Trois études abordant la valeur diagnostique de la culture bactérienne d'une biopsie cutanée dans le contexte d'un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord ont été retenues [Molins *et al.*, 2014; Liveris *et al.*, 2012; Gomes-Solecki *et al.*, 2001]. Dans les trois études, le diagnostic clinique était le test de référence (voir l'annexe H du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de la culture bactérienne d'une biopsie cutanée variait de 50 % à 81 % chez les 91 participants atteints d'un érythème migrant. Aucune donnée

sur la spécificité de ce test n'a été présentée dans les études. L'écart entre les résultats de sensibilité pourrait être attribuable au protocole de culture (les trois études ont utilisé le même milieu) ou aux caractéristiques des participants inclus. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité de ce test (voir l'annexe N du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

Quatre études abordant la valeur diagnostique de la culture bactérienne d'une biopsie cutanée dans le contexte d'un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme contractée en Europe ont été retenues [Ruzic-Sabljić *et al.*, 2014; O'Rourke *et al.*, 2013; Lebech *et al.*, 2000; Picken *et al.*, 1997]. Dans les quatre études, le diagnostic clinique était le test de référence (voir l'annexe H du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de la culture bactérienne d'une biopsie cutanée variait de 24 % à 55 % chez les 2 135 participants atteints d'un érythème migrant. Aucune donnée sur la spécificité de ce test n'a été présentée dans les études. La variabilité de la sensibilité observée pourrait être attribuable à la méthode de culture bactérienne et au temps d'incubation alloué. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un faible niveau de preuve scientifique a été attribué à la sensibilité de ce test (voir l'annexe N du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

3.2.3.2. Culture bactérienne sur un échantillon sanguin

3.2.3.2.1. Présence d'un érythème migrant

Trois études abordant la valeur diagnostique de la culture bactérienne d'un échantillon sanguin dans le contexte d'un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord ont été retenues [Molins *et al.*, 2014; Liveris *et al.*, 2012; Wormser *et al.*, 1998]. Dans les trois études, le diagnostic clinique était le test de référence (voir l'annexe H du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité attribuée à la culture bactérienne d'un échantillon sanguin variait de 26 % à 57 % chez les 100 participants atteints d'un érythème migrant. Aucune donnée sur la spécificité de ce test n'a été présentée dans les études. La variabilité de la sensibilité observée pourrait être attribuable à la méthode de culture bactérienne et au temps d'incubation alloué. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité de ce test (voir l'annexe N du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

Aucune étude abordant la valeur diagnostique de la culture bactérienne d'un échantillon sanguin dans le contexte d'un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme contractée en Europe n'a été repérée.

3.2.3.2.2. Présence de manifestations évocatrices du stade disséminé précoce

Stade disséminé précoce indépendamment des manifestations (symptômes systémiques, manifestations neurologiques ou cardiaques)

Aucune étude abordant la valeur diagnostique de la culture bactérienne d'un échantillon sanguin dans le contexte du stade disséminé précoce (indépendamment des manifestations) de la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord ou en Europe n'a été repérée.

Symptômes systémiques

Aucune étude abordant la valeur diagnostique de la culture bactérienne d'un échantillon sanguin dans le contexte des symptômes systémiques généraux attribuables à la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord ou en Europe n'a été repérée (participants dont le diagnostic de maladie de Lyme est établi selon les critères reconnus par les sociétés savantes).

Neuroborréliose

Une étude abordant la valeur diagnostique de la culture bactérienne d'un échantillon sanguin dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Amérique du Nord a été repérée, mais elle n'a pas été retenue, compte tenu du faible nombre de participants inclus.

Aucune étude abordant la valeur diagnostique de la culture bactérienne d'un échantillon sanguin dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Europe n'a été repérée.

3.2.3.2.3. Présence de manifestations évocatrices du stade disséminé tardif

Aucune étude abordant la valeur diagnostique de la culture bactérienne d'un échantillon sanguin dans le contexte de manifestations évocatrice du stade disséminé tardif de la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord ou en Europe n'a été repérée.

Principaux constats

Constats issus de l'examen des guides de pratique clinique et des lignes directrices

Aucun GPC ne recommande la culture bactérienne comme test de première intention et peu recommandent son utilisation pour établir le diagnostic de la maladie de Lyme. Lorsqu'un résultat positif est obtenu, il est recommandé de le confirmer par une méthode de biologie moléculaire adéquate.

Constats issus de l'examen des études primaires

Prélèvement	Sensibilité de la culture bactérienne	
	ML contractée en Amérique du Nord	ML contractée en Europe
Biopsie cutanée	50 % à 81 % (3 études, N = 91) Niveau de preuve : insuffisant	24 % à 55 % (4 études, N = 2 135 participants) Niveau de preuve : faible
Échantillon sanguin Érythème migrant	26 % à 57 % (3 études, N = 100) Niveau de preuve : insuffisant	Aucune étude repérée

Sigles : ML : maladie de Lyme; N : nombre de participants.

Aucun résultat de spécificité n'est rapporté dans les études retenues.

Le niveau de preuve scientifique de la valeur diagnostique de la culture bactérienne (échantillon sanguin ou biopsie cutanée) conféré par les études retenues a été jugé insuffisant ou faible.

La sensibilité de la culture bactérienne varie selon le type de prélèvement et selon que la maladie de Lyme a été contractée en Amérique du Nord ou en Europe.

Les résultats les plus élevés de sensibilité ont été obtenus dans les études où les biopsies cutanées provenaient de patients atteints d'un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord.

3.3. Tests sérologiques – ELISA

L'ELISA consiste en un dosage immunoenzymatique qui permet de détecter la présence d'anticorps contre des antigènes des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* Il existe deux types de test ELISA, à savoir 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. Selon les trousse, l'ELISA peut détecter les immunoglobulines G (IgG) et les immunoglobulines M (IgM), simultanément ou séparément. Le tableau 6 ci-dessous présente les avantages et les limites de l'ELISA.

Tableau 6 Avantages et limites de l'ELISA

AVANTAGES	LIMITES
Possibilité d'être automatisé Petits volumes nécessaires Analyse objective des résultats Simplicité de réalisation	Résultats qui ne sont pas des marqueurs d'activité bactérienne ni d'efficacité thérapeutique Risque de réaction croisée Méthode de détection indirecte (dépendante de la mise en place de la réponse immunitaire)

3.3.1. Guides de pratique clinique et lignes directrices

Selon les GPC retenus, l'ELISA doit être utilisé conjointement avec l'immunobuvardage ou un autre ELISA pour assurer la meilleure sensibilité et la meilleure spécificité possibles [Lantos *et al.*, 2021; HAS, 2018a; NICE, 2018a; Hofmann *et al.*, 2017; Huppertz *et al.*, 2012].

3.3.2. Résultats issus des revues systématiques

Quatre revues systématiques abordant la valeur diagnostique de l'ELISA dans le contexte de la maladie de Lyme aux stades localisé et disséminés ont été repérées [HAS, 2018b; NICE, 2018b; Cook et Puri, 2016; Waddell *et al.*, 2016], mais aucune n'a été retenue pour étayer la preuve scientifique (voir la section intitulée « Description des études – Revues systématiques »). Les résultats des revues systématiques du NICE [2018b], de la HAS [2018b] et de Cook et Puri [2016] n'ont pas été utilisés, parce que la provenance des participants, le type de tests effectués et le choix du test de référence utilisé n'ont pas été pris en considération dans la collecte et l'analyse des données, contrairement à ce qui était prévu par l'INESSS. De même, les résultats de la revue systématique de Waddell et ses collaborateurs [2016] n'ont pas été utilisés, parce que la recherche documentaire datait de 2013 et que les critères d'inclusion déterminés par l'INESSS étaient un peu plus stricts relativement, entre autres, au test de référence et à l'année de publication. Les études primaires incluses dans ces quatre revues systématiques ont toutefois été considérées dans la recherche documentaire (voir la section intitulée « Description des études – Études primaires »).

Comme il est mentionné au début de la section intitulée « Valeur diagnostique des analyses de laboratoire », la revue systématique de la littérature a ciblé les tests sérologiques commerciaux nord-américains et seuls les résultats issus de la revue systématique de Leeflang et ses collaborateurs [2016] sont présentés relativement aux tests sérologiques commerciaux européens. Cette revue systématique n'a pas fait la distinction entre les types d'ELISA effectués et le type d'immunoglobulines (Ig) détectées. Les résultats d'intérêt sont les suivants :

- La sensibilité était de 54 % (intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] : 44 % à 65 %) chez les 874 participants atteints d'un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme contractée en Europe, et la spécificité était de 93 % (IC95 % : 90 % à 95 %) chez les 2 509 témoins. En tenant compte des différents

critères d'appréciation, un faible niveau de preuve scientifique a été attribué à la sensibilité et à la spécificité de ce test (voir l'annexe O du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

- La sensibilité était de 81 % (IC95 % : 70 % à 89 %) chez les 484 participants atteints d'une neuroborréliose contractée en Europe et la spécificité était de 94 % (IC95 % : 91 % à 96 %) chez les 2 920 témoins. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un faible niveau de preuve scientifique a été attribué à la sensibilité et à la spécificité de ce test (voir l'annexe O du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

3.3.3. Résultats issus des études primaires

Seule la valeur diagnostique des tests commerciaux nord-américains a été examinée. 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.

3.3.3.1. ELISA dont l'antigène est un lysat de cellules entières (ELISA LCE)

3.3.3.1.1. Présence d'un érythème migrant

Dix études abordant la valeur diagnostique de l'ELISA LCE dans le contexte d'un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord ont été retenues [Branda *et al.*, 2017; Molins *et al.*, 2017; Molins *et al.*, 2014; Wormser *et al.*, 2014; Wormser *et al.*, 2013; Branda *et al.*, 2011; Branda *et al.*, 2010; Gomes-Solecki *et al.*, 2002; Gomes-Solecki *et al.*, 2001; Pavia *et al.*, 2000]. Dans les dix études, le diagnostic clinique était le test de référence. Dans deux études, le diagnostic d'érythème migrant avait été confirmé par une culture chez tous les participants (voir l'annexe I du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de l'ELISA LCE variait de 42 % à 86 % chez les 1 016 participants atteints d'un érythème migrant. La spécificité variait de 87 % à 98 % chez les 5 069 témoins sains et de 85 % à 98 % chez les 5 900 témoins sains ou qui présentaient une autre condition. 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. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité de ce test et un faible niveau de preuve a été attribué à sa spécificité (voir l'annexe O du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

Deux études abordant la valeur diagnostique de l'ELISA LCE dans le contexte d'un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme contractée en Europe ont été retenues [Wormser *et al.*, 2014; Branda *et al.*, 2013]. Dans les deux études, le diagnostic clinique était le test de référence (voir l'annexe I du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité attribuée à l'ELISA LCE variait de 35 % à 70 % chez les 40 participants atteints d'un érythème migrant et la

spécificité était de 97 % chez les 100 témoins sains. L'écart entre les résultats de sensibilité pourrait être attribuable au petit nombre d'individus inclus dans les études. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité et à la spécificité de ce test (voir l'annexe O du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

3.3.3.1.2. Présence de manifestations évocatrices du stade disséminé précoce

Stade disséminé précoce indépendamment des manifestations (syntômes systémiques, manifestations neurologiques ou cardiaques)

Trois études abordant la valeur diagnostique de l'ELISA LCE dans le contexte du stade disséminé précoce (indépendamment des manifestations) de la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord ont été retenues [Branda *et al.*, 2011; Branda *et al.*, 2010; Gomes-Solecki *et al.*, 2001]. Dans les trois études, le diagnostic clinique était le test de référence (voir l'annexe I du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de l'ELISA LCE variait de 67 % à 100 % chez les 97 participants atteints de la maladie de Lyme au stade disséminé précoce. Sa spécificité variait de 95 % à 98 % chez les 1 512 témoins sains et variait de 89 % à 97 % chez les 1 762 témoins sains ou qui présentaient une autre condition. L'écart entre les résultats de sensibilité pourrait être attribuable à une différence sur le plan de la dissémination des bactéries. En effet, le résultat de 67 % a été obtenu chez des participants qui pouvaient présenter seulement un érythème migrant multiple pour être inclus, contrairement aux autres résultats, lesquels ont été obtenus chez des participants ayant des manifestations neurologiques ou cardiaques. Lorsque seules les études qui ont inclus des participants ayant des atteintes cardiaques ou neurologiques étaient considérées, la sensibilité était de 100 % (2 études, 37 participants). En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité de ce test et un faible niveau de preuve a été attribué à sa spécificité (voir l'annexe O du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

Aucune étude abordant la valeur diagnostique de l'ELISA LCE dans le contexte du stade disséminé précoce (indépendamment des manifestations) de la maladie de Lyme contractée en Europe n'a été repérée.

Syntômes systémiques

Aucune étude abordant la valeur diagnostique de l'ELISA LCE dans le contexte des syntômes systémiques généraux attribuables à la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord ou en Europe n'a été repérée (participants dont le diagnostic de maladie de Lyme est établi selon les critères reconnus par les sociétés savantes).

Neuroborréliose

Quatre études abordant la valeur diagnostique de l'ELISA LCE dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Amérique du Nord ont été retenues [Eckman *et al.*, 2018; Molins *et al.*, 2017; Molins *et al.*, 2014; Wormser *et al.*, 2013]. Le diagnostic clinique était le test de référence. Dans trois des quatre études, le diagnostic clinique était combiné à des analyses de laboratoire lorsque c'était possible et dans la quatrième étude, tous les

participants présentaient une pléiocytose et un résultat positif au test sérologique (voir l'annexe I du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de l'ELISA LCE variait de 90 % à 100 % chez les 59 participants atteints de neuroborréliose. Sa spécificité variait de 87 % à 96 % chez les 2 248 témoins sains et de 85 % à 95 % chez les 2 801 témoins sains ou qui présentaient une autre condition. Cette variation pourrait être attribuable au petit nombre de participants dans les cohortes (maximum de 20). En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité de ce test et un faible niveau de preuve a été attribué à sa spécificité (voir l'annexe O du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

Deux études abordant la valeur diagnostique de l'ELISA LCE dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Europe ont été retenues [Wormser *et al.*, 2014; Branda *et al.*, 2013]. Le test de référence était précisé dans une seule des deux études; il s'agissait du diagnostic clinique. Dans l'autre étude, le choix du diagnostic clinique comme test de référence était implicite (voir l'annexe I du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de l'ELISA LCE était de 80 % et 87 % chez les 25 participants atteints de neuroborréliose et sa spécificité était de 97 % chez les 100 témoins sains. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité et à la spécificité de ce test (voir l'annexe O du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

3.3.3.1.3. Présence de manifestations évocatrices du stade disséminé tardif

Stade disséminé tardif indépendamment des manifestations (neurologiques, articulaires ou cutanées)

Quatre études abordant la valeur diagnostique de l'ELISA LCE dans le contexte du stade disséminé tardif (indépendamment des manifestations) de la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord ont été retenues [Branda *et al.*, 2011; Branda *et al.*, 2010; Gomes-Solecki *et al.*, 2002; Gomes-Solecki *et al.*, 2001]. Dans ces quatre études, le diagnostic clinique était le test de référence (voir l'annexe I du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de l'ELISA LCE variait de 69 % à 100 % chez les 100 participants atteints du stade disséminé tardif. Sa spécificité variait de 95 % à 98 % chez les 1 512 témoins sains et de 89 % à 98 % chez les 1 540 témoins sains ou qui présentaient une autre condition. Le résultat de 69 % a été obtenu dans une cohorte de participants dont certains étaient vraisemblablement stade disséminé précoce. Lorsque ce résultat était exclu, la sensibilité était plutôt de 100 % (3 études, 71 participants). En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité de ce test et un faible niveau de preuve a été attribué à sa spécificité (voir l'annexe O du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

Une étude abordant la valeur diagnostique de l'ELISA LCE dans le contexte du stade disséminé tardif (indépendamment des manifestations) de la maladie de Lyme contractée en Europe a été retenue [Wormser *et al.*, 2014]. Le test de référence n'y était pas précisé, mais il est implicite qu'il s'agissait du diagnostic clinique (voir l'annexe I du

document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de l'ELISA LCE était de 90 % chez les 10 participants atteints du stade disséminé tardif. Aucun résultat de spécificité n'est présenté dans l'étude. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité de ce test (voir l'annexe O du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

Arthrite de Lyme

Cinq études abordant la valeur diagnostique de l'ELISA LCE dans le contexte de l'arthrite de Lyme contractée en Amérique du Nord ont été retenues [Molins *et al.*, 2017; Molins *et al.*, 2014; Wormser *et al.*, 2014; Wormser *et al.*, 2013; Gomes-Solecki *et al.*, 2002]. Dans quatre des cinq études, le test de référence était la combinaison du diagnostic clinique avec un résultat de test effectué en laboratoire (PCR dans une étude, sérologie à deux volets dans deux études et ELISA dans une étude). Dans la cinquième étude, le test de référence n'était pas précisé, mais il est implicite qu'il s'agissait du diagnostic clinique (voir l'annexe I du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de l'ELISA LCE variait de 80 % à 100 % chez les 194 participants atteints d'arthrite de Lyme. Sa spécificité variait de 87 % à 96 % chez les 2 248 témoins sains et de 85 % à 91 % chez les 2 802 témoins sains ou qui présentaient une autre condition. Le résultat de 80 % a été obtenu chez 10 participants dont le résultat à la PCR devait être positif pour être inclus. Lorsque ce résultat était exclu, la sensibilité variait de 98 % à 100 % (4 études, 184 participants). En tenant compte des différents critères d'appréciation, un faible niveau de preuve scientifique a été attribué à la sensibilité et à la spécificité de ce test (voir l'annexe O du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

Une étude abordant la valeur diagnostique de l'ELISA LCE dans le contexte de l'arthrite de Lyme contractée en Europe a été retenue [Branda *et al.*, 2013]. Le diagnostic clinique était le test de référence utilisé (voir l'annexe I du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de l'ELISA LCE était de 93 % chez les 15 participants atteints d'arthrite de Lyme et sa spécificité, de 97 % chez les 100 témoins sains. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité et à la spécificité de ce test (voir l'annexe O du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

3.3.3.2. ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique de VlsE ou la protéine entière (ELISA VlsE)

Une seule des études primaires retenues relativement à l'ELISA VlsE a utilisé la même technologie que dans la trousse actuellement utilisée au Québec [Lahey *et al.*, 2015].

3.3.3.2.1. Présence d'un érythème migrant

Sept études abordant la valeur diagnostique de l'ELISA VlsE dans le contexte d'un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord ont été retenues [Branda *et al.*, 2017; Molins *et al.*, 2016; Lahey *et al.*, 2015; Wormser *et al.*, 2014; Wormser *et al.*, 2013; Branda *et al.*, 2011; Ledue *et al.*, 2008]. Le diagnostic

clinique était le test de référence dans les sept études mais dans un cas, il devait être combiné à un résultat positif de culture bactérienne (voir l'annexe I du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de l'ELISA VlsE variait de 43 % à 76 % chez les 669 participants atteints d'un érythème migrant. Sa spécificité variait de 96 % à 99 % chez les 5 097 témoins sains et de 97 % à 99 % chez les 5 773 témoins sains ou qui présentaient une autre condition. Le résultat de sensibilité de 76 % a été obtenu sur un petit nombre de participants (n = 21) concernant lesquels très peu de détails étaient donnés. Lorsque ce résultat est exclu, la sensibilité varie plutôt de 43 % à 65 % (6 études, 648 participants). En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité de ce test et un faible niveau de preuve a été attribué à sa spécificité (voir l'annexe O du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

Deux études abordant la valeur diagnostique de l'ELISA VlsE dans le contexte d'un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme contractée en Europe ont été retenues [Wormser *et al.*, 2014; Branda *et al.*, 2013]. Dans les deux études, le test de référence était le diagnostic clinique (voir l'annexe I du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de l'ELISA VlsE était de 45 % et 70 % chez les 40 participants atteints d'un érythème migrant et sa spécificité, de 97 % chez les 100 témoins sains. L'écart entre les résultats de sensibilité pourrait être attribuable au petit nombre de participants inclus dans les études (n = 20) et à des différences sur le plan des caractéristiques de ces derniers. Le résultat de 45 % a été obtenu dans une cohorte très peu définie. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité et à la spécificité de ce test (voir l'annexe O du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

3.3.3.2.2. Présence de manifestations évocatrices du stade disséminé précoce

Stade disséminé précoce indépendamment des manifestations (symptômes systémiques, manifestations neurologiques ou cardiaques)

Deux études abordant la valeur diagnostique de l'ELISA VlsE dans le contexte du stade disséminé précoce (indépendamment des manifestations) de la maladie de Lyme en Amérique du Nord ont été retenues [Branda *et al.*, 2011; Ledue *et al.*, 2008]. Dans les deux études, le test de référence était le diagnostic clinique (voir l'annexe I du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de l'ELISA VlsE variait de 77 % à 100 % chez les 77 participants atteints de la maladie de Lyme au stade disséminé précoce. Sa spécificité variait de 98 % et 99 % chez les 1 846 témoins sains et elle était de 98 % chez les 2 086 témoins sains ou qui présentaient une autre condition. L'écart entre les résultats de sensibilité pourrait être attribuable à une différence sur le plan de la dissémination des bactéries. En effet, lorsque seuls les participants ayant des atteintes cardiaques ou neurologiques étaient considérés, la sensibilité était plutôt de 100 % (1 étude, 10 participants). En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité de ce test et un faible niveau de preuve a été attribué à sa

spécificité (voir l'annexe O du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

Aucune étude abordant la valeur diagnostique de l'ELISA VlsE dans le contexte du stade disséminé précoce (indépendamment des manifestations) de la maladie de Lyme contractée en Europe n'a été repérée.

Symptômes systémiques

Une étude abordant la valeur diagnostique de l'ELISA VlsE dans le contexte de symptômes systémiques, sans implication du système nerveux, attribuables à la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord (participants dont le diagnostic de maladie de Lyme est établi selon les critères reconnus par les sociétés savantes) a été retenue [Eckman *et al.*, 2018]. Le test de référence était une combinaison du diagnostic clinique, d'un résultat positif de sérologie et de l'absence de pléiocytose (voir l'annexe I du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de l'ELISA VlsE était de 29 % et 50 % chez les 60 participants ayant des symptômes systémiques attribuables à la maladie de Lyme et sa spécificité était de 97 % chez les témoins qui présentaient une autre condition. L'écart entre les résultats pourrait être attribuable aux caractéristiques des participants (céphalée ou trouble cognitif, respectivement). En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité et à la spécificité de ce test (voir l'annexe O du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

Aucune étude abordant la valeur diagnostique de l'ELISA VlsE dans le contexte de symptômes systémiques, sans implication du système nerveux, attribuables à la maladie de Lyme contractée en Europe (participants dont le diagnostic de maladie de Lyme est établi selon les critères reconnus par les sociétés savantes) n'a été repérée.

Neuroborréliose

Trois études abordant la valeur diagnostique de l'ELISA VlsE dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Amérique du Nord ont été retenues [Eckman *et al.*, 2018; Molins *et al.*, 2016; Wormser *et al.*, 2013]. Dans deux études, le test de référence était le diagnostic clinique combiné ou non à des analyses de laboratoire. Dans la troisième étude, le test de référence était le diagnostic clinique combiné à une pléiocytose et à un résultat positif de sérologie (voir l'annexe I du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de l'ELISA VlsE variait de 42 % à 100 % chez les 49 participants atteints de neuroborréliose. Sa spécificité variait de 98 % à 99 % chez les 2 045 témoins sains et de 95 % à 97 % chez les 2 454 témoins sains ou qui présentaient une autre condition. 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 pourrait être attribuable au petit nombre de participants inclus dans les études (de 10 à 20). En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité de ce test et un faible niveau

de preuve a été attribué à sa spécificité (voir l'annexe O du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

Deux études abordant la valeur diagnostique de l'ELISA VIsE dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Europe ont été retenues [Wormser *et al.*, 2014; Branda *et al.*, 2013]. Le test de référence était précisé dans une seule des deux études, à savoir le diagnostic clinique. Dans l'autre étude, le choix du diagnostic clinique comme test de référence était implicite (voir l'annexe I du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de l'ELISA VIsE était de 87 % et 100 % chez les 25 participants atteints de neuroborréliose et sa spécificité, de 100 % chez les 100 témoins sains. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité et à la spécificité de ce test (voir l'annexe O du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

3.3.3.2.3. Présence de manifestations évocatrices du stade disséminé tardif

Stade disséminé tardif indépendamment des manifestations (neurologiques, articulaires ou cutanées)

Deux études abordant la valeur diagnostique de l'ELISA VIsE dans le contexte du stade disséminé tardif (indépendamment des manifestations) de la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord ont été retenues [Branda *et al.*, 2011; Ledue *et al.*, 2008]. Dans les deux études, le test de référence était le diagnostic clinique (voir l'annexe I du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de l'ELISA VIsE était de 100 % chez les 29 participants atteints du stade disséminé tardif. Sa spécificité était de 98 % et 99 % chez les 1 846 témoins sains, et de 98 % chez les 2 086 témoins sains ou qui présentaient une autre condition. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité de ce test et un faible niveau de preuve a été attribué à sa spécificité (voir l'annexe O du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

Une étude abordant la valeur diagnostique de l'ELISA VIsE dans le contexte du stade disséminé tardif (indépendamment des manifestations) de la maladie de Lyme contractée en Europe a été retenue [Wormser *et al.*, 2014]. Le test de référence n'était pas précisé dans cette étude, mais il était implicite qu'il s'agissait d'un diagnostic clinique (voir l'annexe I du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de l'ELISA VIsE était de 100 % chez les 10 participants atteints au stade disséminé tardif. Aucun résultat de spécificité n'est présenté dans l'étude. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité de ce test (voir l'annexe O du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

Arthrite de Lyme

Trois études abordant la valeur diagnostique de l'ELISA VlsE dans le contexte de l'arthrite de Lyme contractée en Amérique du Nord ont été retenues [Molins *et al.*, 2016; Wormser *et al.*, 2014; Wormser *et al.*, 2013]. Le test de référence était le diagnostic clinique combiné à un résultat positif au test de l'ELISA dans une étude et à un résultat positif de sérologie à deux volets dans une autre étude. Le test de référence n'était pas précisé dans la troisième étude, mais il était implicite qu'il s'agissait d'un diagnostic clinique (voir l'annexe I du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de l'ELISA VlsE variait de 98 % à 100 % chez les 155 participants atteints d'arthrite de Lyme. Sa spécificité variait de 98 % à 99 % chez les 2 045 témoins sains et de 97 % à 99 % chez les 2 410 témoins sains ou qui présentaient une autre condition. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un faible niveau de preuve scientifique a été attribué à la sensibilité et à la spécificité de ce test (voir l'annexe O du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

Une étude abordant la valeur diagnostique de l'ELISA VlsE dans le contexte de l'arthrite de Lyme contractée en Europe a été retenue [Branda *et al.*, 2013]. Le diagnostic clinique était le test de référence utilisé (voir l'annexe I du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de l'ELISA VlsE était de 100 % chez les 15 participants atteints d'arthrite de Lyme et sa spécificité était de 100 % chez les 100 témoins sains. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité et à la spécificité de ce test (voir l'annexe O du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

Principaux constats

Constats issus de l'examen des guides de pratique clinique et des lignes directrices

Les GPC recommandent d'utiliser l'ELISA conjointement avec l'immunobuvardage ou un autre ELISA (sérologie à deux volets) pour établir le diagnostic de la maladie de Lyme plutôt que de les utiliser de façon isolée.

Constats issus de la revue systématique de Leeflang et ses collaborateurs [2016] sur les tests commerciaux européens

ELISA (les deux types de test confondus) – Tests commerciaux européens

Manifestations	Sensibilité
	ML contractée en Europe
Érythème migrant	54 % (IC95 % : 44 % à 65 %) (13 études, N = 874) Niveau de preuve : faible
Stade disséminé précoce Neuroborréliose	81 % (IC95 % : 70 % à 89 %) (11 études, N = 484) Niveau de preuve : faible

Sigles : ML : maladie de Lyme; N : nombre de participants

Spécificité (obtenue sur le plus grand nombre de témoins) : 94 % (IC95 % : 91 % à 96 %)
(11 études, 2 920 participants, niveau de preuve jugé faible)

Constats issus de l'examen des études primaires

ELISA LCE – Tests commerciaux nord-américains

Manifestations	Sensibilité de l'ELISA LCE (tests commerciaux américains)	
	ML contractée en Amérique du Nord	ML contractée en Europe
Érythème migrant	42 % à 86 % (10 études, N = 1 016) Niveau de preuve : insuffisant	35 % et 70 % (2 études, N = 40) Niveau de preuve : insuffisant
Stade disséminé précoce		
Toutes les manifestations	67 % à 100 % (3 études, N = 97) Niveau de preuve : insuffisant	Aucune étude repérée
Manifestations cardiaques ou neurologiques	100 % (2 études, N = 37) Niveau de preuve : insuffisant	Aucune étude repérée
Neuroborréliose	90 % à 100 % (4 études, N = 59) Niveau de preuve : insuffisant	80 % et 87 % (2 études, N = 25) Niveau de preuve : insuffisant
Stade disséminé tardif		
Toutes les manifestations	100 % (3 études, N = 71) Niveau de preuve : insuffisant	90 % (1 étude, N = 10) Niveau de preuve : insuffisant
Arthrite de Lyme	98 % à 100 % (4 études, N = 184) Niveau de preuve : faible	93 % (1 étude, N = 15) Niveau de preuve : insuffisant

Sigles : ML : maladie de Lyme; N : nombre de participants.

Type de témoins	Spécificité ¹ de l'ELISA LCE	
	ML contractée en Amérique du Nord	ML contractée en Europe
Sains	87 % à 98 % (10 études, N = 5 069) Niveau de preuve : faible	97 % (2 études, N = 100) Niveau de preuve : insuffisant
Sains ou qui présentent une autre condition	85 % à 98 % (10 études, N = 5 900) Niveau de preuve : faible	Aucune étude repérée

Sigles : ML : maladie de Lyme; N : nombre de participants

¹ La spécificité rapportée est celle obtenue chez le plus grand nombre de participants.

ELISA VisE – Tests commerciaux nord-américains

Manifestations	Sensibilité de l'ELISA VisE (tests commerciaux américains)	
	ML contractée en Amérique du Nord	ML contractée en Europe
Érythème migrant	43 % à 65 % (6 études, N = 648) Niveau de preuve : insuffisant	45 % à 70 % (2 études, N = 40) Niveau de preuve : insuffisant
Stade disséminé précoce		
Toutes les manifestations	77 % à 100 % (2 études, N = 77) Niveau de preuve : insuffisant	Aucune étude repérée
Symptômes systémiques	29 % et 50 % (1 étude, N = 60) Niveau de preuve : insuffisant	Aucune étude repérée

Manifestations cardiaques ou neurologiques	100 % (1 étude, N = 10) Niveau de preuve : insuffisant	Aucune étude repérée
Neuroborréliose	42 % à 100 % (3 études, N = 49) Niveau de preuve : insuffisant	87 % et 100 % (2 études, N = 25) Niveau de preuve : insuffisant
Stade disséminé tardif		
Toutes les manifestations	100 % (2 études, N = 29) Niveau de preuve : insuffisant	100 % (1 étude, N = 10) Niveau de preuve : insuffisant
Arthrite de Lyme	98 % à 100 % (3 études, N = 155) Niveau de preuve : faible	100 % (1 étude, N = 15) Niveau de preuve : insuffisant

Type de témoins	Spécificité ¹ de l'ELISA VlsE	
	ML contractée en Amérique du Nord	ML contractée en Europe
Sains	96 % à 99 % (7 études, N = 5 097) Niveau de preuve : faible	100 % (1 étude, N = 100) Niveau de preuve : insuffisant
Sains ou qui présentent une autre condition	97 % à 99 % (7 études, N = 5 773) Niveau de preuve : faible	Aucune étude repérée

Sigles : ML : maladie de Lyme; N : nombre de participants.

¹ La spécificité rapportée est celle obtenue chez le plus grand nombre de témoins.

Le niveau de preuve scientifique de la valeur diagnostique de l'ELISA LCE et de l'ELISA VlsE conféré par les études retenues a été jugé insuffisant ou faible.

La sensibilité des deux types d'ELISA est faible au début de l'infection et augmente avec la progression de la maladie. De façon générale, la sensibilité de l'ELISA VlsE est au moins égale à celle de l'ELISA LCE.

La spécificité de l'ELISA VlsE est plus élevée que celle de l'ELISA LCE.

La sensibilité des deux types d'ELISA est peu influencée par le lieu géographique (continent) où la maladie de Lyme a été contractée.

3.4. Tests sérologiques – CLIA

Le CLIA est un dosage immunologique par chimiluminescence (de l'anglais *chemiluminescent immunoassay* qui permet de détecter la présence d'anticorps contre des antigènes des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* La protéine membranaire recombinante VlsE est l'antigène utilisé dans la capture des anticorps du patient. Actuellement, ce type de test n'est pas offert par les laboratoires de biologie médicale québécois ni au LNM. Les avantages et les limites de ce test sont les mêmes que ceux de l'ELISA (voir le [tableau 6](#)).

3.4.1. Guides de pratique clinique et lignes directrices

Aucun GPC retenu n'aborde spécifiquement l'utilisation du CLIA pour établir le diagnostic de la maladie de Lyme [Lantos *et al.*, 2021; HAS, 2018a; NICE, 2018a; Hofmann *et al.*, 2017; Huppertz *et al.*, 2012].

3.4.2. Résultats issus des revues systématiques

Deux revues systématiques abordant la valeur diagnostique du CLIA dans le contexte de la maladie de Lyme aux stades localisé et disséminés ont été repérées [NICE, 2018b; Waddell *et al.*, 2016], mais aucune n'a été retenue pour étayer la preuve scientifique (voir la section intitulée « Description des études – Revues systématiques »). Les résultats de la revue systématique du NICE [2018b] n'ont pas été utilisés, parce que la provenance des participants, le type de tests effectués et le choix du test de référence utilisé n'ont pas été pris en considération dans la collecte et l'analyse des données, contrairement à ce qui était prévu par l'INESSS. De même, les résultats de la revue systématique de Waddell et ses collaborateurs [2016] n'ont pas été utilisés, parce que la recherche documentaire datait de 2013 et que les critères d'inclusion déterminés par l'INESSS étaient un peu plus stricts relativement, entre autres, au test de référence et à l'année de publication. Les études primaires incluses dans ces deux revues systématiques ont toutefois été considérées dans la recherche documentaire (voir la section intitulée « Description des études – Études primaires »).

Comme il a été mentionné au début de la section intitulée « Valeur diagnostique des analyses de laboratoire », la revue systématique de la littérature a ciblé les tests sérologiques commerciaux nord-américains et seuls les résultats issus de la revue systématique de Leeflang et ses collaborateurs [2016] sont présentés relativement aux tests sérologiques commerciaux européens. Cette revue systématique n'a présenté aucun résultat relativement à la valeur diagnostique du CLIA dans le contexte de la maladie de Lyme aux stades localisé et disséminés.

3.4.3. Résultats issus des études primaires

Seule la valeur diagnostique des tests commerciaux nord-américains a été examinée.

3.4.3.1. Présence d'un érythème migrant

Deux études abordant la valeur diagnostique du CLIA dans le contexte d'un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord ont été retenues [Branda *et al.*, 2017; Ledue *et al.*, 2008]. Dans les deux études, le diagnostic clinique était le test de référence (voir l'annexe I du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité du CLIA dont l'antigène est la protéine entière de VlsE était de 55 % et 68 % chez les 74 patients atteints d'un érythème migrant. Sa spécificité était de 98 % et 100 % chez les 1 780 témoins sains et de 98 % chez les 2 063 témoins sains ou qui présentaient une autre condition. L'écart entre les résultats de sensibilité pourrait être attribuable à une proportion différente de participants chez lesquels la dissémination a commencé. En tenant compte des

différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité de ce test et un faible niveau de preuve à sa spécificité (voir l'annexe P du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

Aucune étude abordant la valeur diagnostique du CLIA dans le contexte d'un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme contractée en Europe n'a été repérée.

3.4.3.2. Présence de manifestations évocatrices du stade disséminé précoce

Stade disséminé précoce indépendamment des manifestations (symptômes systémiques, manifestations neurologiques ou cardiaques)

Une étude abordant la valeur diagnostique du CLIA dans le contexte du stade disséminé précoce de la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord [Ledue *et al.*, 2008] a été retenue. Dans cette étude, le diagnostic clinique était le test de référence (voir l'annexe I du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité du CLIA était de 62 % et 76 % chez les 67 patients atteints de la maladie de Lyme au stade disséminé précoce. Sa spécificité était de 100 % chez les 600 témoins sains et de 98 % chez les 786 témoins sains ou qui présentaient une autre condition. L'écart entre les résultats de sensibilité pourrait être attribuable à une différence sur le plan de la dissémination des bactéries (disséminé précoce ou présence de la maladie depuis moins de deux mois). En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité et à la spécificité de ce test (voir l'annexe P du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

Aucune étude abordant la valeur diagnostique du CLIA dans le contexte du stade disséminé précoce de la maladie de Lyme contractée en Europe n'a été repérée.

Symptômes systémiques

Aucune étude abordant la valeur diagnostique du CLIA dans le contexte des symptômes systémiques généraux attribuables à la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord ou en Europe (participants dont le diagnostic de maladie de Lyme est établi selon les critères reconnus par les sociétés savantes) n'a été repérée.

Neuroborréliose

Aucune étude abordant la valeur diagnostique du CLIA dans le contexte de la neuroborréliose contractée Amérique du Nord ou en Europe n'a été repérée.

3.4.3.3. Présence de manifestations évocatrices du stade disséminé tardif

Stade disséminé tardif indépendamment des manifestations (neurologiques, articulaires ou cutanées)

Une étude abordant la valeur diagnostique du CLIA dans le contexte du stade disséminé tardif (indépendamment des manifestations) de la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord a été retenue [Ledue *et al.*, 2008]. Dans cette étude, le diagnostic clinique était le test de référence (voir l'annexe I du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité du CLIA était de 100 %

chez les 11 patients atteints au stade disséminé tardif. Sa spécificité était de 99 % chez les 600 témoins sains et de 98 % chez les 786 témoins sains ou qui présentaient une autre condition. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité et à la spécificité de ce test (voir l'annexe P du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

Aucune étude abordant la valeur diagnostique du CLIA dans le contexte du stade disséminé tardif (indépendamment des manifestations) de la maladie de Lyme contractée en Europe n'a été repérée.

Arthrite de Lyme

Aucune étude abordant la valeur diagnostique du CLIA dans le contexte de l'arthrite de Lyme contractée Amérique du Nord ou en Europe n'a été repérée.

Principaux constats

Constats issus de l'examen des guides de pratique clinique et des lignes directrices

Aucun GPC n'aborde spécifiquement l'utilisation du CLIA pour établir le diagnostic de la maladie de Lyme.

Constats issus de la revue systématique de Leeflang et ses collaborateurs [2016] sur les tests commerciaux européens

CLIA – Tests commerciaux européens

Aucun résultat n'est présenté dans la revue systématique.

Constats issus de l'examen des études primaires

CLIA – Tests commerciaux nord-américains

Manifestations	Sensibilité du CLIA	
	ML contractée en Amérique du Nord	ML contractée en Europe
Érythème migrant	55 % et 68 % (2 études, N = 74) Niveau de preuve : insuffisant	Aucune étude repérée
Stade disséminé précoce Toutes les manifestations	62 % et 76 % (1 étude, N = 67) Niveau de preuve : insuffisant	Aucune étude repérée
Stade disséminé tardif Toutes les manifestations	100 % (1 étude, N = 11) Niveau de preuve : insuffisant	Aucune étude repérée

Type de témoins	Spécificité ¹ du CLIA	
	ML contractée en Amérique du Nord	ML contractée en Europe
Sains	98 % et 100 % (2 études, N = 1 780) Niveau de preuve : faible	Aucune étude repérée
Sains ou qui présentent une autre condition	98 % (2 études, N = 2 063) Niveau de preuve : faible	Aucune étude repérée

Sigles : ML : maladie de Lyme; N : nombre de participants.

¹ La spécificité rapportée est celle obtenue chez le plus grand nombre de témoins.

Le niveau de preuve scientifique de la valeur diagnostique du CLIA conféré par les études retenues a été jugé insuffisant.

La sensibilité du CLIA est faible au début de l'infection et élevée dans le contexte du stade disséminé tardif.

La spécificité du CLIA est élevée.

Les seules études retenues ont examiné la valeur diagnostique du CLIA pour la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord.

3.5. Tests sérologiques – Immunobuvardage

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 géoespèces, ce qui explique l'utilisation de trousse différentes selon le continent où la maladie aurait pu être contractée. Les critères de positivité sont aussi différents selon que la maladie de Lyme a été contractée en Amérique du Nord⁵ ou en Europe⁶.

Les IgM et les IgG sont détectées séparément. Selon l'arbre décisionnel des CDC⁷, les résultats d'IgG et d'IgM doivent être considérés chez les patients ayant des symptômes et des signes depuis 30 jours ou moins, alors que seuls les résultats d'IgG doivent être considérés chez les patients dont les symptômes durent depuis plus de 30 jours.

Jusqu'au printemps 2020 le test d'immunobuvardage était effectué au LNM, il a ensuite été rapatrié au Laboratoire de santé publique du Québec (LSPQ). Le tableau 7 ci-dessous présente les avantages et les limites de l'immunobuvardage.

Tableau 7 Avantage et limites de l'immunobuvardage

AVANTAGE	LIMITES
Détection d'anticorps contre des protéines spécifiques	Résultats qui ne sont pas des marqueurs d'activité ni d'efficacité thérapeutique Analyse subjective des résultats (lecture et interprétation visuelle) Possibilité de faux-positifs concernant les IgM Test laborieux Méthode de détection indirecte (dépendante de la mise en place de la réponse immunitaire)

⁵ Résultat d'IgM positif : au moins deux antigènes bactériens sur trois sont reconnus; résultat d'IgG positif : au moins cinq antigènes bactériens sur dix sont reconnus [CDC, 1995].

⁶ Interprétation selon les critères de la trousse utilisée. Par exemple, dans le cas de la trousse MiQ 12 plus VIsE [Branda *et al.*, 2013], un résultat l'IgM est considéré positif lorsqu'au moins un antigène sur cinq est reconnu et un résultat d'IgG lorsqu'au moins deux antigènes sur 10 sont reconnus.

⁷ Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Lyme Disease – Diagnosis and Testing [site Web]. Disponible à : <https://www.cdc.gov/lyme/diagnostesting/index.html>.

3.5.1. Guides de pratique clinique et lignes directrices

Selon ce qu'indiquent les GPC retenus, l'immunobuvardage doit être utilisé conjointement avec l'ELISA pour assurer la meilleure sensibilité et la meilleure spécificité possibles [Lantos *et al.*, 2021; HAS, 2018a; NICE, 2018a; Hofmann *et al.*, 2017; Huppertz *et al.*, 2012].

Alors que la HAS recommande de ne pas utiliser un résultat d'immunobuvardage seul pour établir le diagnostic de maladie de Lyme [HAS, 2018a]. le NICE recommande son utilisation pour aider à exclure le diagnostic de maladie de Lyme chez les personnes qui ont des symptômes depuis au moins 12 semaines et dont le résultat à l'ELISA a été négatif à plus d'une reprise [NICE, 2018a].

3.5.2. Résultats issus des revues systématiques

Quatre revues systématiques abordant la valeur diagnostique de l'immunobuvardage dans le contexte de la maladie de Lyme aux stades localisé et disséminés ont été repérées [HAS, 2018b; NICE, 2018b; Cook et Puri, 2016; Waddell *et al.*, 2016], mais aucune n'a été retenue pour étayer la preuve scientifique (voir la section intitulée « Description des études – Revues systématiques »). Les résultats des revues systématiques du NICE [2018b], de la HAS [2018b] et de Cook et Puri [2016] n'ont pas été utilisés, parce que la provenance des patients, le type de tests effectués et le choix du test de référence utilisé n'ont pas été pris en considération dans la collecte et l'analyse des données, contrairement à ce qui était prévu par l'INESSS. De même, les résultats de la revue systématique de Waddell et ses collaborateurs [2016] n'ont pas été utilisés, parce que la recherche documentaire datait de 2013 et que les critères d'inclusion déterminés par l'INESSS étaient un peu plus stricts relativement, entre autres, au test de référence et à l'année de publication. Les études primaires incluses dans ces quatre revues systématiques ont toutefois été considérées dans la recherche documentaire (voir la section intitulée « Description des études – Études primaires »).

Comme il a été mentionné au début de la section intitulée « Valeur diagnostique des analyses de laboratoire », la revue systématique de la littérature a ciblé les tests sérologiques commerciaux nord-américains et seuls les résultats issus de la revue systématique de Leeflang et ses collaborateurs [2016] sont présentés relativement aux tests sérologiques commerciaux européens. Les résultats d'intérêt sur l'immunobuvardage sont les suivants :

- La sensibilité était de 58 % (IC95 % : 49 % à 67 %) chez les 161 patients atteints d'un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme contractée en Europe et la spécificité était de 86 % (IC95 % : 75 % à 93 %) chez les 289 témoins. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un faible niveau de preuve scientifique a été attribué à la sensibilité et à la spécificité de ce test (voir l'annexe Q du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

- La sensibilité était de 81 % (IC95 % : 57 % à 94 %) chez les 33 patients atteints d'une neuroborréliose contractée en Europe et la spécificité était de 92 % (IC95 % : 88 % à 95 %) chez les 286 témoins. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un faible niveau de preuve scientifique a été attribué à la sensibilité et à la spécificité de ce test (voir l'annexe Q du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

3.5.3. Résultats issus des études primaires

Aucune des études primaires abordant l'immunobuvardage qui ont été retenues n'a utilisé la même technologie que celle de la trousse utilisée au LNM et actuellement utilisée au LSPQ.

Les données ont été extraites conformément à l'arbre décisionnel des CDC⁸, 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. Seule la valeur diagnostique des tests commerciaux américains a été examinée.

3.5.3.1. Présence d'un érythème migrant

Neuf études abordant la valeur diagnostique de l'immunobuvardage dans le contexte d'un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord ont été retenues [Molins *et al.*, 2016; Molins *et al.*, 2014; Branda *et al.*, 2011; Porwancher *et al.*, 2011; Branda *et al.*, 2010; Ledue *et al.*, 2008; Trevejo *et al.*, 1999; Fawcett *et al.*, 1998; Sivak *et al.*, 1996]. Le diagnostic clinique était le test de référence dans les neuf études et il était combiné à un résultat positif à une culture dans trois de ces études (voir l'annexe I du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de l'immunobuvardage variait de 20 % à 88 % chez les 423 patients atteints d'un érythème migrant. Sa spécificité variait de 90 % à 99 % chez les 2 540 témoins sains et de 77 % à 100 % chez les 2 649 témoins sains ou qui présentaient une autre condition. La majorité des résultats de sensibilité sont inférieurs à 50 %. Le résultat de 70 % pourrait être attribuable au petit nombre de patients inclus dans l'étude (n = 10) et le résultat de 88 % s'explique par le type de population incluse (dissémination vraisemblablement un peu plus avancée; l'étude comportait 2 cohortes : une sensibilité de 50 % a été obtenue chez les participants inclus dans la cohorte érythème migrant aigu et une sensibilité de 88 % a été obtenue chez les participants inclus dans la cohorte érythème migrant depuis au moins 7 jours). Lorsque le résultat obtenu chez 10 participants et celui obtenu dans un groupe composé d'une plus grande proportion de patients chez qui la dissémination de la maladie était vraisemblablement plus avancée étaient exclus, la sensibilité de l'immunobuvardage variait de 29 % à 53 % (8 études, 413 participants). De plus, la spécificité variait de 89 % à 100 % chez les témoins sains

⁸ Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Lyme Disease – Diagnosis and Testing [site Web]. Disponible à : <https://www.cdc.gov/lyme/diagnostesting/index.html>.

ou qui présentaient une autre condition lorsque le résultat obtenu dans une cohorte entièrement composée de personnes qui présentaient une autre condition était exclu (8 études, 2 568 participants). En tenant compte des différents critères d'appréciation, un faible niveau de preuve scientifique a été attribué à la sensibilité et à la spécificité de ce test (voir l'annexe Q du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

Une étude abordant la valeur diagnostique de l'immunobuvardage dans le contexte d'un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme contractée en Europe a été retenue [Branda *et al.*, 2013]. Dans cette étude, le diagnostic clinique était le test de référence (voir l'annexe I du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de l'immunobuvardage était de 20 % chez les 20 patients atteints d'un érythème migrant et sa spécificité était de 100 % chez les 100 témoins sains. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité et à la spécificité de ce test (voir l'annexe Q du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

3.5.3.2. Présence de manifestations évocatrices du stade disséminé précoce

Stade disséminé précoce indépendamment des manifestations (symptômes systémiques, manifestations neurologiques ou cardiaques)

Quatre études abordant la valeur diagnostique de l'immunobuvardage dans le contexte de la maladie de Lyme au stade disséminé précoce contractée en Amérique du Nord ont été retenues [Branda *et al.*, 2011; Porwancher *et al.*, 2011; Branda *et al.*, 2010; Ledue *et al.*, 2008]. Dans les quatre études, le test de référence était le diagnostic clinique combiné à la sérologie, établi selon les définitions de surveillance des CDC (voir l'annexe I du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de l'immunobuvardage variait de 65 % à 100 % chez les 122 patients atteints de la maladie de Lyme au stade disséminé précoce. Sa spécificité variait de 95 % à 99 % chez les 1 862 témoins sains et de 94 % à 100 % chez les 2 114 témoins sains ou qui présentaient une autre condition. L'écart entre les résultats de sensibilité pourrait être attribuable à une différence sur le plan de la dissémination des bactéries. En effet, lorsque seuls les patients ayant des atteintes cardiaques ou neurologiques étaient considérés, la sensibilité variait plutôt de 89 % à 100 % (3 études, 55 participants). En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité de ce test et un faible niveau de preuve a été attribué à sa spécificité (voir l'annexe Q du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

Aucune étude abordant la valeur diagnostique de l'immunobuvardage dans le contexte de la maladie de Lyme au stade disséminé précoce contractée en Europe n'a été repérée.

Symptômes systémiques

Aucune étude abordant la valeur diagnostique de l'immunobuvardage dans le contexte des symptômes systémiques généraux attribuables à la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord ou en Europe n'a été repérée (participants dont le diagnostic de maladie de Lyme est établi selon les critères reconnus par les sociétés savantes).

Neuroborréliose

Deux études abordant la valeur diagnostique de l'immunobuvardage dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Amérique du Nord ont été retenues [Molins *et al.*, 2016; Molins *et al.*, 2014]. Dans les deux études, le test de référence était le diagnostic clinique (voir l'annexe I du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de l'immunobuvardage était de 100 % chez les 20 patients atteints de neuroborréliose. Sa spécificité était de 90 % et 97 % chez les 406 témoins sains et de 89 % et 95 % chez les 694 témoins sains ou qui présentaient une autre condition. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité de ce test et un faible niveau de preuve a été attribué à sa spécificité (voir l'annexe Q du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

Une étude abordant la valeur diagnostique de l'immunobuvardage dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Europe [Branda *et al.*, 2013] a été retenue. Dans cette étude, le test de référence était le diagnostic clinique (voir l'annexe I du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de l'immunobuvardage était de 53 % chez les 15 patients atteints de neuroborréliose et sa spécificité était de 100 % chez les 100 témoins sains. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité et à la spécificité de ce test (voir l'annexe Q du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

3.5.3.3. Présence de manifestations évocatrices du stade disséminé tardif

Stade disséminé tardif indépendamment des manifestations (neurologiques, articulaires ou cutanées)

Trois études abordant la valeur diagnostique de l'immunobuvardage dans le contexte du stade disséminé tardif (indépendamment des manifestations) de la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord ont été retenues [Branda *et al.*, 2011; Branda *et al.*, 2010; Ledue *et al.*, 2008]. Dans les trois études, le test de référence était le diagnostic clinique établi selon les définitions de surveillance des CDC (voir l'annexe I du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de l'immunobuvardage était de 100 % chez les 52 patients atteints au stade disséminé tardif. Sa spécificité était de 100 % chez les 1 412 témoins sains et variait de 95 % à 100 % chez les 1 540 témoins sains ou qui présentaient une autre condition. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité de ce test et un faible niveau de preuve a été attribué à sa

spécificité (voir l'annexe Q du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

Aucune étude abordant la valeur diagnostique de l'immunobuvardage dans le contexte du stade disséminé tardif (indépendamment des manifestations) de la maladie de Lyme contractée en Europe n'a été repérée.

Arthrite de Lyme

Trois études abordant la valeur diagnostique de l'immunobuvardage dans le contexte de l'arthrite de Lyme contractée en Amérique du Nord ont été retenues [Molins *et al.*, 2016; Molins *et al.*, 2014; Porwancher *et al.*, 2011]. Dans les trois études, le test de référence était le diagnostic clinique établi selon les définitions de surveillance des CDC (voir l'annexe I du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de l'immunobuvardage variait de 97 % à 100 % chez les 87 patients atteints d'arthrite de Lyme. Sa spécificité variait de 95 % à 100 % chez les 856 témoins sains et de 96 % à 99 % chez les 1 239 témoins sains ou qui présentaient une autre condition. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité de ce test et un faible niveau de preuve a été attribué à sa spécificité (voir l'annexe Q du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

Une étude abordant la valeur diagnostique de l'immunobuvardage dans le contexte de l'arthrite de Lyme contractée en Europe a été retenue [Branda *et al.*, 2013]. Dans cette étude, le test de référence était le diagnostic clinique (voir l'annexe I du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de l'immunobuvardage était de 67 % chez les 15 patients atteints d'arthrite de Lyme et sa spécificité était de 100 % chez les 100 témoins sains. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité et à la spécificité de ce test (voir l'annexe Q du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

Principaux constats

Constats issus de l'examen des guides de pratique clinique et des lignes directrices

Les GPC retenus recommandent d'utiliser l'immunobuvardage conjointement avec l'ELISA pour assurer une sensibilité et une spécificité optimales. Alors que la HAS recommande de ne pas utiliser le résultat d'immunobuvardage seul pour établir le diagnostic de la maladie de Lyme, le NICE recommande l'utilisation de l'immunobuvardage seul pour aider à exclure ce diagnostic chez les patients qui présentent des symptômes depuis au moins 12 semaines et dont le résultat à l'ELISA a été négatif à plus d'une reprise.

Constats issus de la revue systématique de Leeflang et ses collaborateurs [2016] sur les tests commerciaux européens

Immunobuvardage – Tests commerciaux européens

Manifestations	Sensibilité
	ML contractée en Europe
Érythème migrant	58 % (IC95 % : 49 % à 67 %) (3 études, N = 161) Niveau de preuve : faible
Stade disséminé précoce Neuroborréliose	81 % (IC95 % : 57 % à 94 %) (2 études, N = 33) Niveau de preuve : faible

Sigles : ML : maladie de Lyme; N : nombre de participants.

Spécificité (obtenue sur le plus grand nombre de témoins) : 86 % (IC95 % : 75 % à 93 %)
(3 études, 289 participants, niveau de preuve jugé faible)

Constats issus de l'examen des études primaires

Immunobuvardage – Tests commerciaux nord-américains

Manifestations	Sensibilité de l'immunobuvardage	
	ML contractée en Amérique du Nord	ML contractée en Europe
Érythème migrant	29 % à 53 % (8 études, N = 413) Niveau de preuve : faible	20 % (1 étude, N = 20) Niveau de preuve : insuffisant
Stade disséminé précoce		
Toutes les manifestations	65 % à 100 % (4 études, N = 122) Niveau de preuve : insuffisant	Aucune étude repérée
Manifestations cardiaques ou neurologiques	89 % à 100 % (3 études, N = 55) Niveau de preuve : insuffisant	Aucune étude repérée
Neuroborréliose	100 % (2 études, N = 20) Niveau de preuve : insuffisant	53 % (1 étude, N = 15) Niveau de preuve : insuffisant
Stade disséminé tardif		
Toutes les manifestations	100 % (3 études, N = 52) Niveau de preuve : insuffisant	Aucune étude repérée
Arthrite de Lyme	97 % à 100 % (3 études, N = 87) Niveau de preuve : insuffisant	67 % (1 étude, N = 15) Niveau de preuve : insuffisant

Type de témoins	Spécificité ¹ de l'immunobuvardage	
	ML contractée en Amérique du Nord	ML contractée en Europe
Sains	90 % à 99 % (9 études, N = 2 540) Niveau de preuve : faible	100 % (1 étude, N = 100) Niveau de preuve : insuffisant

Sains ou qui présentent une autre condition	89 % à 100 % (8 études, N = 2 568) Niveau de preuve : faible	Aucune étude repérée
---	--	----------------------

Sigles : ML : maladie de Lyme; N : nombre de participants

¹ La spécificité rapportée est celle obtenue chez le plus grand nombre de témoins.

Le niveau de preuve scientifique de la valeur diagnostique de l'immunobuvardage conféré par les études retenues a été jugé insuffisant ou faible.

La sensibilité est faible au début de l'infection et augmente avec la progression de la maladie.

La spécificité est variable chez les patients sains ou qui présentent une autre condition.

La sensibilité de l'immunobuvardage est influencée par le lieu géographique (continent) où la maladie de Lyme a été contractée.

3.6. Tests sérologiques – sérologie à deux volets

La sérologie à deux volets est composée d'un test de dépistage (premier volet) et d'un test de confirmation (deuxième volet). Il existe différentes modalités de sérologie à deux volets selon le type de test effectué, la plus commune étant un ELISA suivi d'un immunobuvardage. Seuls les échantillons dont le résultat est équivoque ou positif lors du test de dépistage sont analysés à l'aide du test de confirmation. Au Québec, le test de dépistage est un ELISA VIsE et le test de confirmation est un immunobuvardage. Le tableau 8 ci-dessous présente les avantages et les limites de la sérologie à deux volets.

Tableau 8 Avantage et limites de la sérologie à deux volets

AVANTAGE	LIMITES
Détection d'anticorps contre des protéines spécifiques	Résultats qui ne sont pas des marqueurs d'activité ni d'efficacité thérapeutique Analyse subjective des résultats et possibilité de faux positifs concernant l'IgM (immunobuvardage) Tests laborieux Méthode de détection indirecte (dépendante de la mise en place de la réponse immunitaire)

3.6.1. Guides de pratique clinique et lignes directrices

Dans l'ensemble des GPC retenus, la sérologie à deux volets est recommandée pour contribuer à établir le diagnostic de la maladie de Lyme. Le NICE et la HAS précisent qu'elle doit inclure un ELISA et un immunobuvardage [HAS, 2018a; NICE, 2018a], alors que l'IDSA considère que les combinaisons ELISA-immunobuvardage et ELISA-ELISA sont équivalentes [Lantos *et al.*, 2021]. Pour leur part, la SAD et la GAPAH mentionnent que le test de dépistage peut être réalisé à l'aide de différentes techniques [Hofmann *et al.*, 2017; Huppertz *et al.*, 2012].

La HAS recommande de ne pas utiliser les tests ELISA et d'immunobuvardage de première génération; seuls les tests les plus récents et performants devraient être utilisés [HAS, 2018a].

3.6.1.1. Présence d'un érythème migrant

Les GPC retenus recommandent de ne pas effectuer d'analyse de laboratoire en présence d'un érythème migrant isolé typique [Lantos *et al.*, 2021; HAS, 2018a; NICE, 2018a; Hofmann *et al.*, 2017; Huppertz *et al.*, 2012]. Plus précisément :

- l'IDSA souligne le manque de sensibilité des tests sérologiques dans les deux premières semaines de l'infection [Lantos *et al.*, 2021];
- la GAPAH souligne que les résultats des tests sérologiques sont souvent négatifs à ce stade de la maladie et que ces tests ne devraient pas être effectués [Huppertz *et al.*, 2012].

Quatre GPC abordent le diagnostic de la maladie de Lyme en présence d'un érythème migrant atypique [Lantos *et al.*, 2021; HAS, 2018a; Hofmann *et al.*, 2017; Huppertz *et al.*, 2012], mais seules la SAD et l'IDSA recommandent d'effectuer des tests sérologiques [Lantos *et al.*, 2021; Hofmann *et al.*, 2017]. Dans ce contexte, l'IDSA précise qu'un échantillon prélevé en phase de convalescence peut être nécessaire si un résultat négatif est obtenu sur l'échantillon prélevé en phase aiguë [Lantos *et al.*, 2021]. Pour sa part, la SAD suggère d'envisager la PCR sur biopsie cutanée ou la culture bactérienne pour clarifier le diagnostic advenant un tel résultat négatif [Hofmann *et al.*, 2017].

Seuls trois GPC abordent le diagnostic de la maladie de Lyme en présence d'un érythème migrant multiple. Alors que, selon la HAS et l'IDSA, le diagnostic de l'érythème migrant multiple est clinique parce que les tests sérologiques ne donnent pas toujours des résultats positifs [Lantos *et al.*, 2021; HAS, 2018a], selon la SAD, les tests sérologiques doivent être effectués dans tous les cas [Hofmann *et al.*, 2017]. Lorsque le résultat est négatif et que la suspicion demeure, une PCR ou une culture bactérienne est requise, selon les auteurs. L'IDSA recommande toutefois d'effectuer un test sérologique si l'érythème migrant multiple est atypique et, comme pour l'érythème migrant isolé atypique, les auteurs mentionnent qu'un échantillon prélevé en phase de convalescence peut être nécessaire [Lantos *et al.*, 2021].

3.6.1.2. Présence de manifestations évocatrices du stade disséminé précoce

Selon la GAPAH, les tests sérologiques donnent souvent des résultats négatifs en présence de symptômes systémiques généraux et ne devraient donc pas être utilisés [Huppertz *et al.*, 2012].

Les GPC recommandent tous d'effectuer une sérologie à deux volets en présence d'atteintes cardiaques ou neurologiques [Lantos *et al.*, 2021; HAS, 2018a; NICE, 2018a; Rauer *et al.*, 2018; Huppertz *et al.*, 2012]. Bien que le résultat à ce test soit généralement positif, le NICE mentionne qu'un résultat négatif ne doit pas mener à l'exclusion du diagnostic de maladie de Lyme si sa présence demeure fortement suspectée.

La HAS est la seule à aborder les atteintes oculaires non neurologiques. Elle recommande d'effectuer une sérologie à deux volets chez les patients qui présentent un tableau clinique compatible et mentionne qu'une PCR sur l'humeur aqueuse peut être recommandée en seconde intention en cas de doute sur le diagnostic [HAS, 2018a].

Concernant toutes les atteintes du stade disséminé précoce, plusieurs GPC mentionnent qu'il pourrait être utile de faire un nouveau test de 2 à 4 semaines plus tard, lorsque le résultat de la sérologie initiale est négatif et que la présence de maladie de Lyme demeure fortement suspectée [HAS, 2018a; NICE, 2018a; Rauer *et al.*, 2018; Huppertz *et al.*, 2012].

3.6.1.3. Présence de manifestations évocatrices du stade disséminé tardif

Les GPC retenus recommandent d'effectuer la sérologie à deux volets pour appuyer le diagnostic d'arthrite de Lyme, à savoir :

- L'IDSA et les SREA/SAPJM recommandent de confirmer le diagnostic d'arthrite de Lyme à l'aide de la sérologie à deux volets [Lantos *et al.*, 2021; Huppertz et Tzaribachev, 2013].
- Le NICE recommande de faire des tests sérologiques chez les patients qui présentent des manifestations articulaires. Toutefois, le diagnostic doit être établi sur la combinaison du tableau clinique et des résultats de la sérologie à deux volets. Ainsi, le diagnostic de maladie de Lyme ne doit pas être exclu lorsque les résultats au test sont négatifs si la présence de l'arthrite de Lyme demeure fortement suspectée [NICE, 2018a].
- Selon la HAS, le diagnostic d'arthrite de Lyme repose sur la notion d'une piqûre avérée et récente de tique, un érythème migrant récent ou un résultat positif de sérologie à deux volets (ELISA et immunobuvardage) associé, au besoin, à une PCR sur le liquide synovial. Le diagnostic peut être établi lorsque le résultat au test sérologique est positif, indépendamment du résultat de la PCR, en l'absence d'autres causes ou lorsque le résultat de la PCR est positif [HAS, 2018a].

3.6.2. Résultats issus des revues systématiques

Quatre revues systématiques abordant la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets dans le contexte de la maladie de Lyme aux stades localisé et disséminés ont été repérées [HAS, 2018b; NICE, 2018b; Cook et Puri, 2016; Waddell *et al.*, 2016], mais aucune n'a été retenue pour étayer la preuve scientifique (voir la section intitulée « Description des études – Revues systématiques »). Les résultats des revues systématiques du NICE [2018b], de la HAS [2018b] et de Cook et Puri [2016] n'ont pas été utilisés, parce que la provenance des patients, le type de tests effectués et le choix du test de référence utilisé n'ont pas été pris en considération dans la collecte et l'analyse des données, contrairement à ce qui était prévu par l'INESSS. De même, les résultats de la revue systématique de Waddell et ses collaborateurs [2016] n'ont pas été utilisés, parce que la recherche documentaire datait de 2013 et que les critères d'inclusion déterminés par l'INESSS étaient un peu plus stricts relativement, entre autres,

au test de référence et à l'année de publication. Les études primaires incluses dans ces quatre revues systématiques ont toutefois été considérées dans la recherche documentaire (voir la section intitulée « Description des études – Études primaires »).

Comme il a été mentionné au début de la section intitulée « Valeur diagnostique des analyses de laboratoire », la revue systématique de la littérature a ciblé les tests sérologiques commerciaux nord-américains et seuls les résultats issus de la revue systématique de Leeflang et ses collaborateurs [2016] sur les tests sérologiques commerciaux européens sont présentés. Les résultats d'intérêt sur la sérologie à deux volets sont les suivants :

- La sensibilité variait de 12 % à 64 % chez les 125 patients atteints d'un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme contractée en Europe et la spécificité variait de 67 % à 96 % chez les 190 témoins. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité et à la spécificité de cette analyse sérologique (voir l'annexe R du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).
- La sensibilité variait de 41 % à 87 % chez les 15 patients atteints d'une neuroborréliose contractée en Europe et la spécificité variait de 88 % à 94 % chez les 100 témoins. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité et à la spécificité de cette analyse sérologique (voir l'annexe R du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

3.6.3. Résultats issus des études primaires

La modalité de sérologie à deux volets effectuée sur les échantillons québécois est la combinaison de l'ELISA VIsE et de l'immunobuvardage.

Les données ont été extraites conformément à l'arbre décisionnel des CDC⁹, 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.

Seule la valeur diagnostique des tests commerciaux nord-américains a été examinée.

3.6.3.1. ELISA LCE et immunobuvardage

3.6.3.1.1. Présence d'un érythème migrant

Dix études abordant la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets (ELISA LCE et immunobuvardage) dans le contexte de la maladie de Lyme au stade localisé contractée en Amérique du Nord ont été retenues [Branda *et al.*, 2017; Molins *et al.*, 2017; Molins *et*

⁹ Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Lyme Disease – Diagnosis and Testing [site Web]. Disponible à : <https://www.cdc.gov/lyme/diagnostesting/index.html>.

al., 2016; Molins *et al.*, 2014; Wormser *et al.*, 2014; Wormser *et al.*, 2013; Branda *et al.*, 2011; Porwancher *et al.*, 2011; Branda *et al.*, 2010; Trevejo *et al.*, 1999]. Le diagnostic clinique était le test de référence dans les dix études et il était combiné à un résultat positif à une culture, dans trois de ces études, et à un résultat positif à une culture ou à une PCR, dans une de ces études (voir l'annexe I du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de la sérologie à deux volets (ELISA LCE et immunobuvardage) variait de 25 % à 48 % chez les 1 007 patients atteints d'un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme. Sa spécificité variait de 97 % à 100 % chez les 5 043 témoins sains et de 95 % à 100 % chez les 6 026 témoins sains ou qui présentaient une autre condition. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un faible niveau de preuve scientifique a été attribué à la sensibilité et à la spécificité de cette analyse sérologique (voir l'annexe R du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

Deux études abordant la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets (ELISA LCE et immunobuvardage) dans le contexte de la maladie de Lyme au stade localisé contractée en Europe ont été retenues [Wormser *et al.*, 2014; Branda *et al.*, 2013]. Dans les deux études, le diagnostic clinique était le test de référence (voir l'annexe I du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de la sérologie à deux volets (ELISA LCE et immunobuvardage) était de 10 % et 20 % chez les 40 patients atteints d'un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme et sa spécificité était de 100 % chez les 100 témoins sains. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité et à la spécificité de cette analyse sérologique (voir l'annexe R du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

3.6.3.1.2. Présence de manifestations évocatrices du stade disséminé précoce

Stade disséminé précoce indépendamment des manifestations (symptômes systémiques, manifestations neurologiques ou cardiaques)

Deux études abordant la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets (ELISA LCE et immunobuvardage) dans le contexte de la maladie de Lyme au stade disséminé précoce contractée en Amérique du Nord ont été retenues [Porwancher *et al.*, 2011; Branda *et al.*, 2010]. Dans les deux études, le test de référence était le diagnostic clinique combiné à la sérologie, établi selon les définitions de surveillance des CDC (voir l'annexe I du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de la sérologie à deux volets (ELISA LCE et immunobuvardage) était de 63 % et 83 % chez les 45 patients atteints de la maladie de Lyme au stade disséminé précoce. Sa spécificité était de 100 % chez les 166 témoins sains et de 95 % chez les 269 témoins sains ou qui présentaient une autre condition. L'écart entre les résultats de sensibilité pourrait être attribuable au petit nombre de participants inclus dans les cohortes (respectivement 18 et 27). En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité et à la spécificité cette analyse sérologique (voir l'annexe R du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

Aucune étude abordant la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets (ELISA LCE et immunobuvardage) dans le contexte de la maladie de Lyme au stade disséminé précoce contractée en Europe n'a été repérée.

Symptômes systémiques

Aucune étude abordant la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets (ELISA LCE et immunobuvardage) dans le contexte des symptômes systémiques généraux attribuables à la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord ou en Europe n'a été repérée (participants dont le diagnostic de maladie de Lyme est établi selon les critères reconnus par les sociétés savantes).

Neuroborréliose

Quatre études abordant la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets (ELISA LCE et immunobuvardage) dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Amérique du Nord ont été retenues [Molins *et al.*, 2017; Molins *et al.*, 2016; Molins *et al.*, 2014; Wormser *et al.*, 2013]. Dans les quatre études, le test de référence était le diagnostic clinique (voir l'annexe I du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de la sérologie à deux volets (ELISA LCE et immunobuvardage) variait de 80 % à 90 % chez les 50 patients atteints de la neuroborréliose. Sa spécificité variait de 97 % à 100 % chez les 2 451 témoins sains et de 97 % à 100 % chez les 3 104 témoins sains ou qui présentaient une autre condition. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité de cette analyse sérologique et un faible niveau de preuve a été attribué à sa spécificité (voir l'annexe R du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

Deux études abordant la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets (ELISA LCE et immunobuvardage) dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Europe ont été retenues [Wormser *et al.*, 2014; Branda *et al.*, 2013]. Le test de référence était précisé dans une seule des deux études et il s'agissait du diagnostic clinique. Dans l'autre étude, le choix du diagnostic clinique comme test de référence était implicite (voir l'annexe I du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de la sérologie à deux volets (ELISA LCE et immunobuvardage) était de 20 % et 40 % chez les 25 patients atteints de la neuroborréliose et sa spécificité était de 100 % chez les 100 témoins sains. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité et à la spécificité cette analyse sérologique (voir l'annexe R du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

3.6.3.1.3. Présence de manifestations évocatrices du stade disséminé tardif

Stade disséminé tardif indépendamment des manifestations (neurologiques, articulaires ou cutanées)

Deux études abordant la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets (ELISA LCE et immunobuvardage) dans le contexte du stade disséminé tardif (indépendamment des manifestations) de la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord ont été retenues

[Branda *et al.*, 2011; Branda *et al.*, 2010]. Dans les deux études, le test de référence était le diagnostic clinique combiné à la sérologie, établi selon les définitions de surveillance des CDC (voir l'annexe I du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de la sérologie à deux volets (ELISA LCE et immunobuvardage) était de 100 % chez les 47 patients atteints de la maladie au stade disséminé tardif. Sa spécificité était de 99 % et 100 % chez les 1 412 témoins sains et de 95 % et 99 % chez les 1 569 témoins sains ou qui présentaient une autre condition. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité de cette analyse sérologique et un faible niveau de preuve a été attribué à sa spécificité (voir l'annexe R du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

Une étude abordant la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets (ELISA LCE et immunobuvardage) dans le contexte du stade disséminé tardif (indépendamment des manifestations) de la maladie de Lyme contractée en Europe a été retenue [Wormser *et al.*, 2014]. Le test de référence n'était pas précisé dans cette étude, mais il était implicite qu'il s'agissait du diagnostic clinique (voir l'annexe I du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de la sérologie à deux volets (ELISA LCE et immunobuvardage) était de 50 % chez les 10 patients atteints de la maladie au stade disséminé tardif. Aucun résultat de spécificité n'est présenté dans l'étude. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité de cette analyse sérologique (voir l'annexe R du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

Arthrite de Lyme

Six études abordant la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant l'ELISA LCE et l'immunobuvardage dans le contexte de l'arthrite de Lyme contractée en Amérique du Nord ont été retenues [Molins *et al.*, 2017; Molins *et al.*, 2016; Molins *et al.*, 2014; Wormser *et al.*, 2014; Wormser *et al.*, 2013; Porwancher *et al.*, 2011]. Le diagnostic clinique combiné à la sérologie à deux volets était le test de référence utilisé dans quatre études. Une étude a combiné le diagnostic clinique à un résultat positif à l'ELISA et dans une autre étude, le test de référence n'était pas précisé, mais il était implicite qu'il s'agissait du diagnostic clinique (voir l'annexe I du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de la sérologie à deux volets (ELISA LCE et immunobuvardage) variait de 96 % à 100 % chez les 242 patients atteints d'arthrite de Lyme. Sa spécificité variait de 97 % à 100 % chez les 2 451 témoins sains et de 97 % à 100 % chez les 3 104 témoins sains ou qui présentaient une autre condition. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un faible niveau de preuve scientifique a été attribué à la sensibilité et à la spécificité de cette analyse sérologique (voir l'annexe R du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

Une étude abordant la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets (ELISA LCE et immunobuvardage) dans le contexte de l'arthrite de Lyme contractée en Europe a été retenue [Branda *et al.*, 2013]. Dans cette étude, le test de référence était le diagnostic clinique (voir l'annexe I du document d'annexes complémentaires à cet état des

connaissances). La sensibilité de la sérologie à deux volets (ELISA LCE et immunobuvardage) était de 60 % chez les 15 patients atteints d'arthrite de Lyme et sa spécificité était de 100 % chez les 100 témoins sains. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité et à la spécificité de cette analyse sérologique (voir l'annexe R du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

3.6.3.2. ELISA VIsE et immunobuvardage

Cette modalité de sérologie à deux volets correspond à celle utilisée au Québec. Toutefois, aucune des études primaires retenues n'a utilisé la même combinaison de trousse que celle actuellement utilisée sur les échantillons québécois. Par conséquent, les résultats rapportés ne sont pas directement applicables au contexte québécois.

3.6.3.2.1. Présence d'un érythème migrant

Cinq études abordant la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant l'ELISA VIsE et l'immunobuvardage (tests commerciaux nord-américains) dans le contexte d'un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord ont été retenues [Branda *et al.*, 2017; Molins *et al.*, 2016; Lahey *et al.*, 2015; Wormser *et al.*, 2014; Wormser *et al.*, 2013]. Le diagnostic clinique était le test de référence dans les cinq études et il était combiné à un résultat positif de culture ou de PCR dans l'une de ces études (voir l'annexe I du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de la sérologie à deux volets (ELISA VIsE et immunobuvardage) variait de 27 % à 57 % chez les 627 patients atteints d'un érythème migrant. Sa spécificité variait de 99 % à 100 % chez les 3 454 témoins sains et de 99 % à 100 % chez les 4 034 témoins sains ou qui présentaient une autre condition. Le résultat de 57 % a été obtenu dans la plus petite cohorte (21 participants), qui est aussi celle où le moins de renseignements sur les patients sont disponibles. Lorsque ce résultat est exclu, la sensibilité varie plutôt de 27 % à 40 % (4 études, 606 participants). En tenant compte des différents critères d'appréciation, un faible niveau de preuve scientifique a été attribué à la sensibilité et à la spécificité de cette analyse sérologique (voir l'annexe R du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

Deux études abordant la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets (ELISA VIsE et immunobuvardage) dans le contexte d'un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme contractée en Europe ont été retenues [Wormser *et al.*, 2014; Branda *et al.*, 2013]. Dans les deux études, le diagnostic clinique était le test de référence (voir l'annexe I du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de la sérologie à deux volets (ELISA VIsE et immunobuvardage) était de 10 % et 20 % chez les 40 patients atteints d'un érythème migrant et sa spécificité était de 100 % chez les 100 témoins sains. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité et à la spécificité de cette analyse sérologique (voir l'annexe R du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

3.6.3.2.2. Présence de manifestations évocatrices du stade disséminé précoce

Stade disséminé précoce indépendamment des manifestations (symptômes systémiques, manifestations neurologiques ou cardiaques)

Aucune étude abordant la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets (ELISA VIsE et immunobuvardage) dans le contexte du stade disséminé précoce de la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord ou en Europe n'a été repérée.

Symptômes systémiques

Une étude abordant la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets (ELISA VIsE et immunobuvardage) dans le contexte de symptômes systémiques, sans implication du système nerveux, attribuables à la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord a été retenue [Eckman *et al.*, 2018] (participants dont le diagnostic de maladie de Lyme est établi selon les critères reconnus par les sociétés savantes). Le test de référence était une combinaison du diagnostic clinique, d'un résultat positif de sérologie et de l'absence de pléiocytose (voir l'annexe I du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de la sérologie à deux volets (ELISA VIsE et immunobuvardage) était de 29 % et 43 % chez les 60 patients ayant des symptômes systémiques attribuables à la maladie de Lyme et sa spécificité était de 100 % chez les 34 témoins qui présentaient une autre condition. L'écart entre les résultats pourrait être attribuable aux caractéristiques différentes des patients (céphalée ou trouble cognitif, respectivement). En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité et à la spécificité de cette analyse sérologique (voir l'annexe R du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

Aucune étude abordant la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets (ELISA VIsE et immunobuvardage) dans le contexte de symptômes systémiques, sans implication du système nerveux, attribuables à la maladie de Lyme contractée en Europe n'a été repérée (participants dont le diagnostic de maladie de Lyme est établi selon les critères reconnus par les sociétés savantes).

Neuroborréliose

Trois études abordant la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets (ELISA VIsE et immunobuvardage) dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Amérique du Nord ont été retenues [Eckman *et al.*, 2018; Molins *et al.*, 2016; Wormser *et al.*, 2013]. Dans deux de ces études, le test de référence était le diagnostic clinique; dans la troisième étude, le test de référence était le diagnostic clinique combiné à une pléiocytose et à un résultat positif de sérologie (voir l'annexe I du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de la sérologie à deux volets (ELISA VIsE et immunobuvardage) variait de 47 % à 90 % chez les 59 patients atteints d'une neuroborréliose. Sa spécificité variait de 99 % à 100 % chez les 2 248 témoins sains et de 99 % à 100 % chez les 2 801 témoins sains ou qui présentaient une autre condition. 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. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité de cette analyse sérologique et un faible niveau de preuve a été attribué à sa spécificité (voir l'annexe R du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

Deux études abordant la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant l'ELISA VIsE et l'immunobuvardage (tests commerciaux nord-américains) dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Europe ont été retenues [Wormser *et al.*, 2014; Branda *et al.*, 2013]. Le test de référence était précisé dans une seule des deux études et il s'agissait du diagnostic clinique. Dans l'autre étude, le choix du diagnostic clinique comme test de référence était implicite (voir l'annexe I du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de la sérologie à deux volets (ELISA VIsE et immunobuvardage) était de 20 % et 40 % chez les 25 patients atteints d'une neuroborréliose et sa spécificité était de 100 % chez les 100 témoins sains. L'écart entre les résultats de sensibilité observé pourrait être attribuable au petit nombre de participants inclus dans les cohortes. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité et à la spécificité de cette analyse sérologique (voir l'annexe R du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

3.6.3.2.3. Présence de manifestations évocatrices du stade disséminé tardif

Stade disséminé tardif indépendamment des manifestations (neurologiques, articulaires ou cutanées)

Aucune étude abordant la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets (ELISA VIsE et immunobuvardage) dans le contexte du stade disséminé tardif de la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord n'a été repérée.

Une étude abordant la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets (ELISA VIsE et immunobuvardage) dans le contexte du stade disséminé tardif de la maladie de Lyme contractée en Europe a été retenue [Wormser *et al.*, 2014]. Le test de référence n'était pas précisé dans cette étude, mais il était implicite qu'il s'agissait du diagnostic clinique (voir l'annexe I du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de la sérologie à deux volets (ELISA VIsE et immunobuvardage) était de 50 % chez les 10 patients atteints de la maladie au stade disséminé tardif. Aucun résultat de spécificité n'est présenté dans l'étude. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité de cette analyse sérologique (voir l'annexe R du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

Arthrite de Lyme

Trois études abordant la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant l'ELISA VIsE et l'immunobuvardage (tests commerciaux nord-américains) dans le contexte de l'arthrite de Lyme contractée en Amérique du Nord ont été retenues [Molins *et al.*, 2016; Wormser *et al.*, 2014; Wormser *et al.*, 2013]. Le test de référence était le diagnostic clinique combiné à un résultat positif à l'ELISA dans une étude et à un résultat positif de sérologie à deux volets dans une autre étude. Le test de référence n'était pas précisé dans la troisième étude, mais il était implicite qu'il s'agissait du diagnostic clinique (voir l'annexe I du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de la sérologie à deux volets (ELISA VIsE et immunobuvardage) variait de 95 % à 100 % chez les 184 patients atteints d'arthrite de Lyme. Sa spécificité variait de 99 % à 100 % chez les 2 248 témoins sains et de 99 % à 100 % chez les 2 757 témoins sains ou qui présentaient une autre condition. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un faible niveau de preuve scientifique a été attribué à la sensibilité et à la spécificité de cette analyse sérologique (voir l'annexe R du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

Une étude abordant la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets (ELISA VIsE et immunobuvardage) dans le contexte de l'arthrite de Lyme contractée en Europe a été retenue [Branda *et al.*, 2013]. Dans cette étude, le test de référence était le diagnostic clinique (voir l'annexe I du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de la sérologie à deux volets (ELISA VIsE et immunobuvardage) était de 67 % chez les 15 patients atteints d'arthrite de Lyme et la spécificité était de 100 % chez les 100 témoins sains. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité et à la spécificité de cette analyse sérologique (voir l'annexe R du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

3.6.3.3. CLIA et immunobuvardage

3.6.3.3.1. Présence d'un érythème migrant

Une étude abordant la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets (CLIA et immunobuvardage) dans le contexte de la maladie de Lyme au stade localisé contractée en Amérique du Nord a été retenue [Branda *et al.*, 2017]. Dans cette étude, le diagnostic clinique était le test de référence (voir l'annexe I du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de la sérologie à deux volets (CLIA et immunobuvardage) était de 35 % chez les 55 patients atteints d'un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme. Sa spécificité était de 100 % chez les 1 180 témoins sains et de 100 % chez les 1 277 témoins sains ou qui présentaient une autre condition. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité de cette analyse sérologique et un faible niveau de preuve a été attribué à sa spécificité (voir l'annexe R du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

Aucune étude abordant la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant le CLIA et l'immunobuvardage (tests commerciaux nord-américains) dans le contexte de la maladie de Lyme au stade localisé contractée en Europe n'a été repérée.

3.6.3.3.2. Présence de manifestations évocatrices du stade disséminé précoce

Aucune étude abordant la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets (CLIA et immunobuvardage) dans le contexte de manifestations évocatrice du stade disséminé précoce de la maladie de Lyme contractée Amérique du Nord ou en Europe n'a été repérée.

3.6.3.3.3. Présence de manifestations évocatrices du stade disséminé tardif

Aucune étude abordant la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets (CLIA et immunobuvardage) dans le contexte de manifestations évocatrice du stade disséminé tardif de la maladie de Lyme contractée Amérique du Nord ou en Europe n'a été repérée.

3.6.3.4. ELISA LCE et ELISA VlsE

3.6.3.4.1. Présence d'un érythème migrant

Trois études abordant la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets (ELISA LCE et ELISA VlsE) dans le contexte d'un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord ont été retenues [Branda *et al.*, 2017; Molins *et al.*, 2016; Branda *et al.*, 2011]. Dans les trois études, le diagnostic clinique était le test de référence (voir l'annexe I du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de la sérologie à deux volets (ELISA LCE et ELISA VlsE) variait de 37 % à 50 % chez les 158 patients atteints d'un érythème migrant. Sa spécificité variait de 99 % à 100 % chez les 2 629 témoins sains et de 98 % à 100 % chez les 2 924 témoins sains ou qui présentaient une autre condition. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un faible niveau de preuve scientifique a été attribué à la sensibilité et à la spécificité de cette analyse sérologique (voir l'annexe R du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

Une étude abordant la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets (ELISA LCE et ELISA VlsE) dans le contexte de la maladie de Lyme au stade localisé contractée en Europe a été retenue [Branda *et al.*, 2013]. Dans cette étude, le test de référence était le diagnostic clinique (voir l'annexe I du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de la sérologie à deux volets (ELISA LCE et ELISA VlsE) était de 65 % chez les 20 patients atteints d'un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme et sa spécificité était de 100 % chez les 100 témoins sains. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité et à la spécificité de cette analyse sérologique (voir l'annexe R du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

3.6.3.4.2. Présence de manifestations évocatrices du stade disséminé précoce

Stade disséminé précoce indépendamment des manifestations (syntômes systémiques, manifestations neurologiques ou cardiaques)

Une étude abordant la valeur diagnostique la sérologie à deux volets (ELISA LCE et ELISA VIsE) dans le contexte du stade disséminé précoce de la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord a été retenue [Branda *et al.*, 2011]. Dans cette étude, le test de référence était le diagnostic clinique basé sur les définitions de surveillance des CDC (voir l'annexe I du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de la sérologie à deux volets (ELISA LCE et ELISA VIsE) était de 100 % chez les 10 patients atteints de la maladie de Lyme au stade disséminé précoce (manifestations cardiaques ou neurologiques). Sa spécificité était de 99 % chez les 1 246 témoins sains et de 99 % chez les 1 300 témoins sains ou qui présentaient une autre condition. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité de cette analyse sérologique et un faible niveau de preuve a été attribué à sa spécificité (voir l'annexe R du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

Aucune étude abordant la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets (ELISA LCE et ELISA VIsE) dans le contexte du stade disséminé précoce de la maladie de Lyme contractée en Europe n'a été repérée.

Syntômes systémiques

Aucune étude abordant la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets (ELISA LCE et ELISA VIsE) dans le contexte des syntômes systémiques généraux attribuables à la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord ou en Europe n'a été repérée (participants dont le diagnostic de maladie de Lyme est établi selon les critères reconnus par les sociétés savantes).

Neuroborréliose

Une étude abordant la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets (ELISA LCE et ELISA VIsE) dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Amérique du Nord a été retenue [Molins *et al.*, 2016]. Dans cette étude, le test de référence était le diagnostic clinique (voir l'annexe I du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de la sérologie à deux volets (ELISA LCE et ELISA VIsE) était de 90 % chez les 10 patients atteints d'une neuroborréliose. Sa spécificité était de 98 % chez les 203 témoins sains et de 100 % chez les 347 témoins sains ou qui présentaient une autre condition. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité et à la spécificité de cette analyse sérologique (voir l'annexe R du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

Une étude abordant la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets (ELISA LCE et ELISA VIsE) dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Europe a été retenue [Branda *et al.*, 2013]. Dans cette étude, le test de référence était le diagnostic clinique (voir l'annexe I du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

La sensibilité de la sérologie à deux volets (ELISA LCE et ELISA VlsE) était de 87 % chez les 15 patients atteints d'une neuroborréliose et sa spécificité était de 100 % chez les 100 témoins sains. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité et à la spécificité de cette analyse sérologique (voir l'annexe R du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

3.6.3.4.3. Présence de manifestations évocatrices du stade disséminé tardif

Stade disséminé tardif indépendamment des manifestations (neurologiques, articulaires ou cutanées)

Une étude abordant la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets (ELISA LCE et ELISA VlsE) dans le contexte du stade disséminé tardif de la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord a été retenue [Branda *et al.*, 2011]. Dans cette étude, le test de référence était le diagnostic clinique établi selon les définitions de surveillance des CDC (voir l'annexe I du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de la sérologie à deux volets (ELISA LCE et ELISA VlsE) était de 100 % chez les 18 patients atteints de la maladie au stade disséminé tardif. Sa spécificité était de 99 % chez les 1 246 témoins sains et de 99 % chez les 1 300 témoins sains ou qui présentaient une autre condition. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité de cette analyse sérologique et un faible niveau de preuve a été attribué à sa spécificité (voir l'annexe R du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

Aucune étude abordant la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets (ELISA LCE et ELISA VlsE) dans le contexte du stade disséminé tardif de la maladie de Lyme contractée en Europe n'a été repérée.

Arthrite de Lyme

Une étude abordant la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets (ELISA LCE et ELISA VlsE) dans le contexte de l'arthrite de Lyme contractée en Amérique du Nord a été retenue [Molins *et al.*, 2016]. Dans cette étude, le test de référence était le diagnostic clinique établi selon les définitions de surveillance des CDC (voir l'annexe I du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de la sérologie à deux volets (ELISA LCE et ELISA VlsE) était de 100 % chez les 29 patients atteints d'arthrite de Lyme. Sa spécificité était de 100 % chez les 203 témoins sains et de 98 % chez les 347 témoins sains ou qui présentaient une autre condition. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité et à la spécificité de cette analyse sérologique (voir l'annexe R du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

Une étude abordant la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets (ELISA LCE et ELISA VlsE) dans le contexte de l'arthrite de Lyme contractée en Europe a été retenue [Branda *et al.*, 2013]. Dans cette étude, le test de référence était le diagnostic clinique (voir l'annexe I du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de la sérologie à deux volets (ELISA LCE et ELISA VlsE) était de 93 %

chez les 15 patients atteints d'arthrite de Lyme et sa spécificité était de 100 % chez les 100 témoins sains. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité et à la spécificité de cette analyse sérologique (voir l'annexe R du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

3.6.3.5. CLIA et ELISA VIsE

3.6.3.5.1. Présence d'un érythème migrant

Une étude abordant la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets (CLIA et ELISA VIsE) dans le contexte d'un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord a été retenue [Branda *et al.*, 2017]. Dans cette étude, le test de référence était le diagnostic clinique (voir l'annexe I du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de la sérologie à deux volets (CLIA et ELISA VIsE) était de 55 % chez les 55 patients atteints d'un érythème migrant. Sa spécificité était de 99 % chez les 1 180 témoins sains et de 99 % chez les 1 277 témoins sains ou qui présentaient une autre condition. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité de cette analyse sérologique et un faible niveau de preuve a été attribué à sa spécificité (voir l'annexe R du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

Aucune étude abordant la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets combinant le CLIA et l'ELISA VIsE (tests commerciaux nord-américains) dans le contexte de la maladie de Lyme au stade localisé contractée en Europe n'a été repérée.

3.6.3.5.2. Présence de manifestations évocatrices du stade disséminé précoce

Aucune étude abordant la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets (CLIA et ELISA VIsE) dans le contexte de manifestations évocatrice du stade disséminé précoce de la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord ou en Europe n'a été repérée.

3.6.3.5.3. Présence de manifestations évocatrices du stade disséminé tardif

Aucune étude abordant la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets (CLIA et ELISA VIsE) dans le contexte de manifestations évocatrice du stade disséminé tardif de la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord ou en Europe n'a été repérée.

Principaux constats

Constats issus de l'examen des guides de pratique clinique et des lignes directrices

Dans les GPC retenus, il est généralement recommandé de ne pas effectuer une sérologie à deux volets chez des patients atteints d'un érythème migrant. Toutefois, il est recommandé d'effectuer cette analyse chez les patients qui présentent des manifestations évocatrices des stades disséminés de la maladie.

Le NICE et la HAS précisent que la sérologie à deux volets doit inclure un ELISA et un immunobuvardage, alors que l'IDSA approuve aussi la combinaison de deux ELISA et que les autres organisations ne mentionnent pas quels types de test sérologique doivent être utilisés.

La HAS recommande de ne pas utiliser les tests ELISA et d'immunobuvardage de première génération; seuls les tests les plus récents et performants devraient être utilisés.

Constats issus de la revue systématique de Leeflang et ses collaborateurs [2016] sur les tests commerciaux européens

Sérologie à deux volets (toutes modalités confondues) – Tests commerciaux européens

Manifestations	Sensibilité
	ML contractée en Europe
Érythème migrant	12 % à 64 % (2 études, N = 125) Niveau de preuve : insuffisant
Stade disséminé précoce Neuroborréliose	41 % à 87 % (1 étude, N = 15) Niveau de preuve : insuffisant

Sigles : ML : maladie de Lyme; N : nombre de participants.

Spécificité obtenue chez le plus grand nombre de témoins : 67 % à 96 %;
(2 études, 190 participants, niveau de preuve jugé insuffisant)

Constats issus de l'examen des études primaires

ELISA LCE et immunobuvardage (tests commerciaux nord-américains)

Manifestations	Sensibilité de l'ELISA LCE combiné à l'immunobuvardage	
	ML contractée en Amérique du Nord	ML contractée en Europe
Érythème migrant	25 % à 48 % (10 études, N = 1 007) Niveau de preuve : faible	10 % et 20 % (2 études, N = 40) Niveau de preuve : insuffisant
Stade disséminé précoce Toutes les manifestations	63 % à 83 % (2 études, N = 45) Niveau de preuve : insuffisant	Aucune étude repérée
Neuroborréliose	80 % à 90 % (4 études, N = 50) Niveau de preuve : insuffisant	20 % et 40 % (2 études, N = 25) Niveau de preuve : insuffisant

Stade disséminé tardif		
Toutes les manifestations	100 % (2 études, N = 47) Niveau de preuve : insuffisant	50 % (1 étude, N = 10) Niveau de preuve : insuffisant
Arthrite de Lyme	96 % à 100 % (6 études, N = 242) Niveau de preuve : faible	60 % (1 étude, N = 15) Niveau de preuve : insuffisant

Type de témoins	Spécificité ¹ de l'ELISA LCE combiné à l'immunobuvardage	
	ML contractée en Amérique du Nord	ML contractée en Europe
Sains	97 % à 100 % (10 études, N = 5 043) Niveau de preuve : faible	100 % (1 étude, N = 100) Niveau de preuve : insuffisant
Sains ou qui présentent une autre condition	95 % à 100 % (10 études, N = 6 026) Niveau de preuve : faible	Aucune étude repérée

Sigles : ML : maladie de Lyme; N : nombre de participants.

¹ La spécificité rapportée est celle obtenue chez le plus grand nombre de témoins.

ELISA VisE et immunobuvardage (tests commerciaux nord-américains)

Manifestations	Sensibilité de l'ELISA VisE combiné à l'immunobuvardage	
	ML contractée en Amérique du Nord	ML contractée en Europe
Érythème migrant	27 % à 40 % (4 études, N = 606) Niveau de preuve : faible	10 % et 20 % (2 études, N = 40) Niveau de preuve : insuffisant
Stade disséminé précoce		
Symptômes systémiques	29 % et 43 % (1 étude, N = 60) Niveau de preuve : insuffisant	Aucune étude repérée
Neuroborréliose	47 % à 90 % (3 études, N = 59) Niveau de preuve : insuffisant	20 % et 40 % (2 études, N = 25) Niveau de preuve : insuffisant
Stade disséminé tardif		
Toutes les manifestations	Aucune étude repérée	50 % (1 étude, N = 10) Niveau de preuve : insuffisant
Arthrite de Lyme	95 % à 100 % (3 études, N = 184) Niveau de preuve : faible	67 % (1 étude, N = 15) Niveau de preuve : insuffisant

Type de témoins	Spécificité ¹ de l'ELISA VisE combiné à l'immunobuvardage	
	ML contractée en Amérique du Nord	ML contractée en Europe
Sains	99 % à 100 % (5 études, N = 3 454) Niveau de preuve : faible	100 % (1 étude, N = 100) Niveau de preuve : insuffisant
Sains ou qui présentent une autre condition	99 % à 100 % (5 études, N = 4 034) Niveau de preuve : faible	Aucune étude repérée

Sigles : ML : maladie de Lyme; N : nombre de participants.

¹ La spécificité rapportée est celle obtenue chez le plus grand nombre de témoins.

CLIA et immunobuvardage (tests commerciaux nord-américains)

Manifestations	Sensibilité du CLIA combiné à l'immunobuvardage	
	ML contractée en Amérique du Nord	ML contractée en Europe
Érythème migrant	35 % (1 étude, N = 55) Niveau de preuve : insuffisant	Aucune étude repérée

Type de témoins	Spécificité du CLIA combiné à l'immunobuvardage	
	ML contractée en Amérique du Nord	ML contractée en Europe
Sains	100 % (1 étude, N = 1 180) Niveau de preuve : faible	Aucune étude repérée
Sains ou qui présentent une autre condition	100 % (1 étude, N = 1 277) Niveau de preuve : faible	Aucune étude repérée

Sigles : ML : maladie de Lyme; N : nombre de participants.

ELISA LCE et ELISA VisE (tests commerciaux nord-américains)

Manifestations	Sensibilité de l'ELISA LCE combiné à l'ELISA VisE	
	ML contractée en Amérique du Nord	ML contractée en Europe
Érythème migrant	37 % à 50 % (3 études, N = 158) Niveau de preuve : faible	65 % (1 étude, N = 20) Niveau de preuve : insuffisant
Stade disséminé précoce	100 % (1 étude, N = 10) Niveau de preuve : insuffisant	Aucune étude repérée
Manifestations cardiaques ou neurologiques		
Neuroborréliose	90 % (1 étude, N = 10) Niveau de preuve : insuffisant	87 % (1 étude, N = 15) Niveau de preuve : insuffisant
Stade disséminé tardif	100 % (1 étude, N = 18)	Aucune étude repérée
Toutes les manifestations		
Arthrite de Lyme	100 % (1 étude, N = 29) Niveau de preuve : insuffisant	93 % (1 étude, N = 15) Niveau de preuve : insuffisant

Type de témoins	Spécificité ¹ de l'ELISA LCE combiné à l'ELISA VisE	
	ML contractée en Amérique du Nord	ML contractée en Europe
Sains	99 % à 100 % (3 études, N = 2 629) Niveau de preuve : faible	100 % (1 étude, N = 100) Niveau de preuve : insuffisant
Sains ou qui présentent une autre condition	98 % à 100 % (3 études, N = 2 924) Niveau de preuve : faible	Aucune étude repérée

Sigles : ML : maladie de Lyme; N : nombre de participants.

¹ La spécificité rapportée est celle obtenue chez le plus grand nombre de témoins.

CLIA et ELISA VisE (tests commerciaux nord-américains)

Manifestations	Sensibilité du CLIA combiné à l'ELISA VisE	
	ML contractée en Amérique du Nord	ML contractée en Europe
Érythème migrant	55 % (1 étude, N = 55) Niveau de preuve : insuffisant	Aucune étude repérée

Type de témoins	Spécificité du CLIA combiné à l'ELISA VisE	
	ML contractée en Amérique du Nord	ML contractée en Europe
Sains	99 % (1 étude, N = 1 180) Niveau de preuve : faible	Aucune étude repérée
Sains ou autre condition	99 % (1 étude, N = 1 277) Niveau de preuve : faible	Aucune étude repérée

Sigles : ML : maladie de Lyme; N : nombre de participants.

Le niveau de preuve scientifique de la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets dont la modalité inclut un CLIA, conféré par les études retenues, a été jugé insuffisant. Le niveau de preuve scientifique de la valeur diagnostique des autres modalités de la sérologie à deux volets conféré par les études retenues a été jugé insuffisant ou faible.

Concernant les modalités de sérologie à deux volets qui comprennent un ELISA et un immunobuvardage ou deux types d'ELISA, la sensibilité est faible au début de l'infection et augmente avec la progression de la maladie.

Les modalités de sérologie à deux volets qui comprennent un type d'ELISA et un immunobuvardage produisent des résultats similaires. Toutefois, la combinaison qui comprend un ELISA VisE offre une spécificité plus élevée.

La modalité qui comprend deux types d'ELISA pourrait offrir un avantage au début de l'infection, mais d'autres résultats sont requis pour le confirmer, parce que plusieurs résultats ont été obtenus sur un petit nombre de participants.

Concernant les modalités de sérologie à deux volets qui comprennent un type d'ELISA et un immunobuvardage ou deux types d'ELISA, la sensibilité est influencée par le lieu géographique (continent) où la maladie de Lyme a été contractée (Europe ou Amérique du Nord). Toutefois, la modalité qui comprend deux types d'ELISA offre une meilleure sensibilité pour détecter la maladie de Lyme contractée en Europe, comparativement à celle qu'offrent les techniques qui comprennent un type d'ELISA et l'immunobuvardage.

Les données disponibles ne montrent aucun avantage à utiliser un CLIA plutôt qu'un ELISA pour la sérologie à deux volets.

3.7. Indice d'anticorps

L'indice d'anticorps est le rapport entre les anticorps anti-*Borrelia* contenus dans le liquide céphalorachidien et ceux présents dans le sérum. Le dosage des anticorps est établi à l'aide d'un ELISA. Seul le LNM offre l'ELISA sur le liquide céphalorachidien. Cette analyse s'applique au contexte de la neuroborréliose. Le tableau 9 ci-dessous présente les avantages et les limites de l'indice d'anticorps.

Tableau 9 Avantages et limites de l'indice d'anticorps

AVANTAGES	LIMITES
Petits volumes nécessaires Analyse objective des résultats Réalisation simple	Résultats qui ne sont pas des marqueurs d'activité ni d'efficacité thérapeutique Risque de réaction croisée Méthode de détection indirecte (dépendante de la mise en place de la réponse immunitaire)

3.7.1. Guides de pratique clinique et lignes directrices

En présence d'atteintes neurologiques, la HAS recommande de faire une ponction lombaire à la moindre suspicion d'une atteinte infectieuse admissible à un traitement spécifique. Dans le contexte de la neuroborréliose, il est recommandé d'effectuer une cytologie et une analyse biochimique du liquide céphalorachidien ainsi que d'établir l'indice d'anticorps anti-*Borrelia* (ratio liquide céphalorachidien/sérum). La HAS précise toutefois que la ponction lombaire ne doit pas être faite chez les enfants en première intention en cas de paralysie faciale en l'absence d'érythème migrant connu et de signe d'une atteinte des méninges [HAS, 2018a].

L'IDSA ne précise pas dans quelles conditions une ponction lombaire doit être effectuée. Cependant, advenant qu'un échantillon de liquide céphalorachidien soit prélevé dans le contexte de manifestation suggérant une atteinte du système nerveux central, la société savante recommande qu'un échantillon sanguin soit prélevé simultanément pour déterminer l'indice d'anticorps [Lantos *et al.*, 2021].

Les autres GPC retenus n'ont pas abordé la valeur diagnostique de l'indice d'anticorps dans le contexte de la neuroborréliose.

3.7.2. Résultats issus des revues systématiques

Deux revues systématiques abordant la valeur diagnostique de l'indice d'anticorps dans le contexte de la maladie de Lyme aux stades localisé et disséminés ont été repérées [HAS, 2018b; NICE, 2018b], mais aucune n'a été retenue pour étayer la preuve scientifique (voir la section intitulée « Description des études – Revues systématiques »). Les résultats des revues systématiques du NICE [2018b] et de la HAS [2018b] n'ont pas été utilisés, parce que la provenance des patients, le type de tests effectués et le choix du test de référence utilisé n'ont pas été pris en considération dans la collecte et l'analyse des données, contrairement à ce qui était prévu par l'INESSS. Les études primaires incluses dans ces deux revues systématiques ont toutefois été considérées dans la recherche documentaire (voir la section intitulée « Description des études – Études primaires »).

Comme il a été mentionné au début de la section intitulée « Valeur diagnostique des analyses de laboratoire », la revue systématique de la littérature a ciblé les tests sérologiques commerciaux nord-américains et seuls les résultats issus de la revue

systematique de Leeflang et ses collaborateurs [2016] sont présentés relativement aux tests sérologiques commerciaux européens. Cette revue systématique, n'a présenté aucun résultat relativement à la valeur diagnostique de l'indice d'anticorps dans le contexte de la maladie de Lyme aux stades localisé et disséminés.

3.7.3. Résultats issus des études primaires

L'indice d'anticorps s'applique au contexte de la neuroborréliose, mais des études relatives au contexte des symptômes systémiques (céphalées et encéphalopathies autres que neuroinflammatoires) ont aussi été retenues.

Seule la valeur diagnostique des tests commerciaux nord-américains a été examinée.

Symptômes systémiques

Une étude abordant la valeur diagnostique de l'indice d'anticorps dans le contexte de symptômes systémiques, sans implication du système nerveux, attribuables à la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord a été retenue [Eckman *et al.*, 2018] (participants dont le diagnostic de maladie de Lyme est établi selon les critères reconnus par les sociétés savantes). Le test de référence était une combinaison du diagnostic clinique, d'un résultat positif à la sérologie à deux volets et de l'absence de pléiocytose (voir l'annexe J du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de l'indice d'anticorps était de 0 % et 33 % chez les 60 patients ayant des symptômes systémiques attribuables à la maladie de Lyme et sa spécificité était de 94 % chez les 34 témoins qui présentaient une autre condition. L'écart entre les résultats pourrait être attribuable aux caractéristiques des patients (céphalée et troubles cognitifs, respectivement). En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité et à la spécificité de ce test (voir l'annexe S du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

Aucune étude abordant la valeur diagnostique de l'indice d'anticorps dans le contexte de symptômes systémiques, sans implication du système nerveux, attribuables à la maladie de Lyme contractée en Europe n'a été repérée (participants dont le diagnostic de maladie de Lyme est établi selon les critères reconnus par les sociétés savantes).

Neuroborréliose

Une étude abordant la valeur diagnostique de l'indice d'anticorps dans le contexte d'une neuroborréliose contractée en Amérique du Nord a été retenue [Eckman *et al.*, 2018]. Dans cette étude, le test de référence était le diagnostic clinique combiné à la présence de pléiocytose et un résultat positif à la sérologie à deux volets (voir l'annexe J du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité de l'indice d'anticorps était de 42 % chez les 19 patients atteints d'une neuroborréliose et sa spécificité était de 93 % chez les 44 témoins qui présentaient une autre condition. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité et à la spécificité de ce test (voir l'annexe S du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

Aucune étude abordant la valeur diagnostique de l'indice d'anticorps dans le contexte d'une neuroborréliose contractée en Europe n'a été repérée.

Principaux constats

Constats issus de l'examen des guides de pratique clinique et des lignes directrices

Advenant qu'une ponction lombaire soit envisagée chez un patient ayant des manifestations neurologiques, deux organisations recommandent de prélever un échantillon sanguin simultanément à l'échantillon de liquide céphalorachidien afin d'établir l'indice d'anticorps.

Constats issus de la revue systématique de Leeflang et ses collaborateurs [2016] sur les tests commerciaux européens

Indice d'anticorps – Tests commerciaux européens

Aucun résultat n'est présenté dans la revue systématique.

Constats issus de l'examen des études primaires

Indice d'anticorps – Tests commerciaux nord-américains

Manifestations	Sensibilité de l'indice d'anticorps	
	ML contractée en Amérique du Nord	ML contractée en Europe
Stade disséminé précoce		
Symptômes systémiques	0 % et 33 % (1 étude, N = 60) Niveau de preuve : insuffisant	Aucune étude repérée
Neuroborréliose	42 % (1 étude, N = 19) Niveau de preuve : insuffisant	Aucune étude repérée

Type de témoins	Spécificité ¹ de l'indice d'anticorps	
	ML contractée en Amérique du Nord	ML contractée en Europe
Présentent une autre condition	93 % (1 étude, N = 44) Niveau de preuve : insuffisant	Aucune étude repérée

Sigles : ML : maladie de Lyme; N : nombre de participants.

¹ La spécificité rapportée est celle obtenue chez le plus grand nombre de témoins.

Le niveau de preuve scientifique de la valeur diagnostique de l'indice d'anticorps conféré par l'étude retenue a été jugé insuffisant.

La sensibilité de l'indice d'anticorps dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord a été jugée faible, mais il faut préciser que les données à l'appui ont été obtenues sur un petit nombre de participants.

3.8. Détection d'antigènes des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.*

La détection d'antigènes des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* est une méthode directe qui détecte la présence des bactéries. Elle peut être réalisée à partir de différents types de prélèvement : urine, sang, liquide céphalorachidien et liquide synovial. Actuellement, ce type d'analyse n'est pas offert par les laboratoires de biologie médicale québécois ni au LNM. Le tableau 10 ci-dessous présente les avantages et les limites de la détection d'antigènes des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.*

Tableau 10 Avantage et limites de la détection d'antigènes des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.*

AVANTAGE	LIMITES
Méthode de détection directe	Valeur diagnostique variant selon la méthode de capture et l'antigène choisi. Difficulté de choisir un antigène conservé, présent dans toutes les souches bactériennes et à tous les moments de l'infection.

3.8.1. Guides de pratique clinique et lignes directrices

Selon la HAS, les données disponibles ne permettent pas de statuer sur l'intérêt de la détection des protéines membranaires dans la pratique clinique de routine [HAS, 2018a].

La SAD et l'IDSA, pour leur part, recommande de ne pas utiliser la détection d'antigènes des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* dans les échantillons pour établir le diagnostic étant donné le manque de données probantes [Lantos *et al.*, 2021; Hofmann *et al.*, 2017].

3.8.2. Résultats issus des revues systématiques

Une revue systématique abordant la valeur diagnostique de la détection d'antigènes des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* dans le contexte de la maladie de Lyme aux stades localisé et disséminés a été repérée [HAS, 2018b], mais elle n'a pas été retenue pour étayer la preuve scientifique (voir la section intitulée « Description des études – Revues systématiques »), parce que la provenance des patients, le type de tests effectués et le choix du test de référence utilisé n'ont pas été pris en considération dans la collecte et l'analyse des données, contrairement à ce qui était prévu par l'INESSS. Les études primaires incluses dans cette revue systématique ont toutefois été considérées dans la recherche documentaire (voir la section intitulée « Description des études – Études primaires »).

3.8.3. Résultats issus des études primaires

Aucune étude primaire abordant la valeur diagnostique de la détection d'antigènes des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* dans le contexte de la maladie de Lyme aux stades localisé et disséminés contractée en Amérique du Nord ou en Europe n'a été retenue.

Principaux constats

La détection d'antigènes des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* n'est pas recommandée dans les GPC retenus. Aucun constat ne peut être fait relativement à la valeur diagnostique de ce type d'analyse dans le contexte de la maladie de Lyme aux stades localisé et disséminés.

3.9. Microscopie et histologie

La microscopie et l'histologie permettent de détecter la présence des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* dans un prélèvement ou sur une coupe histologique. Actuellement, ce type d'analyse n'est pas offert par les laboratoires québécois de biologie médicale ou par le LNM. Le tableau 11 ci-dessous présente les avantages et les limites de la détection de bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* par microscopie ou par histologie.

Tableau 11 Avantage et limites de la microscopie et de l'histologie

AVANTAGE	LIMITES
Méthodes de détection directe	Possibilité de réaction croisée Analyse subjective des résultats (lecture et interprétation visuelle)

3.9.1. Guides de pratique clinique et lignes directrices

La SAD recommande de ne pas utiliser la détection immunohistochimique des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* dans les tissus, ni la détection directe par microscopie dans des échantillons prélevés chez un patient pour établir le diagnostic. Selon cette organisation, l'histologie est rarement utile dans les cas d'érythème migrant, mais elle peut aider à clarifier un diagnostic différentiel [Hofmann *et al.*, 2017].

La HAS a examiné la valeur diagnostique du test par microscopie FFM (sigle de l'anglais *focus-floating microscopy*), où les sections de tissu sont marquées à l'aide d'un anticorps polyclonal anti-*Borrelia*, puis lues simultanément sur deux plans (horizontalement et verticalement). La HAS a souligné que les données disponibles à ce jour ne permettent pas de statuer sur l'intérêt de ce test dans la pratique clinique [HAS, 2018a].

L'IDSA aborde la microscopie seulement dans le contexte de l'arthrite de Lyme et recommande de ne pas l'utiliser étant donné sa faible valeur diagnostique [Lantos *et al.*, 2021].

3.9.2. Résultats issus des revues systématiques

Deux revues systématiques abordant la valeur diagnostique de la microscopie et de l'histologie dans le contexte de la maladie de Lyme aux stades localisé et disséminés ont été repérées [HAS, 2018b; NICE, 2018b], mais aucune n'a été retenue pour étayer la preuve scientifique (voir la section intitulée « Description des études – Revues systématiques »). Les résultats des revues systématiques du NICE [2018b] et de la HAS [2018b] n'ont pas été utilisés, parce que la provenance des patients, le type de tests effectués et le choix du test de référence utilisé n'ont pas été pris en considération dans la collecte et l'analyse des données, contrairement à ce qui était prévu par l'INESSS. Les études primaires incluses dans ces deux revues systématiques ont toutefois été considérées dans la recherche documentaire (voir la section intitulée « Description des études – Études primaires »).

3.9.3. Résultats issus des études primaires

Aucune étude primaire abordant la valeur diagnostique de la microscopie et de l'histologie dans le contexte de la maladie de Lyme aux stades localisé et disséminés contractée en Amérique du Nord ou en Europe n'a été retenue.

Principaux constats

La microscopie et l'histologie ne sont pas recommandées dans les GPC retenus. Aucun constat ne peut être fait relativement à la valeur diagnostique de ce type d'analyses dans le contexte de la maladie de Lyme aux stades localisé et disséminés.

3.10. Dosage de CXCL13

CXCL13 est une cytokine chimiotactique qui attire sélectivement les cellules B et les cellules T auxiliaires [Yang *et al.*, 2017]. Son dosage est mesuré par ELISA. Actuellement, cette analyse n'est pas offerte par les laboratoires québécois de biologie médicale ou par le LNM. Le dosage de CXCL13 s'applique au contexte de la neuroborréliose. Le tableau 12 ci-dessous présente les avantages et les limites du dosage de CXCL13 dans le liquide céphalorachidien.

Tableau 12 Avantages et limites du dosage de CXCL13

AVANTAGES	LIMITES
Petits volumes nécessaires Analyse objective des résultats Réalisation simple	Biomarqueur qui n'est pas unique à la maladie de Lyme Méthode de détection indirecte

3.10.1. Guides de pratique clinique et lignes directrices

Selon la HAS et l'IDSA, les données disponibles ne permettent pas de statuer sur l'intérêt du dosage de CXCL13 pour établir le diagnostic de maladie de Lyme dans la pratique clinique de routine [Lantos *et al.*, 2021; HAS, 2018a].

3.10.2. Résultats issus des revues systématiques

Trois revues systématiques abordant la valeur diagnostique de la microscopie et de l'histologie dans le contexte de la maladie de Lyme aux stades localisés et disséminés ont été repérées [HAS, 2018b; NICE, 2018b; Yang *et al.*, 2017], mais une seule a été retenue pour étayer la preuve scientifique (voir la section intitulée « Description des études – Revues systématiques »). En effet, les résultats des revues systématiques du NICE [2018b] et de la HAS [2018b] n'ont pas été utilisés, parce que la provenance des patients, le type de tests effectués et le choix du test de référence utilisé n'ont pas été pris en considération dans la collecte et l'analyse des données, contrairement à ce qui était prévu par l'INESSS. Les études primaires incluses dans ces deux revues systématiques ont toutefois été considérées dans la recherche documentaire (voir la section intitulée « Description des études – Études primaires »).

Une revue systématique avec méta-analyse qui incluait 7 études a été retenue pour évaluer la valeur diagnostique du dosage de CXCL13 dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Europe [Yang *et al.*, 2017]. La sensibilité du dosage de CXCL13 était de 97 % (IC95 % : 95 % à 100 %) chez les 343 participants atteints d'une neuroborréliose et sa spécificité était de 96 % (IC95 % : 94 % à 97 %) chez les 956 témoins sains ou qui présentaient une autre condition. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un faible niveau de preuve scientifique a été attribué à la sensibilité et à la spécificité de ce test (voir l'annexe T du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

3.10.3. Résultats issus des études primaires

Le dosage de CXCL13 s'applique au contexte de neuroborréliose, mais des études relatives au contexte des symptômes systémiques (céphalées et encéphalopathies autres que neuro-inflammatoires) ont aussi été retenues.

Symptômes systémiques

Une étude abordant la valeur diagnostique du dosage de CXCL13 dans le contexte de symptômes systémiques, sans implication du système nerveux, attribuables à la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord a été retenue [Eckman *et al.*, 2018] (participants dont le diagnostic de maladie de Lyme est établi selon les critères reconnus par les sociétés savantes). Le test de référence était une combinaison du diagnostic clinique, d'un résultat positif à la sérologie à deux volets et de l'absence de pléiocytose (voir l'annexe K du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité du dosage de CXCL13 était de 0 % et 2 % chez les 60 patients ayant des symptômes systémiques attribuables à la maladie de Lyme et sa spécificité était de

100 % chez les 34 témoins qui présentaient une autre condition. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité et à la spécificité de ce test (voir l'annexe T du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

Aucune étude abordant la valeur diagnostique du dosage de CXCL13 dans le contexte de symptômes systémiques sans implication du système nerveux attribuables à la maladie de Lyme contractée en Europe n'a été repérée (participants dont le diagnostic de maladie de Lyme est établi selon les critères reconnus par les sociétés savantes).

Neuroborréliose

Une étude abordant la valeur diagnostique du dosage de CXCL13 dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Amérique du Nord a été retenue [Eckman *et al.*, 2018]. Dans cette étude, le test de référence était le diagnostic clinique combiné à la présence de pléiocytose et un résultat positif à la sérologie à deux volets (voir l'annexe K du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité du dosage de CXCL13 était de 42 % chez les 19 patients atteints de la neuroborréliose et sa spécificité était de 89 % chez les 44 témoins qui présentaient une autre condition. Sa sensibilité était plus élevée chez les 8 participants qui présentaient une pléiocytose et des anticorps anti-*Borrelia* dans le liquide céphalorachidien (75 %) que chez les 11 participants qui présentaient une pléiocytose mais aucun anticorps dans le liquide céphalorachidien (18 %). En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité et à la spécificité de ce test (voir l'annexe T du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

Sept études abordant la valeur diagnostique du dosage de CXCL13 dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Europe ont été retenues [Maric *et al.*, 2018; Wagner *et al.*, 2018; Barstad *et al.*, 2017; Gyllemark *et al.*, 2017; Remy *et al.*, 2017; Henningsson *et al.*, 2016; Picha *et al.*, 2016]. Dans les sept études, le test de référence était le diagnostic clinique combiné à d'autres tests, dont la détection de la pléiocytose, un résultat positif à la sérologie à deux volets et la présence d'anticorps dans le liquide céphalorachidien (voir l'annexe K du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité du dosage de CXCL13 variait de 67 % à 100 % chez les 378 participants atteints de la neuroborréliose et sa spécificité variait de 72 % à 100 % chez les 1 136 témoins qui présentaient une autre condition. Le résultat de sensibilité de 67 % a été obtenu dans une cohorte de 21 patients, dont un seul présentait une pléiocytose (neuroborréliose confirmée ou probable), alors que la présence de pléiocytose était un critère d'inclusion dans les autres cohortes. Par ailleurs, le résultat de spécificité de 72 % a été obtenu dans une cohorte de 170 patients où, chez certains patients, une neuroborréliose était suspectée, mais ceux-ci ne présentaient pas de pléiocytose. Lorsque ces deux résultats sont exclus, la sensibilité du dosage de CXCL13 varie plutôt de 90 % à 100 % chez les 357 patients atteints de la neuroborréliose et sa spécificité varie de 97 % à 100 % chez les 966 témoins qui présentent une autre condition. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un faible niveau de preuve

scientifique a été attribué à la sensibilité et à la spécificité de ce test (voir l'annexe T du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

Principaux constats

Constats issus de l'examen des guides de pratique clinique et des lignes directrices

Le dosage de CXCL13 n'est recommandé dans aucun des GPC retenus.

Constats issus de l'examen des revues systématiques

Contexte d'une neuroborréliose contractée en Europe

- Sensibilité : 97 % (IC95 % : 95 % à 100 %);
(7 études, 343 participants, niveau de preuve jugé faible)
- Spécificité : 96 % (IC95 % : 94 % à 97 %);
(7 études, 956 témoins sains ou ayant une autre condition, niveau de preuve jugé faible)

Constats issus de l'examen des études primaires

Manifestations	Sensibilité du dosage de CXCL13	
	ML contractée en Amérique du Nord	ML contractée en Europe
Stade disséminé précoce	0 % et 2 % (1 étude, N = 60) Niveau de preuve : insuffisant	Aucune étude repérée
Symptômes systémiques		
Neuroborréliose	42 % (1 étude, N = 19) Niveau de preuve : insuffisant	90 % à 100 % (6 études, N = 357) Niveau de preuve : faible

Type de témoins	Spécificité ¹ du dosage de CXCL13	
	ML contractée en Amérique du Nord	ML contractée en Europe
Présentent une autre condition	89 % (1 étude, N = 44) Niveau de preuve : insuffisant	87 % à 100 % (6 études, N = 966) Niveau de preuve : faible

Sigles : ML : maladie de Lyme; N : nombre de participants.

¹ La spécificité rapportée est celle obtenue chez le plus grand nombre de témoins.

Le niveau de preuve scientifique de la valeur diagnostique du dosage de CXCL13 dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord conféré par l'étude retenue a été jugé insuffisant.

Le niveau de preuve scientifique de la valeur diagnostique du dosage de CXCL13 dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Europe conféré par l'étude retenue a été jugé faible.

La valeur diagnostique du dosage de CXCL13 est différente selon les critères de neuroborréliose utilisée. La sensibilité est élevée chez les patients qui présentent une pléiocytose et des anticorps anti-*Borrelia* dans le liquide céphalorachidien ou le sérum, selon les études effectuées dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Europe.

3.11. Test de transformation lymphocytaire

Ce test repose sur la capacité des lymphocytes préalablement exposés à des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* à proliférer *in vitro* en présence d'antigènes de ces bactéries. À la suite de la prolifération, des marqueurs inflammatoires sont recherchés (ex. : ELISpot, sigle de l'anglais *enzyme-linked immunospot*). Actuellement, cette analyse n'est pas offerte par les laboratoires de biologie médicale québécois ou par le LNM. Le tableau 13 ci-après présente les avantages et les limites du test de transformation lymphocytaire.

Tableau 13 Avantage et limites du test de transformation lymphocytaire

AVANTAGE	LIMITES
Possibilité de mesurer la production de marqueurs inflammatoires en présence d'un antigène connu	Test laborieux Valeur diagnostique qui varie selon la méthode utilisée et les antigènes choisis Résultats qui ne sont pas des marqueurs d'activité ni d'efficacité thérapeutique Réaction croisée possible Méthode de détection indirecte

3.11.1. Guides de pratique clinique et lignes directrices

Selon la HAS, les données disponibles ne permettent pas de statuer sur l'intérêt du test de transformation lymphocytaire et de la recherche de marqueurs indirects d'IFN-gamma (de type ELISpot) et IFN-alpha pour établir le diagnostic de maladie de Lyme dans la pratique clinique de routine [HAS, 2018a]. De même, la GAPAH souligne que les limites des études primaires relatives au test de transformation lymphocytaire font en sorte que sa valeur diagnostique ne peut pas être évaluée [Huppertz *et al.*, 2012].

La SAD et l'IDSA recommandent de ne pas utiliser le test de transformation lymphocytaire ou la détection de cytokines spécifiques pour établir le diagnostic de la maladie de Lyme étant donné l'absence de données probantes [Lantos *et al.*, 2021; Hofmann *et al.*, 2017].

3.11.2. Résultats issus des revues systématiques

Deux revues systématiques abordant la valeur diagnostique de l'indice d'anticorps dans le contexte de la maladie de Lyme aux stades localisé et disséminés ont été repérées [HAS, 2018b; NICE, 2018b], mais aucune n'a été retenue pour étayer la preuve scientifique (voir la section intitulée « Description des études – Revues systématiques »). Les résultats des revues systématiques du NICE [2018b] et de la HAS [2018b] n'ont pas été utilisés, parce que la provenance des patients, le type de tests effectués et le choix du test de référence utilisé n'ont pas été pris en considération dans la collecte et l'analyse des données, contrairement à ce qui était prévu par l'INESSS. Les études

primaires incluses dans ces deux revues systématiques ont toutefois été considérées dans la recherche documentaire (voir la section intitulée « Description des études – Études primaires »).

3.11.3. Résultats issus des études primaires

Les études retenues pour examiner la valeur diagnostique du test de transformation lymphocytaire ont inclus des patients atteints à différents stades de la maladie de Lyme, plus particulièrement au stade disséminé.

Stades disséminés précoce et tardif

Deux études abordant la valeur diagnostique du test de transformation lymphocytaire dans le contexte de la maladie de Lyme aux stades disséminés contractée en Amérique du Nord ont été retenues [Jin *et al.*, 2013; Dressler *et al.*, 1991]. Dans les deux études, le diagnostic clinique était le test de référence. Plus précisément, il était établi selon les définitions de surveillance des CDC dans l'étude la plus récente (voir l'annexe L du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité du test de transformation lymphocytaire variait de 45 % à 84 % chez les 92 patients atteints de la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord. Sa spécificité variait de 76 % à 94 % chez les 160 témoins sains et elle était de 95 % chez les 77 témoins sains ou qui présentaient une autre condition. L'écart entre les résultats de sensibilité pourrait être attribuable aux différences relatives aux tests utilisés et aux seuils de positivité. Lorsque le résultat provenant de l'étude dont la méthodologie et le test de référence étaient les moins étayés est exclu, la sensibilité est plutôt de 67 % et 84 % (1 étude, 50 participants). En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité et à la spécificité de ce test (voir l'annexe U du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

Une étude de cohorte [Puri *et al.*, 2014] et deux études cas-témoins [Von Baehr *et al.*, 2012; Valentine-Thon *et al.*, 2007] abordant la valeur diagnostique du test de transformation lymphocytaire dans le contexte de la maladie de Lyme aux stades disséminés contractée en Europe ont été retenues. Le test de référence était la sérologie à deux volets dans les trois études (voir l'annexe L du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité du test de transformation lymphocytaire était de 78 % et sa spécificité, de 58 % chez les 54 patients chez lesquels la maladie de Lyme contractée en Europe était suspectée. De plus, sa sensibilité était de 36 % et 89 % chez les 251 patients atteints de la maladie de Lyme. Sa spécificité était de 90 % et 92 % chez les 78 témoins sains et de 99 % chez les 109 témoins sains ou qui présentaient une autre condition. L'écart entre les résultats de sensibilité pourrait être attribuable aux caractéristiques des patients inclus. Par exemple, des patients pouvaient avoir reçu une antibiothérapie dans une des études et non dans l'autre. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité et à la spécificité de ce test (voir l'annexe U du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

Neuroborréliose

Une étude abordant la valeur diagnostique du test de transformation lymphocytaire dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Amérique du Nord a été repérée, mais elle n'a pas été retenue parce qu'elle datait de trop longtemps et ne satisfaisait donc pas aux critères d'inclusion.

Deux études abordant la valeur diagnostique du test de transformation lymphocytaire dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Europe ont été retenues [Picha *et al.*, 2017; Nordberg *et al.*, 2012]. Dans une étude, le test de référence était le diagnostic clinique combiné à la présence d'anticorps dans le liquide céphalorachidien et dans l'autre étude, le test de référence comprenait aussi la présence d'une pléiocytose (voir l'annexe L du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances). La sensibilité du test de transformation lymphocytaire était de 21 % et 50 % chez les 48 patients atteints de la neuroborréliose et sa spécificité, de 82 % et 92 % chez les 214 témoins sains ou qui présentaient une autre condition. L'écart entre les résultats de sensibilité pourrait être attribuable aux différences relatives à la valeur seuil utilisée et aux petits nombres de patients inclus dans les cohortes. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été attribué à la sensibilité de ce test et un faible niveau de preuve a été attribué à sa spécificité (voir l'annexe U du document d'annexes complémentaires à cet état des connaissances).

Principaux constats

Constats issus de l'examen des guides de pratique clinique et des lignes directrices

L'utilisation du test de transformation lymphocytaire pour établir le diagnostic de maladie de Lyme n'est pas recommandée dans les GPC retenus.

Constats issus de l'examen des études primaires

	Sensibilité du test de transformation lymphocytaire	
Manifestations	ML contractée en Amérique du Nord	ML contractée en Europe
Stades disséminés précoce et tardif	67 % à 84 % (1 étude, N = 50) Niveau de preuve : insuffisant	78 % (1 étude de cohorte, N = 54) Niveau de preuve : insuffisant 36 % et 89 % (2 études, N = 251) Niveau de preuve : insuffisant
Neuroborréliose	Aucune étude retenue	21 % et 50 % (2 études, N = 48) Niveau de preuve : insuffisant

	Spécificité ¹ du test de transformation lymphocytaire	
Type de témoins	ML contractée en Amérique du Nord	ML contractée en Europe
Sains	76 % et 94 % (2 études, N = 160) Niveau de preuve : insuffisant	90 % et 92 % (2 études, N = 78) Niveau de preuve : insuffisant

Sains ou qui présentent une autre condition	95 % (1 étude, N = 77) Niveau de preuve : insuffisant	82 % et 92 % (2 études, N = 214) Niveau de preuve : faible
---	---	--

Sigles : ML : maladie de Lyme; N : nombre de participants.

¹ La spécificité rapportée est celle obtenue chez le plus grand nombre de témoins.

Le niveau de preuve scientifique de la valeur diagnostique du test de transformation lymphocytaire conféré par les études retenues a été principalement jugé insuffisant, que la maladie de Lyme ait été contractée en Amérique du Nord ou en Europe.

La sensibilité du test de transformation lymphocytaire varie selon les caractéristiques des patients inclus et les protocoles utilisés.

3.12. Compte des lymphocytes CD57+/CD3- NK activés

Ce test repose sur l'observation selon laquelle le nombre de lymphocytes CD57+ diminuerait chez les personnes atteintes de la maladie de Lyme. Actuellement, cette analyse n'est pas offerte par les laboratoires de biologie médicale québécois ou par le LNM. Le tableau 14 ci-dessous présente l'avantage et les limites du compte des lymphocytes CD57+/CD3- NK activés.

Tableau 14 Avantage et limites du compte des lymphocytes CD57+/CD3- NK activés

AVANTAGE	LIMITES
Compte d'une population particulière de lymphocytes NK activés	Biomarqueur qui n'est pas unique à la maladie de Lyme Méthode de détection indirecte

3.12.1. Guides de pratique clinique et lignes directrices

Selon la HAS, les données disponibles ne permettent pas de statuer sur l'intérêt du compte des lymphocytes CD57+/CD3- NK activés pour établir le diagnostic de maladie de Lyme dans la pratique clinique de routine [HAS, 2018a]. L'IDSA quant à elle, recommande de ne pas utiliser le compte des lymphocytes CD57+/CD3- NK activés pour établir le diagnostic de la maladie de Lyme étant donné l'absence de données probantes [Lantos *et al.*, 2021].

3.12.2. Résultats issus des revues systématiques

Deux revues systématiques abordant la valeur diagnostique du compte des lymphocytes CD57+/CD3- NK activés dans le contexte de la maladie de Lyme aux stades localisé et disséminés de la maladie de Lyme ont été repérées [HAS, 2018b; NICE, 2018b], mais aucune n'a été retenue pour étayer la preuve scientifique (voir la section intitulée « Description des études – Revues systématiques »). En effet, les résultats des revues systématiques du NICE [2018b] et de la HAS [2018b] n'ont pas été utilisés, parce que la provenance des patients, le type de tests effectués et le choix du test de référence utilisé n'ont pas été pris en considération dans la collecte et l'analyse des données,

contrairement à ce qui était prévu par l'INESSS. Les études primaires incluses dans ces deux revues systématiques ont toutefois été considérées dans la recherche documentaire (voir la section intitulée « Description des études – Études primaires »).

3.12.3. Résultats issus des études primaires

Aucune étude primaire abordant la valeur diagnostique du compte des lymphocytes CD57+/CD3- NK activés dans le contexte de la maladie de Lyme aux stades localisé et disséminés contractée en Amérique du Nord ou en Europe n'a été retenue.

Principaux constats

Le compte des lymphocytes CD57+/CD3- NK activés n'est pas recommandé dans les GPC retenus. Comme aucune étude abordant la valeur diagnostique de cette analyse dans le contexte de la maladie de Lyme aux stades localisé et disséminés n'a été repérée, aucun constat n'a pu être fait.

DISCUSSION

Les présents travaux avaient pour objectif de trouver la meilleure analyse de laboratoire disponible actuellement pour contribuer au processus diagnostique de la maladie de Lyme aux stades localisé et disséminés.

Bilan des principaux constats

Au moment de publier ces lignes, aucune méthode permettant de détecter directement les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* n'était assez sensible et spécifique pour établir le diagnostic. De plus, la majorité des tests examinés ne permettent pas de distinguer une infection active d'une infection passée. Par ailleurs, le continent où la maladie de Lyme est contractée (Amérique du Nord ou Europe) a une influence sur la valeur diagnostique de certains tests, dont la culture bactérienne, l'immunobuvardage et la sérologie à deux volets.

Seules des études primaires portant sur la culture bactérienne, la PCR et les tests sérologiques ont été retenues pour examiner la valeur diagnostique des analyses de laboratoire dans le contexte d'un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme. Alors que la sensibilité de la PCR et celle de la culture bactérienne sont variables, la sensibilité des tests sérologiques dépend de la mise en place d'une réponse immunitaire humorale. Ainsi, aucune de ces analyses n'a une valeur diagnostique adéquate dans un contexte d'utilisation comme test de première intention lors d'une suspicion clinique de maladie de Lyme.

La sérologie à deux volets est le test le plus étudié dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord et aussi celui qui offre la meilleure sensibilité et la meilleure spécificité chez les patients atteints de la maladie aux stades disséminés, particulièrement chez ceux atteints d'arthrite de Lyme. Les modalités de sérologie à deux volets examinées produisent des résultats similaires, mais certaines ont été étudiées de manière plus exhaustive que d'autres. Les modalités de sérologie à deux volets combinant un type d'ELISA et un immunobuvardage s'équivalent sur le plan de la sensibilité, mais la spécificité est meilleure lorsque la combinaison inclut l'ELISA VIsE. De plus, la sérologie à deux volets combinant deux types d'ELISA pourrait être avantageuse au début de l'infection, mais le nombre de patients inclus dans les études retenues sur ce sujet est très restreint. Cependant, la FDA a approuvé une trousse commerciale à cette fin en juillet 2019¹⁰ et les CDC ont publié une recommandation à l'avantage de l'utilisation de la sérologie à deux volets combinant deux ELISA en août 2019 [Mead *et al.*, 2019]. Dans son plus récent guide de pratique, l'IDSA considère que cette sérologie à deux volets modifiée est équivalente à la combinaison d'un ELISA et d'un immunobuvardage [Lantos *et al.*, 2021]. Par ailleurs, au Canada, le groupe de travail sur le diagnostic de la maladie de Lyme (LDDWG, de l'anglais *Lyme Disease*

¹⁰ Food and Drug Administration (FDA). FDA clears new indications for existing Lyme disease tests that may help streamline diagnoses [site Web]. July 29, 2019. Disponible à : <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-clears-new-indications-existing-lyme-disease-tests-may-help-streamline-diagnoses>.

Diagnostic Working Group) a souscrit à la recommandation des CDC conditionnellement à la réalisation de validations approfondies sur l'efficacité de cette modalité dans le contexte canadien [Hatchette et Lindsay, 2020]. La revue systématique n'a pas permis d'examiner la valeur diagnostique de la combinaison des tests actuellement utilisée au Québec, mais elle a permis d'examiner une combinaison similaire.

Le dosage de CXCL13 dans le liquide céphalorachidien a été étudié surtout dans le contexte d'une neuroborréliose contractée en Europe. Puisque la chimiokine n'est pas spécifique à la maladie de Lyme, elle pourrait être un biomarqueur potentiellement utile dans une population qui présente des signes cliniques de neuroborréliose, une pléiocytose ainsi que des anticorps anti-*Borrelia* dans le liquide céphalorachidien ou le sérum. Deux autres revues systématiques publiées après la date de la recherche bibliographique rapportent la même conclusion [Raffetin *et al.*, 2020; Rupprecht *et al.*, 2018]. Des études additionnelles sont toutefois requises pour ce qui est du contexte de la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord.

Peu ou pas d'études abordant la valeur diagnostique de l'indice d'anticorps anti-*Borrelia* (ratio liquide céphalorachidien/sang), de la détection d'antigène des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.*, de la microscopie ou de l'histologie, du test de transformation lymphocytaire et du compte des lymphocytes CD57+/CD3- NK activés dans le contexte de la maladie de Lyme aux stades localisé et disséminés ont été retenues. Le seul constat possible à propos de ces analyses est que d'autres études sont requises avant de pouvoir statuer sur leur intérêt dans la pratique clinique. La même conclusion a d'ailleurs été rapportée dans une revue systématique publiée après la date de la recherche bibliographique [Raffetin *et al.*, 2020].

Forces et limites

Les données scientifiques proviennent d'une recherche systématique des documents qui présentent des recommandations de bonne pratique clinique, des revues systématiques et des études primaires.

La revue systématique de l'INESSS se distingue des autres publiées par le fait qu'elle tient compte de la valeur diagnostique des analyses de laboratoire dans le contexte nord-américain. En effet, les revues systématiques réalisées en appui aux GPC retenus n'ont pas tenu compte du continent où la maladie a été contractée ni de l'endroit où les tests ont été effectués.

La principale limite des travaux est intimement liée aux limites des études primaires. Les niveaux de preuve scientifique ont été jugés principalement faibles ou insuffisants compte tenu des devis, du nombre de sujets et des limites méthodologiques des études. Par exemple, la majorité des études sont de type cas-témoins, un devis peu approprié dans ce contexte parce que la sensibilité du test est calculée chez un groupe de patients qui présentent un risque élevé d'obtenir un résultat positif à ce test, et parce que la spécificité du test est estimée chez un groupe de personnes où la maladie risque fortement d'être absente (p. ex. donneurs sains). Par ailleurs, la majorité des études primaires retenues concernaient les tests sérologiques, la PCR, la culture bactérienne et le dosage de CXCL13 et donc, l'examen de la valeur diagnostique de certaines analyses

reposait sur peu d'études, voire aucune. 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.

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 localisés et disséminés et non sur un syndrome atypique associé à la forme dite chronique de la maladie et dont la population est très hétérogène [INESSS, 2021a].

Impact clinique des travaux

Le présent état des connaissances a permis de déterminer quelle est la meilleure analyse de laboratoire actuellement disponible pour contribuer au processus diagnostique de la maladie de Lyme, soit la sérologie à deux volets combinant l'ELISA VIsE et l'immunobuvardage. Il a aussi 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 [INESSS, 2019a; INESSS, 2019d]. Les recommandations cliniques élaborées ont été transposées dans un outil d'aide au diagnostic et une fiche-outil concernant les analyses de laboratoire. Ces outils cliniques devraient soutenir les cliniciens qui seront de plus en plus confrontés à la maladie de Lyme dans le but de favoriser un diagnostic plus rapide des cas qui présentent des atteintes des stades disséminés. La diffusion de ces outils par l'INESSS devrait aussi entraîner un usage plus judicieux des analyses de laboratoire et une meilleure interprétation des résultats.

La détection d'antigènes des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.*, 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.

Le fait que la valeur diagnostique des tests d'immunobuvardage commerciaux nord-américains soit plus faible lorsque la maladie de Lyme est contractée en Europe, comparativement à celle contractée en Amérique du Nord, devrait inciter les professionnels de la santé à inscrire le ou les continents possibles d'exposition aux tiques sur chaque requête de test sérologique pour que le type de test adéquat soit effectué.

Impact des travaux sur la recherche

Les travaux ont notamment mis en lumière le manque de données relativement à la valeur diagnostique de la modalité de sérologie à deux volets spécifiquement utilisée au Québec et la nécessité de développer des tests plus performants, particulièrement pour faciliter l'établissement du diagnostic au début de l'infection. L'absence d'un test de référence fiable est aussi un défi majeur qui devra être relevé pour permettre une meilleure évaluation de la valeur diagnostique des analyses de laboratoire dans le contexte de la maladie de Lyme.

CONCLUSION

Le diagnostic de la maladie de Lyme est complexifié par le fait que la majorité des patients ne se souviennent pas avoir été piqués par une tique, qu'une proportion des patients ne verra apparaître des manifestations cliniques de la maladie qu'à un stade avancé de celle-ci et que les tests actuellement disponibles ont des limites importantes, notamment au stade localisé. La revue systématique sur les analyses de laboratoire n'a pas permis de trouver un meilleur test que la sérologie à deux volets pour contribuer à l'établissement du diagnostic de la maladie de Lyme. Toutefois, elle a mis en lumière la faible valeur diagnostique de cette analyse en présence d'un érythème migrant et la nécessité de déterminer le ou les continents possibles d'acquisition de la maladie pour assurer que le test d'immunobuvardage adéquat soit effectué. La recherche doit se poursuivre pour développer des tests plus performants, notamment pour faciliter l'établissement du diagnostic au début de l'infection.

RÉFÉRENCES

- AMMI Canada. Énoncé de position de l'AMMI Canada sur le diagnostic de la maladie de Lyme et le traitement des personnes ayant des symptômes persistants attribués à cette maladie. *J Assoc Med Microbiol Infect Dis Can* 2019;4(2):47-50.
- 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-Sabljić E. Validation of cultivation and PCR methods for diagnosis of Lyme neuroborreliosis. *J Clin Microbiol* 2008;46(10):3375-9.

- Clark KL, Leydet BF, Threlkeld C. Geographical and genospecies distribution of *Borrelia burgdorferi* sensu lato DNA detected in humans in the USA. *J Med Microbiol* 2014;63(Pt 5):674-84.
- Clark KL, Leydet B, Hartman S. Lyme borreliosis in human patients in Florida and Georgia, USA. *Int J Med Sci* 2013;10(7):915-31.
- 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, 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.
- 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.
- Gyllemark P, Forsberg P, Emerudh 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.
- Hatchette T et Lindsay R. Modified two-tiered testing algorithm for Lyme disease serology: The Canadian context. *Can Commun Dis Rep* 2020;46(5):125-31.

- 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 H-I et Tzaribachev N. Leitlinie der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin. Lyme-Arthritis [Directive de la Société de rhumatologie pour enfants et adolescents et de la Société allemande de pédiatrie et de médecine de la jeunesse. Arthrite de Lyme]. AWMF online. Berlin, Allemagne : Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie [Société allemande de rhumatologie pédiatrique et adolescente]; 2013. Disponible à : https://web.archive.org/web/20171018145233/http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-056l_S1_Lyme_Arthritis_2013-01.pdf.
- 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.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Maladie de Lyme dite chronique : état actuel des connaissances scientifiques et portrait des différentes perspectives. Rédigé par Geneviève Morrow et Geneviève Robitaille. Québec, Qc : INESSS; 2021a. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/maladie-de-lyme.html>.

- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Maladie de Lyme et symptômes persistants : perspectives sur la qualité de vie, l'expérience de soins et la démarche clinique. Revues systématiques de la littérature scientifique et situation au Québec. État des connaissances rédigé par Hélène Guay, Geneviève Morrow et Paula L. Bush. Québec, Qc : INESSS; 2021b. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/maladie-de-lyme.html>.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Maladie de Lyme et symptômes persistants : regard sur les connaissances actuelles et recommandations pour l'amélioration de la prise en charge. Avis rédigé par Geneviève Morrow, Geneviève Robitaille et Hélène Guay. Québec, Qc : INESSS; 2021c. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/maladie-de-lyme.html>.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Utilité clinique des différents profils d'antigènes détectés par immunobuvardage dans le contexte de la maladie de Lyme aux stades disséminés. Avis rédigé par Geneviève Morrow. Québec, Qc : INESSS; 2021d. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/maladie-de-lyme.html>.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Maladie de Lyme – stades local et disséminés. Situation actuelle et accompagnement vers le changement. Rapport rédigé par Geneviève Morrow. Québec, Qc : INESSS; 2019a. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Biologie_medicale/Lyme_PPE/INESSS_Avis_Lyme.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Prophylaxie post-exposition à une piqûre de tique par antibiotique pour prévenir la maladie de Lyme. Rapport en soutien aux outils de transfert des connaissances, au protocole médical national et au modèle d'ordonnance collective. Rédigé par Gaëlle Gernigon. Québec, Qc : INESSS; 2019b. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Biologie_medicale/Lyme_PPE/INESSS_Rapport_PPE.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Portrait de l'usage de la doxycycline présumé en prévention de la maladie de Lyme chez les personnes couvertes par le régime public d'assurance médicaments du Québec. Rapport rédigé par Éric Tremblay et Jean-Marc Daigle. Québec, Qc : INESSS; 2019c. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Biologie_medicale/Lyme_PPE/INESSS_Portrait-usage-PPE-Lyme.pdf.

- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Du diagnostic au traitement de la maladie de Lyme aux stades localisé et disséminés. Rapport en soutien aux outils d'aide à la décision clinique sur le diagnostic et le traitement. Rédigé par Geneviève Morrow et Fatiha Karam. Québec, Qc : INESSS; 2019d. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Biologie_medicale/Lyme_Diag-traitement/INESSS_Rapport_Lyme_Rx-Dx.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Les normes de production des revues systématiques – Guide méthodologique. Document rédigé par Valérie Martin et Jolianne Renaud sous la direction de Pierre Dagenais. Québec, Qc : INESSS; 2013. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/DocuMetho/INESSS_Normes_production_revues_systematiques.pdf.
- 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.
- Lantos PM, Rumbaugh J, Bockenstedt LK, Falck-Ytter YT, Aguero-Rosenfeld ME, Auwaerter PG, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA), American Academy of Neurology (AAN), and American College of Rheumatology (ACR): 2020 Guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of Lyme disease. *Arthritis Rheumatol* 2021;73(1):12-20.
- 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.
- Mead P, Petersen J, Hinckley A. Updated CDC recommendation for serologic diagnosis of Lyme disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019;68(32):703.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *BMJ* 2009;339:b2535.
- 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.
- Onyett H. Lyme disease in Canada: Focus on children. *Paediatr Child Health* 2014;19(7):379-88.
- 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.

- Raffetin A, Saunier A, Bouiller K, Caraux-Paz P, Eldin C, Gallien S, et al. Unconventional diagnostic tests for Lyme borreliosis: A systematic review. *Clin Microbiol Infect* 2020;26(1):51-9.
- Rauer S, Kastenbauer S, Hofmann H, Fingerle V, Huppertz HI, Hunfeld KP, et al. Neuroborreliose – Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie [Neuroborréliose – Lignes directrices pour le diagnostic et le traitement en neurologie]. AWMF online. Berlin, Allemagne : Deutsche Gessellschaft für Neurologie (DGN) [Société allemande de neurologie (SAN)]; 2018. Disponible à : <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-071.html>.
- 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.
- Rupprecht TA, Manz KM, Fingerle V, Lechner C, Klein M, Pfirrmann M, Koedel U. Diagnostic value of cerebrospinal fluid CXCL13 for acute Lyme neuroborreliosis. A systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2018;24(12):1234-40.
- 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.
- Stone BL, Tourand Y, Brissette CA. Brave new worlds: The expanding universe of Lyme disease. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2017;17(9):619-29.
- Trevejeo 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, Ilsemann 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.
- Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: A revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011;155(8):529-36.
- 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, Agüero-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.

ANNEXE A

Différences entre les génoespèces du complexe des *Borrelia burgdorferi sensu lato*

Tableau A-1 Différences entre les génoespèces du complexe des *B. burgdorferi sensu lato*

ESPÈCE	SITUATION GÉOGRAPHIQUE	RÉSERVOIR PRINCIPAL	VECTEUR (TIQUES NON ASSOCIÉES À LA MALADIE DE LYME)	PATHOGÉNICITÉ CHEZ L'HUMAIN
<i>B. burgdorferi sensu stricto</i>	Amérique du Nord Europe	Rongeurs Oiseaux	<i>I. scapularis</i> <i>I. pacificus</i> <i>I. ricinus</i>	Oui
<i>B. bissettii</i>	États-Unis Europe	Oiseaux Rongeurs	<i>I. scapularis</i> <i>I. pacificus</i> <i>I. ricinus</i> (<i>I. minor</i>)	Oui
<i>B. mayonii</i>	États-Unis (nord du Midwest)	Rongeurs	<i>I. scapularis</i>	Oui
<i>B. andersonii</i>	États-Unis	Lapins	<i>I. scapularis</i> (<i>I. dentatus</i>)	Possible ¹
<i>B. americana</i>	États-Unis	Oiseaux	<i>I. pacificus</i> (<i>I. minor</i>)	Possible ¹
<i>B. kurtenbachii</i>	Amérique du Nord	Rongeurs	<i>I. scapularis</i>	Possible ¹
<i>B. californiensis</i>	États-Unis	Rats-kangourous Cerfs à queue noire	<i>I. pacificus</i> (<i>I. jellisonii</i>) (<i>I. spinipalpis</i>)	Non
<i>B. carolinensis</i>	États-Unis	Rongeurs	(<i>I. minor</i>)	Non
<i>B. chilensis</i>	Chili	Rats du riz	(<i>I. stilesi</i>)	Non
<i>B. afzelii</i>	Europe Asie	Rongeurs	<i>I. ricinus</i> <i>I. persulcatus</i>	Oui
<i>B. garinii</i>	Europe Asie	Oiseaux Rongeurs	<i>I. ricinus</i> <i>I. persulcatus</i>	Oui
<i>B. bavariensis</i>	Europe Asie	Rongeurs	<i>I. ricinus</i> <i>I. persulcatus</i>	Oui
<i>B. spielmanii</i>	Europe	Rongeurs	<i>I. ricinus</i>	Oui
<i>B. valaisiana</i>	Europe Asie	Oiseaux	<i>I. ricinus</i> (<i>I. granulatus</i>)	Oui
<i>B. lusitaniae</i>	Europe Afrique du Nord	Rongeurs	<i>I. ricinus</i>	Oui
<i>B. finlandensis</i>	Finlande	Inconnu	<i>I. ricinus</i>	Non
<i>B. sinica</i>	Chine	Rongeurs	(<i>I. ovatus</i>)	Non
<i>B. yangtzensis</i>	Chine Japon	Rongeurs	(<i>Haemaphysalis longicornis</i>) (<i>I. granulatus</i>)	Non
<i>B. japonica</i>	Japon	Rongeurs	(<i>I. ovatus</i>)	Non
<i>B. tanukii</i>	Japon	Inconnu	(<i>I. tanuki</i>)	Non
<i>B. turdi</i>	Japon	Oiseaux	(<i>I. turdus</i>)	Non

Source : adapté de Stone *et al.*, 2017.

¹ La pathogénicité de ces souches n'est pas encore reconnue; toutefois, elles ont été trouvées dans des échantillons humains [Clark *et al.*, 2014; Clark *et al.*, 2013].

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

Québec 

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

