

Contrôle du marché d'après les notices des réactifs de sérologie de la borréliose de lyme *(hors techniques de biologie moléculaire)*

Novembre 2016

Sommaire

I. Contexte

- I.1 Rapport du HCSP et saisine de la DGS**
- I.2 Référentiels**
- I.3 Rappel sur le diagnostic sérologique**

II. Actions menées par l'ANSM

III. Bilan des réponses des fabricants

- III. 1 Dispositifs disponibles en France**
- III. 2 Composition des réactifs**
- III. 3 Spécificité diagnostique**
- III. 4 Sensibilité diagnostique**
- III. 5 Seuil**
- III. 6 Réactions croisées**
- III. 7 Comparaison**
- III. 8 LCR**

IV. Conclusions

V. Recommandations

VI. Annexes

I. Contexte

I.1 Rapport du HCSP et saisine de la DGS

En juillet 2012, la Direction générale de la Santé (DGS) avait sollicité le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) afin d'établir un bilan des connaissances sur l'épidémiologie, les réactifs et les traitements de la borréliose de Lyme. En réponse à cette saisine, le HCSP a publié son rapport en décembre 2014¹.

Dans le cadre de ce travail, l'ANSM avait établi un état des lieux des réactifs d'après les données fournies par les fabricants dans les notices : composition, méthode de dosage, analytes dosés, différents types d'échantillons utilisés, performances (sensibilité et spécificité notamment). Dans son bilan, le rapport du HCSP notait des insuffisances dans les informations mentionnées sur les notices et, parmi celles-ci, dans les données d'évaluation des performances des réactifs indiquées par les fabricants.

Ainsi, en mars 2015, la DGS a saisi l'ANSM afin qu'elle poursuive le travail sur les informations et les données de performance fournies par les industriels.

I.2 Référentiels

Directive européenne 98/79/CE

Sur le plan réglementaire, les réactifs destinés au diagnostic de la borréliose de Lyme ont le statut de dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV) et relèvent du marquage CE conformément à la directive européenne 98/79/CE. Ils sont mis sur le marché sous la responsabilité du fabricant.

Chaque fabricant doit de ce fait répondre aux exigences essentielles énumérées dans l'annexe I de la directive précitée. Les exigences essentielles consistent notamment à démontrer, en prenant en compte l'état de l'art, les performances du dispositif en termes de sensibilité, spécificité, exactitude, interférences, limites de détection, répétabilité, reproductibilité et à fournir un certain nombre d'informations sur la notice d'instructions. Il s'agit en particulier de la composition du réactif, du type d'échantillon et de son traitement, de la description détaillée de la procédure à suivre, des caractéristiques de performances analytiques et de la prise en compte de la formation et des connaissances des utilisateurs.

La directive contient également des exigences spécifiques aux dispositifs destinés aux tests d'autodiagnostic. Dans ce cas, la mise sur le marché de ces dispositifs est soumise à l'obtention d'un certificat de marquage CE par un organisme notifié.

L'ANSM intervient sur ces dispositifs après leur mise sur le marché, au travers de ses missions de surveillance du marché.

Recommandations scientifiques : état de l'art

L'état de l'art sur le diagnostic biologique de la borréliose de Lyme en Europe est actuellement défini par l'ESGBOR (European Study Group on Lyme Borreliosis), travaillant au sein de l'ESCMID (Société européenne de maladies infectieuses et de microbiologie). Les recommandations actuelles du consensus européen peuvent être consultées sur le site de l'EUCALB² (European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis).

En matière de diagnostic biologique, ces recommandations européennes donnent des lignes directrices sur les performances attendues des tests. Elles privilégient la spécificité des réactifs, sachant que dans le cas d'une infection, un défaut initial de sensibilité pourra être rattrapé par un dosage sur un second prélèvement, 6 à 8 semaines plus tard.

Elles recommandent pour l'évaluation des performances d'un réactif :

- d'évaluer le niveau de séroprévalence dans la population où le test va être utilisé ;
- d'évaluer les réactions croisées avec des patients atteints ayant des anticorps connus pour interférer dans la détection de la borréliose de Lyme (par exemple : syphilis, EBV, CMV, FR³) ;
- d'établir la sensibilité avec des cas cliniquement confirmés de la borréliose de Lyme à différents stades de la borréliose de Lyme ;
- d'établir la spécificité sur au moins 100 échantillons de sérums provenant de donneurs sains. La valeur pour les tests ELISA et IFA doit être d'au moins 90% et pour les tests d'immuno-empreinte (immuno-blot, western-blot (WB) ou dot-blot) d'au moins 95%.

¹ [Borréliose de Lyme, état des connaissances – avis et rapport – décembre 2014.](#)

² www.eucalb.com

³ EBV : Epstein-Barr Virus, CMV : cytomégalovirus, FR : facteur rhumatoïde.

I.3 Rappel sur le diagnostic sérologique

Les techniques

Selon les pays européens et la stratégie choisie, le choix se base sur un ELISA seul ou sur un ELISA couplé avec un immunoblot en cas de résultat douteux ou positif.

- Quand il est utilisé seul, l'ELISA doit avoir une spécificité d'au moins 95%.
- Quand il est utilisé en première intention la spécificité doit être d'au moins 90%.
Il est recommandé de privilégier un réactif ayant une valeur élevée de spécificité pour éviter les faux positifs, les faux négatifs pouvant être identifiés par des prélèvements ultérieurs.
- Pour les immunoblots, la spécificité doit atteindre au moins 95 %.

En France, comme dans de nombreux pays européens, le diagnostic sérologique est basé sur le résultat de 2 tests. Ainsi, la nomenclature indique un ELISA en première intention, suivi d'un immunoblot comme test de confirmation en cas de résultat positif ou douteux de l'ELISA. Les ELISA et tests équivalents sont considérés dans ce rapport comme des tests de première intention plutôt que des tests de dépistage : en effet, dans le cas de l'infection par *Borrelia*, la séropositivité ne suffit pas à définir la maladie et tous les sujets positifs en sérologie ne doivent pas obligatoirement être traités.

Les souches de *Borrelia* pathogènes

Les *Borrelia* sont transmises à l'homme par des tiques infectées, l'espèce responsable en France étant *Ixodes ricinus*. Les tiques s'infectent lorsqu'elles se nourrissent sur des mammifères ou des oiseaux eux-mêmes porteurs de la bactérie. Elles peuvent toutefois être infectées par plusieurs autres agents pathogènes.

Les espèces de *Borrelia* du groupe *Borrelia burgdorferi* sensu lato présentes dans les tiques en France et en Europe regroupent notamment *Borrelia afzelii*, *B. garinii*, *B. burgdorferi* sensu stricto, *B. bavariensis* ou *B. spielmanii*, reconnues comme espèces pathogènes. *B. valaisiana*, *B. lusitaniae*, sont des espèces potentiellement pathogènes. *B. burgdorferi* sensu stricto est l'espèce pathogène répandue aux USA. En France la quasi-totalité des infections détectées chez l'homme sont dues à *B. burgdorferi* ss, *Borrelia afzelii* ou *B. garinii*.

La présence d'une souche de chacune des trois espèces dans la composition d'un réactif est un élément en faveur de l'adaptation de ce réactif aux espèces européennes, mais ce critère n'est pas obligatoire, ni suffisant : la qualité des antigènes est un autre élément à prendre en compte.

Développement de l'immunité selon les manifestations cliniques

Les entités cliniques de la borréliose de Lyme sont très différentes et selon les manifestations cliniques l'immunité évolue généralement de la façon suivante :

- **Erythème migrant** : Les immunoglobulines G (IgG) et / ou M (IgM) sont mises en évidence dans seulement 40 à 60% des cas. De ce fait, à ce stade, la sérologie ne doit pas être réalisée. Une augmentation significative des IgG et / ou IgM entre deux échantillons prélevés à 4-6 semaines d'intervalle peut orienter sur un diagnostic de confirmation. Néanmoins, attendre cette séroconversion peut entraîner un retard dans la prise en charge du patient : la sérologie n'est donc pas un outil diagnostique des érythèmes migrants⁴. Le traitement précoce d'une lésion superficielle peut se traduire par l'absence de réponse détectable d'anticorps même répété à distance.
- **Lymphocytome** : un taux élevé d'IgM ou une séroconversion sur 2 prélèvements effectués à 4-6 semaines d'intervalle permettent d'orienter le diagnostic.
- **Neuroborréliose débutante** : les anticorps spécifiques sont retrouvés plus tôt dans le LCR que dans le sérum. A ce stade clinique, il est nécessaire de démontrer la production intrathécale d'anticorps sur des échantillons de sérum et de LCR prélevés au même moment. Les anticorps peuvent être absents du sérum dans les cas précoces. Une augmentation significative des IgG et / ou IgM entre deux échantillons prélevés à 4-6 semaines d'intervalle permet aussi d'orienter le diagnostic. La confirmation d'une synthèse intrathécale par le calcul de l'index intrathécal (IA) permet de diagnostiquer de façon certaine une neuroborréliose.
- **Atteinte cardiaque**: les IgG accompagnés ou non d'IgM sont à des taux élevés. Un changement significatif du titre d'IgM et / ou IgG sur 2 prélèvements effectués à 4-6 semaines d'intervalle permet d'orienter le diagnostic.
- **Arthrite de Lyme** : les IgG sont généralement à un taux élevé. La présence d'IgM sans IgG ne plaide pas en faveur d'une arthrite de Lyme mais d'une réaction croisée liée à un autre processus pathologique.

⁴ [Prévention de la borréliose de Lyme – avril 2016](#)
[Borréliose de Lyme, diagnostic biologique – décembre 2015](#)

- **Acrodermatite chronique atrophiante (ACA)** : les IgG sont généralement à un taux élevé. Les IgM sont présents ou non. La présence d'IgM sans IgG ne plaide pas en faveur d'une ACA mais d'une réaction croisée liée à un autre processus pathologique.
- **Neuroborréliose chronique** : il est essentiel de démontrer la production d'anticorps par voie intrathécale en dosant les anticorps dans le sérum et le LCR prélevés conjointement. La présence d'IgM sans IgG ne plaide pas en faveur d'une neuroborréliose chronique. La confirmation d'une synthèse intrathécale par le calcul de l'IA est nécessaire pour diagnostiquer une neuroborréliose chronique.

Limites de la sérologie

L'interprétation des résultats doit prendre en compte de nombreux facteurs :

- **Séroprévalence**

La prise en compte de la séroprévalence de *Borrelia* dans la population est importante pour l'interprétation des résultats. Dans les régions où la séroprévalence est basse, la VPP (valeur prédictive positive) du réactif est faible en raison de la faible spécificité de la sérologie.

- **« Faux négatifs »**

- Une réponse « faussement négative » lors des premières semaines de la maladie peut être due à une réponse individuelle en anticorps faible ou absente à ce moment de l'infection, particulièrement dans l'érythème migrant qui est une infection locale. A ce stade, la sérologie ne doit pas être réalisée. Cela est aussi observé en cas de traitement antibiotique précoce.
- La recherche d'anticorps peut également être négative au début de la neuroborréliose aiguë en raison d'une courte durée d'évolution de la maladie au moment de la réalisation de la sérologie. Elle peut ainsi être parfois négative dans le sérum bien que le dosage des immunoglobulines soit positif dans le LCR, donnant un index intrathécal positif.
- Dans le cas de manifestations tardives, le taux d'anticorps IgG est en général positif.
- Les cas suspects de borréliose de Lyme chronique séronégative nécessitent en première intention des investigations supplémentaires afin de rechercher une autre étiologie.

- **« Faux positifs »**

- De nombreuses causes de faux positifs en sérologie ELISA *Borrelia* ont été mises en évidence. Parmi elles, une cause classique d'interférence est une réaction croisée avec les anticorps antisyphilitiques dirigés contre la même famille bactérienne (les spirochètes). Les réactions croisées peuvent aussi être causées par certaines infections, en phase aiguë principalement (infections à EBV, HSV, CMV, et Plasmodium). Des réactions croisées sont également observées chez des patients porteurs de maladies auto-immunes. La détection d'IgM peut provenir notamment d'une interférence avec le facteur rhumatoïde.
- Selon le cut-off des tests, on peut observer des résultats faussement positifs. Il n'existe pas actuellement de standardisation dans l'établissement du cut-off pour les tests de la borréliose de Lyme, que ce soit en première intention ou en confirmation.
- La détection d'anticorps dans le LCR peut être due à un passage passif d'anticorps sériques ou à une fuite d'anticorps sériques causée par l'effraction de la barrière hémato-méningée. C'est pourquoi la détermination de la synthèse intrathécale est importante.

En résumé, le diagnostic sérologique doit être prescrit et interprété en fonction des signes cliniques évocateurs après l'exposition à un risque de piqûre de tique à l'exception des cas d'érythèmes migrants où il n'est pas un bon outil diagnostic

II. Actions menées par l'ANSM

En novembre 2012, les notices d'utilisation des réactifs de la borréliose de Lyme présents sur le marché ont été demandées aux fabricants, mandataires ou distributeurs européens identifiés à partir de la base de données européenne EUDAMED et d'une recherche sur internet. Les remarques ou les non-conformités relevées sur les notices, au regard des exigences essentielles de la directive européenne 98/79/CE relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro et aux recommandations de l'EUCALB/ESGBOR, ont conduit à la rédaction d'un rapport préliminaire qui a été intégré en partie dans le rapport du HCSP. Elles étaient accompagnées de recommandations destinées aux fabricants relatives à l'évaluation des performances et aux informations contenues dans les notices.

Le rapport du HCSP a été publié en 2014. Pour rappel, le bilan des réactifs présenté dans le rapport était le suivant :

Etat des lieux :

15 fabricants pour 42 réactifs type ELISA et tests de diagnostic rapide (TDR) ;
6 fabricants pour 13 réactifs de type immuno-empreinte ;
1 fabricant de réactif de type PCR.

Bilan :

Les notices de 14/32 ELISA et TDR et de 9/13 immunoblots indiquent des taux de sensibilité et de spécificité correspondant aux recommandations (études et taux cibles sur les 3 phases cliniques caractéristiques pour la sensibilité ; 90% de spécificité pour les tests de première intention ou 95% pour les tests de confirmation).

Des défauts ont été mis en évidence dans les notices sur les éléments suivants :

- composition du réactif imprécise ;
- études de performances sur tous les types d'échantillons revendiqués (LCR et sang total) incomplètes ou absentes ;
- études de sensibilité présentant un manque d'informations sur la sélection des patients en fonction des stades cliniques caractéristiques de la borréliose ;
- études de comparaison avec un autre réactif absentes ou incomplètes ;
- études de spécificité sur la population adaptée à l'usage du réactif (Europe) absentes ou incomplètes ;
- réactions croisées et interférences parfois citées mais peu évaluées ;
- variabilité dans la définition du cut-off.

Conclusions :

Une partie des notices des réactifs indiquent des valeurs de performances correspondant aux recommandations.

Il faut noter parallèlement que l'ANSM n'a reçu à ce jour qu'un seul signalement de réactovigilance en 2013*, et 7 au total depuis 2004.

Avec la contrainte d'une absence de standardisation mais avec l'appui des recommandations reconnues scientifiquement, il s'avère nécessaire de demander aux fabricants une mise en conformité des notices en complétant notamment la composition des réactifs et les données de performance.

*Concernant le bilan de réactovigilance actualisé, il convient de préciser qu'entre 2004 et le premier trimestre 2016, l'ANSM n'a reçu que 10 signalements pour les réactifs de sérologie de la borréliose de Lyme (en dehors des signaux générés - et résolus - par les résultats du Contrôle National de la Qualité des analyses de biologie médicale réalisé en 2014).

En 2015 et 2016, dans le cadre de la mise en place du contrôle du marché, il a été adressé aux fabricants les non-conformités ou remarques relevées dans les notices de chacun de leurs réactifs, au regard des exigences essentielles de la directive européenne 98/79/CE. Ces courriers les informaient également de la publication du rapport et des recommandations du HCSP, portant notamment sur les points suivants :

- optimisation des informations et des données de performances fournies par les fabricants, en raison des défauts constatés par l'analyse des notices réalisée par l'ANSM en 2013 ;
- mise en place d'un projet de recommandations concernant les informations devant figurer dans les notices ainsi que des éléments relatifs aux performances ;
- suivi des recommandations qui sont basées sur les exigences essentielles de la directive 98/79/CE et sur les recommandations de l'EUCALB/ESGBOR représentant l'état de l'art.

Il leur a été demandé de faire part à l'ANSM de leurs propositions d'amélioration et/ou de communiquer les éléments demandés. Bien que les données manquantes dans les notices soient souvent notées dans les dossiers de marquage CE des réactifs, cette mise à jour des notices au regard de l'état de l'art a nécessité un accompagnement et de nombreux échanges avec les fabricants.

Le présent rapport, établi en novembre 2016, intègre les modifications ou informations relatives aux notices ou aux performances fournies par les fabricants en réponse au courrier de l'ANSM.

Il a été soumis au centre national de référence des *Borrelia*, à Strasbourg, pour expertise et adressé à la DGS et au HCSP.

¹ Professeur Benoit Jaulhac, Centre National de Référence des *Borrelia*, Strasbourg., expert à l'ANSM.

III. Bilan des réponses des fabricants

L'ensemble des fabricants a répondu au courrier de l'ANSM. L'essentiel des données communiquées par ces derniers est reporté dans les annexes : **annexe 1**, composition et performances des ELISA et TDR ; **annexe 2**, composition et performances des tests d'immuno-empreinte. Ces données sont celles contenues dans les notices d'instruction, parfois dans les projets de notices soumis à l'ANSM. Les données issues de la documentation technique du réactif et ou de publications fournies par les fabricants ont été signalées mais non rapportées.

III. 1 Dispositifs disponibles en France

En 2015, 61 réactifs mis sur le marché par 17 fabricants ont été répertoriés. Ils se répartissent de la façon suivante :

- 35 tests ELISA ou équivalents (ELFA, CLIA), et 5 tests IFI (12 fabricants) :
 - ✓ 1 seul fabricant a mis sur le marché des réactifs basés sur une technique par immunofluorescence (IFI) : cette méthode est remplacée majoritairement par des techniques automatisées qui ne nécessitent pas de lecture au microscope potentiellement subjective ;
 - ✓ tous permettent le dosage sur sérum ou plasma ;
 - ✓ tous permettent le dosage des IgG ou des IgM séparément ;
 - ✓ 21 d'entre eux proposent un protocole adapté au LCR.
- 3 TDR et 1 autotest par immunochromatographie (3 fabricants) :
 - ✓ ils sont tous présentés sous forme de cassette ;
 - ✓ 2 TDR peuvent être réalisés sur sérum, plasma ou sang total ; 1 TDR n'est réalisable que sur sérum ;
 - ✓ le test d'autodiagnostic se réalise seulement sur sang total ;
 - ✓ 1 TDR dose les anticorps totaux et 2 TDR dosent les IgG et les IgM séparément ;
 - ✓ le test d'autodiagnostic dose les IgM seulement.
- 17 tests d'immuno-empreinte, immunoblot ou dot blot (6 fabricants) :
 - ✓ 11 permettent l'identification des anticorps sur LCR et sérum ;
 - ✓ 6 permettent l'identification des anticorps sur sérum ou plasma seuls ;
 - ✓ tous détectent les IgG ou les IgM.

L'ensemble des données des notices ou des projets de notices des réactifs qui sont décrits dans les paragraphes suivants, sont regroupées dans les tableaux des **annexes 1 et 2**. A ce propos, **les tableaux 5 et 9 contiennent aussi les intentions des fabricants quant à leurs projets de nouvelles versions de notices ou de toute autre information ou action concernant leurs réactifs.**

III. 2 Composition des dispositifs

Les demandes de l'ANSM aux fabricants portaient sur l'indication dans les notices d'un rappel des espèces de *Borrelia* présentes en Europe, de la composition du réactif avec les espèces et les souches de *Borrelia* impliquées et la nature des antigènes utilisés.

Il faut noter qu'à ce jour, il n'existe pas de standardisation de la composition antigénique des réactifs de la borréliose de Lyme, que ce soit pour les ELISA ou les tests d'immuno-empreinte.

➤ Tests ELISA : (**annexe 1, tableau 5**)

Ils revendiquent la détection des anticorps anti *Borrelia burgdorferi* sensu lato.

-La plupart contiennent des antigènes natifs purifiés, des antigènes recombinants, parfois les 2, et/ou des extraits de mélanges. Leur composition antigénique est variée. Elle est précisée dans l'ensemble des notices ou projets de notice, sauf celles de la société Virion-Serion/Orgentec qui n'a fourni que la documentation technique.

Selon ces informations, les réactifs de 11 fabricants sur 12 comportent des antigènes de plusieurs espèces pathogènes européennes ou communs à ces espèces.

-Les réactifs de 2 fabricants comportent des antigènes d'une seule espèce *Borrelia burgdorferi* sensu stricto (*Bb* ss), minoritaire en Europe. Dans ce cas, il convient que le fabricant fournisse des données de performances issues de sujets européens.

- Ainsi, l'un des réactifs de Sekisui Virotech/Ingen (*Borrelia burgdorferi* ELISA IgG/IgM) est composé d'une souche 2591, appartenant à l'espèce *Bb* ss, isolée au Connecticut, sans que l'étude de spécificité ne précise la zone géographique de la population étudiée. Ce même fabricant fournit 2 autres réactifs comportant des antigènes de plusieurs espèces pathogènes européennes ou communs à ces espèces.
 - La partie antigénique des 2 dispositifs de Bio-Rad est constituée par des antigènes de l'espèce *Bb* ss. Toutefois la spécificité a été évaluée sur 2 groupes de population française, l'un en zone endémique, l'autre en zone non endémique.
- TDR et test d'autodiagnostic : (**annexe 1, tableau 5**)

La composition de 2 TDR sur 3 et du test d'autodiagnostic a été en partie complétée et comporte des antigènes de plusieurs espèces pathogènes européennes ou communs à ces espèces.

Elle n'a pas été précisée sur la notice de la société Nal von Minden.

Sur la notice de la société Biosynex, la souche B31 mentionnée appartient à l'espèce *Bb* ss, minoritaire en Europe, sans que l'étude de spécificité ne précise la zone géographique de la population étudiée.

- Réactifs d'immuno-empreinte : (**annexe 2 tableau 7 et 8**)

Leur composition est précisée dans les notices ou les projets de notice avec la nature, les espèces et souches des antigènes, ainsi que la signification antigénique et diagnostique des protéines en IgG ou IgM. Au vu des informations fournies, les réactifs d'immuno-empreinte comportent des antigènes des espèces pathogènes européennes ou communs à ces espèces.

III. 3 Spécificité diagnostique (sérum)

Les demandes de l'ANSM aux fabricants portaient sur la spécificité évaluée avec un nombre de sujets sains (au minimum 100), incluant l'origine géographique – de préférence en zone non endémique – et les tranches d'âge de la population choisie, et la valeur de la séroprévalence dans cette zone.

Pour l'étude de la spécificité, la majorité des fabricants a utilisé des échantillons provenant de dons du sang.

- Tests ELISA (**annexe 1, tableau 5**).

Pour rappel, selon les recommandations de l'EUCALB, la valeur de spécificité des ELISA évaluée sur des sujets sains (>100) doit être $\geq 90\%$.

-Les valeurs de spécificité indiquées sont $\geq 90\%$ et même $\geq 95\%$ pour l'ensemble des réactifs de 9 fabricants sur 12 avec un nombre significatif d'échantillons testés. Il s'agit de Biomérieux, Bio-Rad, Diasorin, Mikrogen/Diasorin, Euroimmun, Orgentec Diagnostika, Oxoid/ThermoFisher, Siemens, Sekisui Virotech/Ingen.

-Pour les tests ELISA de 3 fabricants (Medac/Theradiag IgG, R-Biopharm, Virion-Serion/Orgentec) ainsi que pour les réactifs IFI (Euroimmun), la spécificité indiquée pour l'ensemble ou une partie des réactifs est $< 90\%$.

-Pour 7 fabricants, la notice contient en plus les indications de la zone géographique, de son degré d'endémie et de la séroprévalence chiffrée du lieu de l'étude. Les zones géographiques sont situées en Europe, en Allemagne dans la majorité des cas.

- TDR et test d'autodiagnostic

-Les modalités d'évaluation de la spécificité pour 3 des tests (Nal von Minden, Veda Lab/Servibio et Veda Lab/Alere) en limitent l'interprétation, de même que le nombre d'échantillons testés qui est non significatif : ≤ 20 ou 50 (Biosynex). Les valeurs de spécificité ne sont pas interprétables.

-Dans aucune des notices, il n'est mentionné la séroprévalence, la zone géographique, la description de la population.

- Les performances sur sang total ne sont validées par aucune étude adaptée pour des tests concernés (Nal von Minden, Veda Lab/Servibio et Veda Lab/Alere).

➤ Tests d'immuno-empreinte (annexe 2, tableau 9)

Les 6 fabricants ont fourni des résultats de spécificité. Les valeurs de spécificité fournies s'échelonnent de 96% à 100% ce qui correspond aux valeurs attendues. Il manque des données de spécificité dans la gamme WB de Euroimmun.

La séroprévalence est indiquée dans 11/15 des notices des réactifs avec des informations sur la population et la zone géographique complètes ou partielles selon les réactifs.

III. 4 Sensibilité diagnostique (sérum)

La demande de l'ANSM aux fabricants portait sur l'évaluation du réactif sur les 3 stades caractéristiques de la maladie avec un nombre significatif de patients (20 à 30) cliniquement diagnostiqués de borréliose en indiquant par qui et sur quels critères ont été définies les catégories de patients.

Tableau 1 : chiffres attendus (Eucalb 2006 repris par le HCSP)

Stade	Semaines d'évolution	Sensibilité attendue
Stade I Erythème migrant (EM)	2 - 6	40 - 60 % IgG et/ou IgM
Stade II Neuroborréliose (NB)	2- 6 >6	60 - 95 % >95% et confirmation d'une synthèse intrathécale (IgG - IgM selon la phase de l'évolution)
Stade III Arthrite de Lyme Acrodermatite chronique atrophiante (ACA)	>8 tardive	≅100 %(IgG) ≅100 %(IgG)

➤ Tests ELISA et équivalents

Les réactifs de 8 fabricants répondent aux critères annoncés, c'est-à-dire que les 3 stades de la borréliose de Lyme sont identifiés, le nombre d'échantillon est significatif (≥ 20) et la valeur de sensibilité calculée :

- pour les notices de Biomérieux, Bio-Rad, Diasorin, Euroimmun, Mikrogen/Diasorin, Oxoid/ThermoFisher et Siemens les taux de sensibilité affichés sont interprétables et correspondent aux fourchettes des valeurs attendues du **tableau 1** ;
- les 2 notices de Medac/Theradiag contiennent une évaluation sans stades cliniques précisés. Leur documentation technique contient 2 publications dont les données entrent dans les critères (stade cliniques précisés et valeurs attendues) ;
- le nombre d'échantillons est < 20 pour certains stades cliniques (AL et ACA) dans les 2 notices IgG et IgM de Bio-Rad, mais les taux de sensibilité entrent dans les fourchettes attendues.

Pour les autres fabricants :

- dans les notices de Sekisui-Virotech/Ingen, les données ne sont pas détaillées en fonction des stades cliniques ;
- dans les notices de 3 fabricants, les études sont limitées à une étude de comparaison avec un autre réactif sans identification clinique des échantillons : Orgentec Diagnostika, R-Biopharm, Virion-Serion/Orgentec ;
- Pour les IFI (Euroimmun) les études sont incomplètes.

➤ TDR et test d'autodiagnostic

- pour 1 TDR (Biosynex) le nombre d'échantillons étudiés est très faible pour certains stades cliniques (7 pour le stade tardif) mais les taux de sensibilité entrent dans les fourchettes attendues ;
- dans les notices des 3 autres tests (Nal von Minden, Veda-Lab/Servibio, Veda Lab/Alere), les études ont été limitées à une étude de comparaison avec un autre réactif sans identification clinique des échantillons étudiés ;
- les études de performance sur sang total rapportées dans les notices sont insuffisantes pour les 2 TDR concernés et le test d'autodiagnostic. Elles sont en effet limitées à la comparaison de 10 échantillons, entre le sérum et le sang total d'un même prélèvement avec le même test.

➤ Tests d'immuno-empreinte

Cinq fabricants sur 6 ont fourni des études sur les 3 stades avec des sensibilités correspondantes à celles attendues (**tableau 1**). Le sixième (Euroimmun) a comparé 2 de ses réactifs à un WB sans l'identification clinique des échantillons.

III. 5 Seuil

La demande de l'ANSM aux fabricants portait sur les critères de positivité des réactifs et leur mode de détermination.

Les deux principales méthodes qui permettent de déterminer un seuil pour ces méthodes quantitatives ou semi-quantitatives sont :

- soit la moyenne des DO +/- 2 écarts-type ;
- soit la valeur de positivité déterminée à 5% de spécificité au sein d'une population saine.

Dans la majorité des notices, le seuil est établi à partir de la moyenne des DO.

- Tests ELISA et équivalents : les seuils varient d'un réactif à l'autre. Ils figurent dans l'annexe 1. Un fabricant (Biomérieux) indique la détermination du seuil par une courbe ROC.
- TDR et test d'autodiagnostic : les fabricants n'ont fourni aucune information.
- Tests d'immuno-empreinte : seul Euroimmun a fourni les données par courbes ROC permettant de fixer le seuil de positivité pour chaque antigène. Les **tableaux 7 et 8** de l'**annexe 2** regroupent la composition et les critères de positivité des WB et équivalents.

III. 6 Réactions croisées

La demande de l'ANSM aux fabricants portait sur l'évaluation d'échantillons de pathologies les plus fréquemment impliquées dans les réactions croisées avec la sérologie de la borréliose de Lyme : syphilis, anticorps anti-nucléaires, facteur rhumatoïde, EBV.... En précisant le nombre d'échantillons testés.

➤ Tests ELISA et équivalents :

Selon les fabricants, entre 1 et 15 paramètres susceptibles de donner des réactions croisées sont cités dans les notices.

Treponema pallidum, facteur rhumatoïde, EBV, CMV, ENA (SSA, SSB), hCG sont les plus fréquemment cités. *Treponema pallidum* est cité systématiquement.

Les notices de 7 fabricants sur 12 font état d'une liste de paramètres et d'une étude chiffrée.

➤ TDR et le test d'autodiagnostic :

Aucune indication ne figure dans la notice du test d'autodiagnostic. La notice de Biosynex présente des résultats chiffrés pour 7 paramètres et celle de Nal von Minden des résultats chiffrés pour 1 paramètre.

➤ Tests d'immuno-empreinte :

Tous les fabricants ont cité dans leurs notices entre 2 et 12 paramètres susceptibles de donner des réactions croisées.

Deux fabricants ont aussi fourni dans leur notice des résultats chiffrés (Euroimmun et Sekisui-Virotech/Ingen).

III. 7 Comparaison à un autre réactif

La demande de l'ANSM aux fabricants portait sur l'étude d'un nombre significatif d'échantillons (50 environ) dosé par un autre réactif sur une gamme de valeur représentative.

➤ Tests ELISA ou équivalents :

Les fabricants ont réalisés le plus souvent l'étude clinique plutôt qu'une étude de comparaison, parfois les deux sont couplées.

➤ TDR et le test d'autodiagnostic

Pour 3 d'entre eux, l'étude de comparaison est réalisée mais avec des modalités et un nombre faible d'échantillons rendant difficile toute conclusion. Biosynex a présenté une étude clinique.

➤ Tests d'immuno-empreinte :

Deux immunodots ont été comparés à un WB. Tous les autres tests ont été évalués sur des échantillons cliniques.

La stratégie de démonstration de performance sur des échantillons cliniques identifiés plutôt que par comparaison à un autre réactif n'appelle pas à d'autres remarques.

III. 8 Etude sur LCR

- **IA (index intrathécal d'anticorps)**

La demande de l'ANSM aux fabricants portait sur la méthode de détection de l'index intrathécal (IA) : en effet le calcul de l'IA est nécessaire pour démontrer la production d'anticorps spécifiques intrathécaux, marqueur caractéristique de la neuroborréliose.

La détection de la production intrathécale d'anticorps spécifiques de *Borrelia* doit prendre en compte un éventuel dysfonctionnement de la barrière hémato-méningée. De ce fait, la détermination de l'index intrathécal nécessite un dosage quantitatif par ELISA du taux d'IgG ou IgM dans le sérum et le LCR pour évaluer ainsi la proportion d'IgG spécifiquement due à *Borrelia*. La confirmation d'une synthèse intrathécale spécifique significative par le calcul de l'IA permet de diagnostiquer de façon certaine une neuroborréliose.

Sur 11 fabricants proposant des réactifs ELISA ou équivalents, adaptés au LCR :

- 8 indiquent un IA positif avec un seuil >1,5 : Euroimmun, Diasorin, Medac/Theradiag, Mikrogen/Diasorin, Orgentec Diagnostika, Siemens, Sekisui Virotech/Ingen, Virion-Serion/Orgentec ;
- Bio-Rad donne un IA >1,3 et Oxoid/Thermofisher un IA > 0,3 ;
- Biomérieux indique un IA positif ≥ 2 ;
- ces différentes valeurs d'IA peuvent avoir un impact sur la VPP : elles doivent être prises en compte avec les valeurs de sensibilité et de spécificité correspondantes pour chacun des réactifs (**tableau 6**). Ces données sont partielles ou absentes pour 3 fabricants.

- **Etude des échantillons sérum/LCR**

La demande de l'ANSM aux fabricants, pour les tests destinés aux échantillons de LCR, portait sur la sensibilité diagnostique devant être réalisée à partir d'échantillons provenant de patients atteints de neuroborréliose et de la spécificité diagnostique sur des patients atteints d'affections neurologiques et indemnes de neuroborréliose. Les fabricants devaient indiquer quelles études et quels résultats ont permis de valider cette matrice.

L'accès aux échantillons LCR/sérum prélevés conjointement étant très difficile, les études fournies sont limitées par le nombre d'échantillons testés. De ce fait les valeurs en pourcentage sont à interpréter avec réserve.

➤ Tests ELISA et équivalent

- Les fourchettes de valeurs sont respectivement pour la sensibilité 72% à 100% en IgG et de 40,4% à 99,9% en IgM, et pour la spécificité de 87% à > 99,9%.
- Les évaluations de performances sur le LCR/sérum ne sont pas ou insuffisamment rapportées dans les notices pour Medac/Theradiag, Oxoid/Thermofisher et Serion-Virion/Orgentec.

➤ Tests d'immuno-empreinte

Parmi les 4 fabricants proposant un réactif adapté au LCR, Mikrogen, Sekisui-Virotech/Ingen et Viramed/Servbio ont fourni des études de sensibilité et spécificité sur IgG et IgM. Les résultats varient de 92% à 99% pour la sensibilité et de 83 à 99% pour la spécificité. Biosynex n'a présenté aucune étude.

IV. Synthèse

L'évaluation préalable des notices réalisée entre 2012 et 2013 avait montré que les notices des réactifs de la borréliose de Lyme ne répondaient pas en l'état, pour la plupart, aux exigences essentielles de la directive 98/79/CE ni aux recommandations de l'EUCALB/ESGBOR (par absence de retranscription dans les notices ou en raison d'évaluations insuffisantes ou absentes).

Après la demande par l'ANSM de mise en conformité des notices au regard des recommandations, le bilan, établi en novembre 2016, est le suivant :

Pour les tests ELISA et équivalents (40 réactifs et 12 fabricants) :

- le contenu des informations relatives aux espèces détectées ainsi qu'à la nature des antigènes entrant dans la composition des réactifs est amélioré dans l'ensemble des notices, engagement ou projets de notice (12/12) ;
- les notices (engagement ou projet) de 11 fabricants indiquent les antigènes de composition appartenant aux différentes espèces pathogènes en Europe ou commun à ces différentes espèces ;
- pour un fabricant, la partie antigénique est constituée de *Bb* ss moins fréquente en Europe, avec validation sur une population européenne ;
- les données de performance des notices sont complètes pour 8 fabricants ;
- les valeurs de sensibilité pour 8 fabricants et de spécificité pour 9 fabricants sont dans les fourchettes préconisées, voire au-delà pour la spécificité (>95%).
- des engagements sur des nouvelles versions de notices ou des compléments d'étude sont en cours pour 10 fabricants
- 1 fabricant arrête la commercialisation de ses réactifs.

Pour les TDR et test d'autodiagnostic (3 TDR, 1 test d'autodiagnostic et 3 fabricants) :

- 2 TDR et le test d'autodiagnostic présentent des lacunes au niveau des évaluations fournies ou rapportées dans les notices. Leur composition a été complétée. L'un d'entre eux est constitué d'une espèce de *Borrelia* ss moins fréquente en Europe. Le fabricant a fait part de son arrêt de commercialisation en 2017.
- Concernant plus spécifiquement le test d'autodiagnostic :
 - les informations destinées aux utilisateurs ont en partie été modifiées dans le projet de notice -à noter que la directive 98/79/CE permet de limiter les informations fournies aux utilisateurs profanes à celles qui leur sont compréhensibles- ;
 - les modalités d'évaluation des performances, notamment sur le sang total sont encore insuffisantes ;
 - ce test ne dose que les IgM, eux-mêmes détectés dans 40 à 60% des érythèmes migrants – ceci en raison de la faible réponse immunitaire à ce stade et dans un pourcentage plus faible de cas encore pour les stades disséminés de la maladie - ;
 - dans le cas d'un érythème migrant, le diagnostic clinique est suffisamment évocateur et la sérologie n'est pas assez sensible, par contre un traitement antibiotique immédiat est justifié et recommandé.
 - la détection dans le sang total ou le sérum, immédiatement après une piqure de tique (« dépistage ») est inutile en raison de la variabilité, de la faiblesse et de la lenteur de la mise en place de l'immunité individuelle, conduisant alors à une possible fausse sécurité devant un résultat négatif ;

Compte tenu des particularités cliniques de la Borréliose de Lyme et de l'insuffisance de ses performances, l'utilisation de ce test d'autodiagnostic est difficile à justifier.

Pour les tests d'immuno-empreinte (17 réactifs et 6 fabricants):

- les informations fournies dans les notices par 4 fabricants et les performances par 5 fabricants, correspondent aux demandes et aux valeurs attendues ;
- ces WB ou équivalents contiennent des antigènes des différentes espèces pathogènes en Europe ou communs à ces différentes espèces.

Réactifs adaptés au LCR :

- Pour les ELISA, 8 fabricants sur 11 indiquent la valeur d'IA et des performances sur des échantillons sérum/LCR ;
- Pour les WB ou équivalents, 3 fabricants sur 4 ont fourni des évaluations correspondant aux demandes.

Les **tableaux 2, 3 et 4** ci-dessous représentent la synthèse de la qualité de la composition et des performances dans les notices au regard des recommandations.
Ont été retenus comme « répondant aux recommandations » :

- Pour les réactifs ELISA, TDR, autotests et tests d'immuno-empreinte:
 - pour la composition du réactif : l'indication dans la notice ou dans le projet de notice de la nature et des espèces, souches et antigènes de *Borrelia*
 - pour la sensibilité : l'étude sur 3 stades définis de la borréliose de Lyme avec des taux entrant dans les fourchettes attendues ;
 - pour la spécificité : une valeur correspondant aux recommandations avec une étude sur un nombre de sujets sains avoisinant 100.

- Pour les réactifs adaptés au LCR :
 - l'indication d'un IA la valeur de la sensibilité et de la spécificité au taux annoncé ;
 - l'étude de sensibilité et de spécificité sur des couples d'échantillons sérum/LCR.

Tableau 2 : appréciation des réponses pour les tests de type ELISA, sur sérum et LCR

Fabricant	Composition (information)	Spécificité (sérum)	Sensibilité (sérum)	Etude LCR/sérum
Biomérieux*				
Bio-Rad *				
Diasorin *				
Euroimmun *				
Medac / Theradiag				
Mikrogen / Diasorin*				
Orgentec Diagnostika*				
Oxoid / Thermofisher				
R-Biopharm (arrêt de commercialisation)				NA au réactif
Siemens*				
Virion-Serion/ Orgentec*				
Sekisui Virotech /Ingen*				

* réactifs utilisés en France d'après les résultats du CNQ.

Recommandations **remplies**, **remplies de façon partielle**, **insuffisamment remplies**.

Tableau 3 : appréciation des réponses pour les TDR et le test d'autodiagnostic

Fabricant /distributeur	Composition	Spécificité	Sensibilité
All diag-Biosynex * (TDR) (arrêt de commercialisation)			
Nal von Minden (TDR)			
Veda Lab/Servibio* (TDR)			
Veda.Lab/Alere (autodiagnostic)			

* réactifs utilisés en France d'après les résultats du CNQ.

Recommandations remplies, remplies de façon partielle, insuffisamment remplies.

Tableau 4 : appréciation des réponses pour les réactifs d'immuno-empreinte

Fabricant	Composition	Spécificité	Sensibilité	Etude S/LCR
Biosynex *				
Mlikrogen *				
Euroimmun *				NA au réactif
MarDx Diagnostics				NA au réactif
Sekisui Virotech/Ingen *				
Viramed *				

* réactifs utilisés en France d'après les résultats du CNQ.

Recommandations remplies, remplies de façon partielle, insuffisamment remplies.

VI. Recommandations

Sur la base de ce constat, l'ANSM maintient les recommandations du HCSP destinées aux fabricants (**annexe 3**). Celles-ci prennent en compte les exigences essentielles décrites dans l'annexe I de la directive 98/79/CE. Elles font référence à l'état de la technique généralement reconnu, défini par l'EUCALB/ESGBOR pour la borréliose de Lyme, aux performances notamment en termes de sensibilité, spécificité, exactitude, maîtrise des interférences, aux exigences applicables aux autodiagnostic, à la prise en compte de la formation et des connaissances des utilisateurs potentiels ainsi qu'aux indications devant figurer dans la notice d'utilisation.

Il est rappelé que les performances et les notices sont destinées aux utilisateurs et conditionnent le choix d'un réactif. Ainsi, afin de permettre aux utilisateurs un choix éclairé et approprié d'un réactif de la borréliose de Lyme à partir des informations contenues dans les notices et l'évaluation de leurs performances, l'ANSM a également rédigé des recommandations destinées utilisateurs (**annexe 4**).

VI. Conclusion

Dans le cadre du rapport du HCSP publié en 2014, l'ANSM a poursuivi, à la demande de la DGS, le travail engagé sur les informations et les données de performances fournies par les fabricants de réactifs de la borréliose de Lyme par un contrôle du marché de ces réactifs.

La mise en place du contrôle du marché a consisté à adresser, en 2015 puis en 2016, à chaque fabricant et pour chacun de leurs réactifs, les non-conformités ou remarques relevées dans leurs notices au regard des exigences essentielles de la directive européenne 98/79/CE, ainsi qu'à les informer de la publication du rapport et des recommandations du HCSP sur la borréliose de Lyme en soulignant notamment :

- que le HCSP recommande « d'optimiser les informations et les données de performances fournies par les fabricants » en raison des défauts constatés par l'analyse des notices réalisée par l'ANSM en 2013 ;
- qu'il contient un projet de recommandations concernant les informations devant figurer dans les notices ainsi que des éléments relatifs aux performances ;
- que ces recommandations sont basées sur les exigences essentielles de la directive 98/79/CE et les recommandations de l'EUCALB/ESGBOR représentant l'état de l'art.

Le présent rapport, établi en novembre 2016, intègre les modifications ou informations relatives aux notices ou aux performances fournies par les fabricants en réponse aux courriers de l'ANSM.

Ainsi, 61 réactifs sont mis sur le marché par 17 fabricants, dont 40 ELISA et IFI ; 17 réactifs d'immuno-empainte ; 3 TDR et 1 test d'autodiagnostic.

Pour les ELISA et équivalents, la majorité présente des performances correspondant aux recommandations du HCSP. Les réactifs d'immuno-empainte présentent également des performances correspondant aux recommandations du HCSP, sauf l'un d'eux pour ce qui concerne le LCR. Les ELISA et équivalents, à 2 exceptions près, ainsi que les réactifs d'immuno-empainte sont composés d'antigènes appartenant aux différentes espèces pathogènes en Europe ou commun à ces différentes espèces.

Des engagements sur des nouvelles versions de notices ou des compléments d'étude sont en cours pour 10 fabricants afin d'améliorer la concordance avec les recommandations du HCSP. Par ailleurs, 1 fabricant arrête la commercialisation de ses réactifs.

L'ANSM sera amenée à mettre à jour ce rapport après réception de ces éléments finalisés.

Par contre, en ce qui concerne les TDR et le test d'autodiagnostic, en l'état, leurs modalités d'évaluation nécessitent encore des études complémentaires pour permettre la validation de leur sensibilité et de leur spécificité. De plus, l'utilisation du test d'autodiagnostic est difficile à justifier compte tenu des particularités cliniques de la Borréliose de Lyme, en plus de l'insuffisance de ses performances et des non conformités observées. L'ANSM a déjà engagé des actions à l'encontre des fabricants de ces tests, qui pourraient conduire à des mesures administratives en cas de non compliance.

L'ANSM a maintenu dans ce rapport les recommandations destinées aux fabricants et les a complétées par des recommandations destinées aux utilisateurs. Ainsi l'ANSM est intervenue et continuera d'intervenir auprès des fabricants afin que leurs réactifs respectent les exigences essentielles de la directive européenne 98/79/CE. Cet engagement de l'ANSM sur les réactifs s'inscrit maintenant dans le plan d'action national contre la borréliose de Lyme annoncé en 2016 par le Ministère de la santé.

Annexe 1 : tests ELISA, TDR et test d'autodiagnostic. Données fournies par les fabricants
(n= nombre d'échantillons testés) ; * nom du fabricant / nom du distributeur / pays du fabricant

Tableau 5 : composition et performances

fabricant/réactif	-technique échantillons	composition	sensibilité	seuil	spécificité	-réactions croisées -autres données
1 All Diag – racheté par Biosynex (FR) *						
Lymetop+ 2012 - détecte les Ig totales dirigées contre Bb	Immunochromatographie TDR Sérum Ac totaux	-Ag natif de la souche B31 de Bb ss et Ag recombinants souche B31 (OspC, BmpA, P83/100)	stade primaire (n=5/10) : 50% stade secondaire (n=24/30) : 80% stade tertiaire (n=7/7) : 100%	Seuil : Limite < du cut oof, limite > du cut off +20% Nég : ≤ 20U/ml Pos : >24 Seuil entre 20 et 24 U/ml	n=46/50 : 92%	7 paramètres (résultats chiffrés) -notice Biosynex non reçue - mise à jour toujours en cours
2 Biomérieux (FR) *						
VIDAS® Lyme IgG (LYG) - détecte les Ac IgG Bb sl.	ELFA Sérum et plasma	Projet notice 2015 protéines recombinantes chimériques VlsE, DbpA et OspC de Bb ss B31, Ba PKo et Bg PBi et Pei et 40.	Etude 1 : EM (n=55) 58% NB (n=70) 91% AL et ACA (n=51) 96% Etude 2 : EM (n=49) 51% NB (n=60) 90% AL et ACA (n=47) 100%	négatif : i < 0.20 positif : i ≥ 0.20 (ROC et panel testé en WB)	18 à 68 ans Etude 1 : faible prévalence 3.9% (sud Fr) (n=273) : 99.3% Etude 2 : forte prévalence 16% (nord Fr) (n=302) : 99.7% (% h/f)	-19 paramètres, résultats chiffrés - Etudes de concordance -précision -projet notice daté 2015
VIDAS® Lyme IgM (LYM) - détecte les Ac IgM Bb sl.	ELFA Sérum et plasma	Projet notice 2015 protéines recombinantes chimériques : DbpA et OspC de Bb ss B31, Ba PKo, et ACA-1 et Bg PBi et lp90.	Etude 1 : EM (n=55) 47% NB (n=70) 35% AL et ACA (n=51) 37% Etude 2 : EM (n=49) 61% NB (n=60) 58% AL et ACA (n=47) 40%	négatif : i < 0.20 équivoque : 0.20 ≤ i < 0.32 positif : i ≥ 0.32 (ROC et panel testé en WB)	18 à 68 ans Etude 1 : faible prévalence (sud France) (n=273) : 96.3% Etude 2 : forte prévalence (nord France) (n=302) : 97.7% (% h/f)	-19 paramètres, résultats chiffrés - Etudes de concordance -précision -projet notice daté 2015
VIDAS® Lyme IgG (LYGS)	ELFA LCR		- LCR/ sérum de neuroborrélioses confirmées n=32 90% (tibbling) n=31 74% (Reiber)	-IA (Tibbling avec albumine et Reiber) -synthèse intrathécale IA ≥ 2	- LCR/ sérum sans synthèse intrathécale (n=61) : 83% (Tibbling) (n=52) : 84% (Reiber)	
3 Bio-Rad (FR) *						
Platelia Lyme IgG 2015 -détecte Ac contre Bb sl	ELISA indirecte Sérum plasma LCR	- <u>projet notice 2017</u> : Ag natifs de Bb ss. Inactivés.	Sérum : Etude 1 : EM (n=17) 66% NB (n=33) 97% ACA (n=5) 100% AL (n=15) 100% Etude2 : panel CDC sérum/LCR NB suspectée (n=29) 48%, NB probable (n=36) 66%, NB confirmée (n=20) 85%	Seuil : Moy des DO du cte valeur seuil Sérum : négatif : ≤ 0.8 douteux : 0.80 ≤ ratio < 1.2 positif : ≥ 1.2 LCR : IA Positif > 1,30 Négatif : 0,70 < AI ≤ 1,30 Non valide ≤ 0,70 (formule de Reiber)	- prévalence : n=295 dons de sang, nord de la France : 1,02% n=279 dons de sang en zone non endémique nord France : 100% n=193 dons de sang en zone endémique Est de la France : 99,5% ; LCR/sérum (n=19) : 94.7%	-15 paramètres (résultats chiffrés) -étude de précision -mise à jour de notice en 2017
Platelia Lyme IgM 2015	Sérum plasma	<u>Projet Notice 2017</u> : Ag natif de Bb ss	Etude 1 : EM (17) 58% NB (33) 36% ACA (5) 20% et AL (15) 0% Etude2 : panel CDC	Sérum : négatif : ≤ 0.8 douteux : 0.80 ≤ ratio < 1.2 positif : ≥ 1.2	- prévalence : n=286 dons de sang, nord de la France : 0,68% n=296 dons de sang en zone non endémique nord France : 99,6% n=197 dons de sang en zone endémique Est France : 99%.	-15 paramètres (résultats chiffrés) -étude de précision -mise à jour de notice en 2017

fabricant/réactif	technique échantillons	composition/	sensibilité	seuil	spécificité	-réactions croisées -autres données
4 Diasorin (IT)*						
Liaison Borrelia IgG 2012 - détecte Ac IgG dirigés contre <i>Bb</i> sl.	CLIA Sérum plasma LCR	Ag recombinants VlsE de <i>Bb</i> <u>Projet de notice 2016</u> : antigènes VlsE <i>Bg</i> pBi recombinants de <i>E.coli</i>	Sérum : EM (98) 66% NB (87) 90.8% AL (109) 93.6% LCR : concordance diagnostique : -neuroborréliose (n= 26/27) Positifs :96.3% - soupçon de Lyme n=199/206 : 96.6% <u>Projet de notice 2016 LCR/sérum</u> (n=45/46) 97.8%	concentration IgG du sérum négatif <10 UA/ml ; douteux entre 10 et 15 positif >15UA/ml concentration IgG du LCR : négatif <4.5UA/ml ; 4.5-5.5 douteux ; ≥ 5.5UA/ml positif, synthèse intrathécale probable. <u>Projet de notice 2016</u> IA : entre 0,7 et 1.3 : pas de synthèse >1.5 en faveur synthèse intrathécale	- n=100 WB et ELISA négatifs, en zone endémique <u>Projet de notice 2016</u> DE et nord-est IT: 98% <u>Projet de notice 2016 LCR/sérum</u> (n=41/43) 95%	-4 paramètres résultats chiffrés - effets de saturation sur sérum et LCR - précision sur sérum et LCR -test de dilution sur sérum et LCR -mise à jour de notice en 2017
Liaison Borrelia IgM Quant 2011 - détecte Ac IgM dirigés contre <i>Bb</i> sl.	CLIA Sérum plasma LCR	Ag recombinants de <i>Bb</i> . VlsE et OspC de <i>Bb</i> . <u>Projet notice 2016</u> : OspC <i>Ba</i> pKo et VlsE <i>Bg</i> pBi antigènes recombinants de <i>E. coli</i>	Sérum : EM (n=45) 55% NB (n=57) 57.9% AL (n=39) 30.8% LCR : -concordance diagnostique : n=45/46 soupçon de Lyme : 97.8% <u>Projet de notice 2016 LCR/sérum</u> (n=27/30) 90%	concentration IgM du sérum : négatif : <18UA/ml ; douteux entre 18 et 22 ; positif > 22UA/ml. concentration IgM du LCR négatif <2.5UA/ml ; douteux 2.5 à 3.5 ; positif ≥ 3.5 UA/ml, synthèse intrathécale probable. <u>Projet de notice 2016</u> IA : entre 0,7 et 1.3 : pas de synthèse >1.5 en faveur	-n=88 ELISA et WB en zone endémique 96.6% de négatifs <u>Projet de notice 2016</u> : DE <u>Projet de notice 2016 LCR/sérum</u> (n=48/59) 81.3% de négatifs	-5 paramètres (résultats chiffrés) -précision sur sérums et LCR -tests de dilution sur sérum et LCR -207 échantillons comparés avec WB. -mise à jour de notice en 2017
Liaison Borrelia IgM II 2011 - détecte Ac IgM dirigés contre <i>Bb</i> sl.	CLIA Sérum plasma	-Ag recombinants VlsE et OspC de <i>Bb</i> . <u>Projet notice 2016</u> : OspC <i>Ba</i> pKo et VlsE <i>Bg</i> pBi antigènes recombinants de <i>E. coli</i>	EM (n=45) 46.7% NB (n=57) 43.9% AL (n=39) 25.6 %.	Indice : négatif : <0.9 ; douteux entre 0.9 et 1.1 ; positif > 1.1.	n=88 WB et ELISA en zone endémique 100% de négatifs <u>projet de notice 2016</u> DE	-5 paramètres (résultats chiffrés) -précision -effet de saturation - étude sur 207 sérums comparés avec WB. -mise à jour de notice en 2017
5 Euroimmun (DE)*						
Anticorps anti-Borrelia (IgM) -détecte les Ig dirigés contre les antigènes de <i>Borrelia</i> . 2015	ELISA Sérum, plasma	Mélange d'extraits totaux de <i>Bb</i> ss, <i>Ba</i> , <i>Bg</i>	étude 1 : suspicion de borréliose pos sur WB : n=34/34, 100% étude 2 : EM n=68/97, AL n=5/26, NB n=4/15	Ratio DO : négatif : <0.8 positif : ≥ 1.1 quantitatif : négatif <16 UR/mL positif ≥ 22 UR/ml (unités relatives)	- étude 1 : suspicion de borréliose négatifs en WB : n=106/110 soit 96.4% - prévalence : n=500 dons de sang : 1.6% sont positifs	-14 paramètres (résultats chiffrés) -précision -études de comparaison dans la doc.

réactif/ fabricant	technique échantillon s	composition	sensibilité	seuil	spécificité	réactions croisées et autres
Anticorps anti-Borrelia Plus VisE (IgG) 2015 -détecte les Ig dirigés contre les antigènes de <i>Borrelia</i> .	ELISA Sérum Plasma	Mélange d'extraits d'Ag de <i>Bb ss, Ba, Bg</i> et VisE recombinante de <i>Bb</i> .	étude 1 : suspicion de borréliose positifs sur WB : n=60/60, 100 % étude 2 : EM n=60/97, AL n=22/26, NB n=13/15	Ratio DO : négatif : <0.8 positif : ≥ 1.1 quantitatif : négatif <16 UR/mL positif ≥ 22 UR/ml (unités relatives)	étude 1 : suspicion de borréliose négatifs sur WB : n=84/94 soit 90,2% de négatifs étude 2 n=500 dons de sang, 5% sont pos	-19 paramètres (résultats chiffrés) -précision -études de comparaison dans la doc.
Anticorps de classe IgG anti-Borrelia dans le LCR. 2015 -détecte les Ig dirigés contre les antigènes de <i>Borrelia</i> .	ELISA LCR	Renvoi à la notice du sérum	LCR/sérum : -neuroborréliose aiguë (n=22/23) 95.6%, -post neuroborréliose (n=4/4) : 100%. -suspicion (n=4/52) : 7.7%.	LSQ (quotient relatif LCR sérum) : <0,6 : peu plausible ; <1.3 : normal ; entre 1.3 et 1.5 douteux ; >1.5 en faveur de production d'ac spécifiques	LCR/sérum : -autres troubles neurologiques (n=45/47) 95.7% de négatifs -scléroses en plaque : (n=3/4) 75% de négatifs	
Anticorps de classe IgM anti-Borrelia dans le LCR. 2015	ELISA LCR	Renvoi à la notice du sérum	LCR/sérum : -neuroborréliose aiguë (14/23) 60.9%, -post neuroborréliose (2/4) : 50%. -suspicion (2/52) : 3.8%.	LSQ : <0,6 : peu plausible ; <1.3 : normal ; entre 1.3 et 1.5 douteux ; >1.5 en faveur de production d'ac spécifiques	LCR/sérum : -autres troubles neurologiques 100% (n=47/47) de négatifs -scléroses en plaque : 100% (n=4/4) de négatifs	
- IFI Europlus anti-Borrelia afzelii plus VisE (IgG) (1) - IFI Europlus anti-Borrelia afzelii plus OspC (IgM) (2) - Europlus anti-Borrelia afzelii/VisE/Borrelia burgdorferi/OspC (IgG) (IgM) (3) - IFI Mosaïque Borrelia afzelii/B. burgdorferi/B. garinii (IgG) / (IgM) (4) - Anti-Borrelia burgdorferi sensu stricto (IgG) / (IgM) (5) 2015	IFI sérum	Lames coâtées avec étalement bactérien (1) <i>Ba</i> VisE (2) <i>Ba</i> OspC (3) <i>Ba</i> VisE <i>Bb</i> (USA) (4) <i>Ba</i> <i>Bb</i> (CH) <i>Bb</i> (USA) <i>Bg</i> (5) <i>Bb</i> (CH)	Etude 1 DE -VisE (134) 95% -OspC (132) 100% Etude 2 - <i>Ba</i> : IgG (46) 95% IgM (45) 80% - <i>Bb</i> (CH) IgG (46) 95% IgM (45) 80% - <i>Bb</i> (USA) IgG (46) 95% IgM (45) 85% - <i>Bg</i> : IgG (46) 100% IgM (45) 100%	Positif >1/100 pour IgG Postif >1/10 pour IgM	Prévalence entre 159 à 201 donateurs de sang en DE : -VisE (5%), -OspC (2.5%), - <i>Ba</i> IgG 17% IgM 3%), - <i>Bb</i> (CH) IgG 26.7% IgM 2.5% - <i>Bb</i> (USA) IgG 18% IgM 4% - <i>Bg</i> IgG 23% IgM 4% Étude 1 (DE) VisE (134) 93% OspC (132) 91%	- <i>Treponema pallidum</i> (résultats chiffrés avec chaque spot. -compléments d'étude en cours
6 Medac / Theradiag (DE)*						
Borrelia IgG ELISA medac 2014 -détection des Ac anti IgG anti- <i>Borrelia</i> .	ELISA Sérum plasma et LCR	Ag peptidiques de <i>Borrelia</i> VisE. <u>engagement sur notice</u> : VLsE de <i>Bg</i> IP90	-Sérum : suspects de borréliose : n=149/156 : 96% - 2 études dans la documentation avec les 3 stades LCR /sérum (étude sur 25 couples dans la doc)	Seuil :DO corrigée sérum : -12 AU/ml -zone grise 10.8 à 13.2 AU/ml LCR AI (Reiber): -normal : 0.6-1.3 -ininterprétable <0.6 -limite >1,3 ≤1.5 -pathologique >1,5	- prévalence : n=100 dons de sang : 7% (DE zone non-endémique (doc) - Sérum : suspects de borréliose : n=116/134: 87%	T pallidum résultats chiffrés) (AAN et FR dans la doc) -précision -pas de couple sérum/LCR dans la notice. -mise à jour de la notice prévue

réactif/ fabricant	technique échantillons	composition	sensibilité	seuil	spécificité	réactions croisées et autres
Borrelia IgM ELISA medac 2014 -détection des Ac anti IgM anti-Borrelia.	ELISA Sérum plasma et LCR	Ag peptidique spécifique <i>Borrelia</i> VlsE/OpsC <u>engagement sur de notice</u> : VLsE de <i>Bg</i> IP90 et OspC de <i>Bg</i> DK6.	- sérum : suspects de borrelia : (n=114/155) : 74% de positifs - étude 1 publication avec 3 stades - étude 2 publication avec 3 stades LCR/sérum (étude sur couples LCR/sérum dans la doc)	sérum : -14 AU/ml (unités arbitraires) -zone grise : 12.6 à 15.4 AU/ml AI (Reiber): -normal : 0.6-1.3 -ininterprétable <0.6 -limite >1,3 ≤1.5 -patho >1,5	- prévalence 98/100 dons de sang : 1% - suspects de borrelia : (154/167) : 92% de négatifs LCR/sérum (étude sur 60 couples LCR/sérum dans la doc)	Idem - mise à jour de la notice prévue
7 Mikrogen DiagnostiK / Diasorin (DE)*						
RecombWell Borrelia IgG 2011 -détection Ac anti Bb ss, Ba, Bg, Bb	ELISA Sérum plasma LCR	Ag recombinants purifiés de <i>Bb</i> : p100, OspC, VlsE, p18 <u>engagement sur de notice</u> : OspC (<i>B. garinii</i> and <i>B. sensu stricto</i>), p100 (<i>B. afzelii</i>), p18 (<i>B. afzelii</i>), VlsE (various strains)	Sérum : EM 53% (n=34/64) NB 80% (n=80/81) AL 100% (n=46/46) ACA 100% (n=17/17)	Seuil : Limite < du cut off, limite > du cut off +20% Sérum : <20 U/ml négatif zone grise : entre 20 et 24 positif : >24U/ml	n=200 dons de sang : 99% prévalence 9.5%	-7 paramètres -précision - engagement de mise à jour de notice
RecombWell Borrelia IgM 2011 -détection Ac anti Bb ss, Ba, Bg, Bb	ELISA Sérum plasma LCR	Ag recombinants purifiés de <i>Bb</i> : OspC, p41/interne, VlsE <u>engagement de notice</u> : OspC (<i>B. garinii</i> and <i>B. afzelii</i>), p41 (<i>B. bavariensis</i>), VlsE (various strains)	Sérum : EM 80% (n=55/64) NB 64% (n=52/81) AL 50% (n=23/46) ACA 59% (n=10/17)	Idem	200 dons de sang : 97% prévalence 4.5%	-7 paramètres -précision - engagement de mise à jour de notice
Analyse du LCR recomWell Borrelia IgG, IgM logiciel d'évaluation 2012	Paires sérum/LCR		sérum/LCR étude 1 (57 paires) NB : IgG (n=31/31) 100% IgM (n=18/31) 86% ;	IA Normal : 0,6 ≤ IA < 1.3 Valeur seuil : 1.3 < AI < 1.5 Pathologique : ≥1,5 (Reiber)	sérum/LCR étude 1 -négatifs=7/7; -scléroses en plaque 2/17; résultats douteux étude 2 70 paires non définis cliniquement	-4 paramètres - engagement de mise à jour de notice
8 Nal von Minden (DE)*						
Nadal Lyme Borreliosis IgG + IgM Test cassette 2015 -détection Ac des souches de Borrelia	TDR immunochromatographie Sérum plasma sang total	Ag purifiées de <i>Borrelia</i>	Sérum IgG : 81 % (58) IgM : 91.3 % (23) concordance globale : IgG : 83%, IgM : 87.2% sang total : comparaison avec sérum sur TDR générique (IgM) : n=2/2 neg et 8/8 pos (<i>dans la doc</i>)	Pas de seuil	Sérum : IgG : 91% (n=22) IgM : 81.3 % (n=16) Prévalence : publication citée	-4 paramètres (1 sérum pour la syphilis testé)
9 Orgentec Diagnostika GmbH (DE)*						
Anti-borrelia IgG (ORG 911G) 2015 -analyse des Ac IgG anti <i>Borrelia burgdorferi</i> sensu lato	ELISA Plasma sérum	Ag recombinants purifiés <i>Bb</i> ss, <i>Ba</i> , <i>Bg</i> (VlsE, OspC, p83/p100 et DbpA)	n=51/56 (méthode comparative) : 91.% <u>Projet de notice</u> -Stade 1 après morsure de tique n=10/21 47.6% - NB n=14/20 70% -arthrite n= 39/43 90.7%	Limite de détection : 5.5 positif > 25 U/ml limite : 20 - 25U/ml négatif <20 U/ml	- Prévalence 9% 100 dons sang zone endémique DE (19 à 69 ans) -n=133/138 (méthode de référence) : 96.4%	-7 paramètres (résultats chiffrés) -précision - mise à jour de la notice prévue

réactif/ fabricant	technique échantillons	composition	sensibilité	seuil	spécificité	réactions croisées et autres
Anti-borrelia IgM (ORG 911 MX) 2015 -analyse des Ac IgM anti <i>Borrelia burgdorferi</i> sensu lato	ELISA Plasma sérum	Ag recombinants purifiés Bb ss, <i>Ba</i> , <i>Bg</i> (VlsE, OspC, p41i)	n=32/40 (méthode comparative) : 80% <u>Projet de notice</u> -Stade 1 après morsure de tique n=15/21 71.4% - NB n=6/20 30% -arthrite n= 9/43 20.9%	idem	- Prévalence 3% 100 dons sang zone endémique DE (19 à 69 ans) -n=181/184 (méthode comparative) : 98.4%	-7 paramètres (contient un absorbant du facteur rhumatoïde) -mise à jour de la notice prévue
Anti-borrelia IgG Liquor (ORG 911GL) 2015	ELISA Plasma sérum LCR	Idem sérum	LCR/sérum : avec IA ≥ 1.5 - n= 6/7 infections aigues - n= 9/10 post infections	IA ≥ 1.5 synthèse intrathécale $1.3 \leq AI < 1.5$ indéterminé $0.6 \leq AI < 1.3$ normal (Reiber)	LCR/sérum : IA<1.3 -autres cas cliniques : n=42/43 (97.7%)	-7 paramètres -précision (sérum)
Anti-borrelia IgM Liquor (ORG 911ML) 2015	ELISA Plasma sérum LCR	idem sérum	LCR/sérum : - 5/7 infections aigues avec IA ≥ 1.5	IA ≥ 1.5 synthèse intrathécale $1.3 \leq AI < 1.5$ indéterminé $0.6 \leq AI < 1.3$ normal (Reiber)	LCR/sérum : -autres : 39/39 avec AI <1.3	-7 paramètres -précision (sérum)
10 Oxoid / Thermofisher (UK)*						
IDEIA Borrelia burgdorferi IgG 2011 Détecte IgG contre Bb sl.	ELISA sérum et plasma	Flagelle de la souche DK1 de <i>Ba</i> natif purifié (flagelles de <i>Ba</i> biotinylés)	EM (n=45) 38% NB (n=38) 79% ACA (n=20)100%	Seuil :tx d'Ac dans le T neg Titre : positif ≥ 1.5 négatif <0.9 unités d'ac spécifiques	dons de sang (n=200) 98.5% Zone endémique en Suède (spécificité attendue dans cette zone 98%)	-2 paramètres (résultats chiffrés) -mise à jour de la notice prévue
IDEIA Borrelia burgdorferi IgM 2014 Détecte IgM contre Bb sl.	ELISA sérum et plasma	Flagelle de la souche DK1 de <i>Ba</i> natif purifié (flagelles de <i>Ba</i> biotinylés)	EM (n=45) 36% NB (n=38) 39% ACA (n=20) 5%	Titre : positif ≥ 1 unité d'ac spécifiques.	dons du sang (n=200) 97.5% Zone endémique en Suède (spécificité attendue dans cette zone 98%)	-2 paramètres (résultats chiffrés) -mise à jour de la notice prévue
IDEIA Lyme Neuroborreliosis 2013 Détecte IgG et IgM contre Bb sl.	ELISA Sérum et LCR	Flagelle de la souche DK1 de <i>Ba</i> natif purifié (flagelles de <i>Ba</i> biotinylés)	LCR/sérum : - NB avec IA ≥ 0.3 : IgG 72% (n=18/25) et IgM 48% (n=12/25) ; -NB précoce 76% (n=19/25)	IA : positif ≥ 0.3 ; négatif <0.3	<u>Etude en cours</u>	-1 paramètre -mise à jour de la notice prévue
11. R-Biopharm (DE)						
Ridascreen Borrelia IgG 2015 Détecte Ac contre Bb sl (Bb, Ba, Bg)	ELISA sérum	Ag natifs de <i>Bb</i> sl (<i>Ba</i> , <i>Bb</i> et <i>Bg</i>) et ag recombinant de <i>Ba</i> (PKo)	Comparaison avec autre ELISA :100% (n=80 total positifs et négatifs)	Seuil :méthode des 4 paramètres Négatif < 10 U/ml Positif >14 U/ml	Etude 1 : comparaison avec autre ELISA : 97.4% (n=80 total pour positifs et négatifs) Etude 2 200 donneurs DE neg : 88.5%/ douteux 5.5% pos : 6 %	- ag <i>treponema</i> <i>phagenedis</i> dans le -pas de réactions croisées -précision -manque les 3 stades -arrêt de commercialisation
Ridascreen Borrelia IgM 2015 Détecte Ac contre Bb sl (Bb, Ba, Bg)	ELISA Sérum	Ag natifs de <i>Bb</i> sl (<i>Ba</i> , <i>Bb</i> et <i>Bg</i>) et ag recombinant de <i>Ba</i> (PKo)	Comparaison avec autre ELISA : 100% (n=80 pour sensibilité et spécificité)	Négatif < 10 U/ml Positif > 17 U/ml	Etude 1 Comparaison avec autre ELISA 93.6% (n=80 pour sensibilité et spécificité) Etude 2 n=200 donneurs DE neg : 93.5% douteux : 3% pos : 3.5%	- ag <i>treponema</i> <i>phagenedis</i> dans le -pas de réactions croisées -précision -manque les 3 stades -arrêt de commercialisation

réactif/ fabricant	technique échantillons	composition	sensibilité	seuil	spécificité	réactions croisées et autres
12. Vedalab / Servibio (FR)*						
Lyme sign Duo IgG IgM 2015 détecte Ac contre souches européennes de <i>Borrelia</i>	TDR immunochromatographie sérum plasma sang total	Ag hautement purifiés de <i>Borrelia</i> <u>Projet de notice 2016</u> : ag natifs et recombinants de <i>Bb</i> et <i>Bg</i> hautement purifiés	Sérum : IgG : 81 % (n=58) IgM : 91.3 % (n=20)	Pas de seuil de détection	Sérum IgG : 91% n=22 IgM : 81.3 % n=16 <u>Projet de notice 2016</u> : origine Europe	-3 paramètres -comparaison sang total/sérum avec 10 échantillons - compléments d'études en cours
13. Siemens (DE)*						
Enzygnost Lyme link VisE/IgG 2012 - Détecte les Ac anti <i>Borrelia burgdorferi</i>	ELISA sérum plasma	Mélange d'ag Bb inactivé (extrait Pko de <i>Ba</i>) et de VisE recombinant de <i>Ba, Bg, Bb.ss</i>	EM (n=135/202) 66.8% NB (n=159/181) 87.9% ACA et AL (n=156/156) 100%	positif : DO éch > cut off +0.1 négatif : DO éch < cut off	Etude 1 sujets sains (100) : n=98% Etude 2 dons de sang (n=150) 100% Prévalence : environ 5 à 20% zones endémiques d'Europe centrale et 5% zones non endémiques (autres études dans la documentation)	-3 paramètres cités -absorption sur ultrasonat de <i>T. phagedenis</i> (7 paramètres dans la documentation) -précision
Enzygnost Borreliosis /IgM 2008 - Détecte les Ac anti <i>Borrelia burgdorferi</i>	ELISA sérum plasma	Ag désactivé de <i>Ba</i> souche Pko	EM n=13/40 (32.5%) NB n=35/40 (88%) ACA n=5/14 (35%) AL n=5/9 (55%)	positif : DO éch > cut off +0.1 négatif : DO éch < cut off Indice: >1,3 positif <1,0 négatif	Etude 1 sujets sains (n=105) 100% Etude 2 dons de sang n=3/300 positifs en Italie du nord	-3 paramètres cités -absorption sur ultrasonat de <i>T. phagedenis</i> (7 paramètres dans la documentation) -précision
Enzygnost Lyme link VisE/IgG et Enzygnost Borreliosis /IgM Application Lyme LCR 2009	ELISA LCR	Idem sérum	LCR/sérum Etude 1 : -soupçon de NB IgG n=25/27 92.6% et IgM n=11/27 40.7% ; -NB ancienne IgG n=4/4 100% ; Etude 2 : -soupçon de NB IgG n=17/17 100% -borréliose ancienne IgG n=67/67 100%	AI : -entre 0.5 et 1.49 : normal -≥ 1.5 production intrathécale d'ac (Reiber) -< 0,5 pas vraisemblable	LCR/sérum Etude 1 : séronégatifs n=13/13 100%	-précision sur LCR/sérum
14. Veda.Lab / Alere (FR)*						
Lyme Home Test Autodiagnostic - Détecte les Ac anti <i>Borrelia</i>	TDR immunochromatographie sang total	IgM <u>projet de notice 2016</u> : ag natifs et recombinants de <i>Bb</i> et <i>Bg</i>	Sérum : 91.3% (doc)		Sérum : 81.3% (doc)	-compléments d'info dans <u>projet de notice 2016</u> - Etudes complémentaires en cours
15. Virion-Serion / Orgentec (DE)*						
Serion ELISA classic Borrelia burgdorferi IgG/M 2015-détecte Ac contre Bb sl.	ELISA Serum, plasma, LCR	Pas d'information <u>Dans la documentation Technique</u> sont citées : espèces européennes	- sérum : IgG (n=360) dons de sang et suspects de Lyme sensibilité 93.8% et spécificité 99% (détail dans doc 2016) IgM (n=453) dons de sang et suspects de Lyme sensibilité 95.3% et spécificité 98.2%	Seuil :DO blanc substrat sérum : formule en fonction de la DO.	sérum : n=105 dons de sang Sud DE IgG 78% et IgM 92% de négatifs	-absorbants de facteurs rhumatoïdes -précision sur sérum

réactif/ fabricant	technique échantillons	composition	sensibilité	seuil	spécificité	réactions croisées et autres
Serion ELISA classic Diagnostics du liquide céphalora- chidien.	LCR	Pas d'information <u>Dans la documentation technique</u> sont citées : espèces européennes		AI pathologique >1.5 Non-pathologique : 0,7-1,4 (Rieber)		-absorbants de facteurs rhumatoïdes -notice commune à plusieurs agents pathogènes (non spécifique à <i>Borrelia</i>)
16. Sekisui Virotech / Ingen Biosciences (DE)*						
B.afzelii+VlsE IgG Europe ELISA kit test IgG 2015 détermination des IgG et IgM dirigés contre <i>Bb</i> au sens large	ELISA Sérum plasma LCR	<u>Projet notice 2016</u> : mélange de <i>Ba</i> PKo, <i>Bg</i> PBr et <i>Bb</i> ZS7 et <i>Bb</i> B31.	Sérum : - (Lyme précoce n=43, ACA n=25, AL n=19, NB n= 26) total n=113 : 98.1% -comparaison avec autre ELISA : n=81/83 LCR/sérum : -NB (n=26) 99.9% -comparaison (n=26) >99.9%	Sérum : < 9.0 négatif >11.0 : positif limite 9.0 -11.0 VE (unité Virotech)	Sérum : -n=78 dons de sang et 10 grossesses : 99.9% -prévalence : n=80 dons de sang : 5% LCR/sérum : - n=19 paires >99.9% - n=33 paires : 90.6%	-8 paramètres (pas chiffré) -précision sur sérum -compléments d'information en cours et mise à jour de la notice en 2017
B.afzelii+VlsE IgG ELISA kit test IgG détermination des IgG et IgM dirigés contre <i>Bb</i> au sens large 2015	ELISA Sérum plasma LCR	mélange de <i>Ba</i> PKo, <i>Bg</i> PBr et <i>Bb</i> ZS7	Sérum : - (Lyme précoce 43, ACA 25, AL 19, NB 18 =105) 99% -comparaison/ELISA : 82/82 LCR/sérum : -26/26: 99.9% - comparaison/ELISA n=26/26 >99.9%	Sérum : < 9.0 négatif >11.0 : positif limite : 9.0 -11.0 VE (unité Virotech)	Sérum : -112 dons de sang et 7 grossesses : 97% -prévalence (71/85) 7% LCR/sérum : - n=19/19 - n= 30/33 paires 90.6%	-8 paramètres (pas chiffré) -précision sur sérum -compléments d'information en cours et mise à jour de la notice en 2017
B.afzelii IgM ELISA kit test IgM 2015 détermination des IgG et IgM dirigés contre <i>Bb</i> au sens large	ELISA Sérum plasma LCR	mélange de <i>Ba</i> PKo, de <i>Bg</i> PBr et de <i>Bb</i> ZS7	sérum : - manifestations précoces (43) 92.1% - (Lyme précoce 43, AL 19, NB 19) 99% LCR/sérum : - n=25 paires 96% - comparaison n=23 paires 95.7%	Sérum < 9.0 négatif >11.0 : positif plage limite : 9.0 -11.0 VE (unité Virotech)	sérum : - 78 dons de sang et 10 grossesses : 98.8% - prévalence 1.3%? (78 dons de sang) LCR/sérum : - 20 paires >99.9% - 35 paires 97.1%	8 paramètres -compléments d'information en cours et mise à jour de la notice en 2017
Borrelia burgdorferi ELISA Kit IgG/IgM 2015 détermination des IgG et IgM dirigés contre <i>Bb</i> au sens large	ELISA Sérum plasma LCR	<u>Projet notice 2016</u> : ag de lysat de <i>B.b</i> ss 2591. (isolé de souris du Connecticut)	Sérum : -EM (106) 85.1% ACA, AL, NB (64) 98.4% (IgG + IgM) -Comparaison /IgG (22) et IgM (31) 100% LCR/sérum : - IgG 92%, IgM 96% (36) -comparaison : IgG 14/17 82% IgM 32/34 94 %	Sérum < 9.0 négatif >11.0 : positif limite : 9.0 -11.0 VE (unité Virotech)	Sérum : - Comparaison IgG (40) et IgM (40) 100% - prévalence: 80 dons de sang : IgG 5.2% et IgM 1.2% LCR/sérum : - IgG 97%, IgM 100% (70) - comparaison IgG 52/70 74% IgM 0/5	-7 paramètres cités -2 paramètres pour LCR. -précision LCR/sérum -compléments d'information en cours et mise à jour de la notice en 2017
CSF- Standards (calibrants) 2016	paires sérum- LCR			AI : indélectable<0.6 normal 0.6 à 1.3 limite 1,4 à 1,5 pos >1,5		

Tableau 6 : récapitulatif des performances des réactifs ELISA adaptés au LCR

Fabricant / réactif	IA annoncé par les fabricants	sensibilité (neuroborréliose confirmée)	spécificité
Biomérieux VIDAS® Lyme IgG (LYGS) Draft 2015	-synthèse intrathécale si IA ≥ 2	74% (Reiber) 90.6% (Tibbling)	84% (Reiber) 83% (Tibbling)
Bio-Rad Platelia Lyme IgG	synthèse intrathécale (formule de Reiber) Positif >1,30	85%	94.7% IgG
Diasorin Liaison Borrelia IgG / M	- concentration IgG du LCR : ≥ 5.5UA/ml positif, synthèse intrathécale probable. - concentration IgM du LCR : positif ≥ 3.5 UA/ml, synthèse intrathécale probable. L - synthèse intrathécale : positif >1.5	IgG : 97.8% IgM : 90%	IgG : 95.3% IgM : 81.3%
Euroimmun Anticorps de classe IgM/IgG anti-Borrelia dans le LCR.	synthèse intrathécale : IgM positif >1.5 IgG positif >1.5	IgM 60.9 % IgG 95.6%	IgM 100% IgG 95.7%
Medac/Theradiag Borrelia IgG /M ELISA medac	synthèse intrathécale (Reiber): -normal : 0.6-1.3 -pathologique >1,5	pas de données dans la notice, mise à jour prévue	
Mikrogen Analyse du LCR RecombWell Borrelia IgG, IgM	synthèse intrathécale (Reiber) Pathologique : ≥1,5	IgG 100 IgM 86	7/7
Orgentec Anti-borrelia IgM Liquor	Synthèse intrathécale (Reiber) : ≥1,5	IgG 6/7 IgM 5/7	IgG 97.7% IgM 39/39
Oxoid / Thermofisher IDEA Lyme Neuroborreliosis	Indice d'ac : (IgG IgM) positif ≥ 0.3 ;	76%	pas de données études en cours
Siemens Enzygnost Lyme link VisE/IgG et Enzygnost Borreliosis /IgM Application Lyme LCR	synthèse intrathécale (Reiber) ≥ 1.5	IgG 92.6% IgM 40.7%	100%
Sekisui Virotech / Ingen B.afzelii+VisE IgG / IgG Europe B. afzelii IgM B.burgdorferi IgM	synthèse intrathécale >1,5	de 99.9% à 92%	>90%
Virion-Serion / Orgentec Serion ELISA classic Diagnostics du liquid céphalorachidien	synthèse intrathécale (Reiber) : pathologique >1.5 Non-pathologique : 0,7-1,4	pas de données dans la notice compléments en cours	

Annexe 2 : Composition des WB et immunodots : données fournies par les fabricants

Tableau 7 : IgG

Fabricant/ distributeur	Biosynex	Euroimmun		Viramed / Servibio	Trinity biotech	Sekisui Virotech / Ingen		Mikrogen/ Diasorin
Bande IgG	Lymecheck	Euoline WB anti-borrelia	Euoline RN- AT anti- borrelia	<i>Borrelia</i> ViraStripe IgG	Souches européennes Détection des Ac IgG Ba,"PKO" Bg, et Bb VlsE	B.Europe Line et B. Europe plus Tpn17 Line	B. Line et B. in vivo Line plus	recomLine IgG
Origine	-Ag recombinants purifiés de <i>Bb</i> senso lato	- Éélectrophorèse d'Ag extraits de Ba et VlsE recombinante	-combinaison d'Ag spécifiques -Engagement de mise à jour de notice	-Ag natifs purifiés de <i>Ba</i> (Pko) et <i>Bb</i> ss et VlsE recombinant -Engagement de mise à jour de notice	-Ag de <i>Ba</i> PKO gel de poly-acrylamide	-Ag purifiés et recombinants de <i>Bb</i> .	-Ag purifiés et recombinants de <i>Bb</i> .	-Ag recombinants -Engagement de mise à jour de notice
VlsE	+ (5) différentes espèces de <i>Borrelia</i>	+ (<i>Bb</i>)	VlsE recomb purifiés de Ba / Bb / Bg	+	+ de <i>Bb</i>	+ <i>Bb</i> 31, et Bg IP90 recombinant	+ <i>Bb</i> 31, et Bg IP90 recombinant	+ (5) différentes espèces de <i>Borrelia</i>
p41	+ (1) <i>Bb</i> ss	+ <i>Ba</i>	+ recomb purifiées de <i>Ba</i>					+ (1) <i>Bb</i> ss
p39 Bmpa	+ (5) <i>Ba</i>	+ <i>Ba</i>	+ recomb purifiées de <i>Ba</i>	+	+ <i>Ba</i> PKO	+ <i>Ba</i> PKO recombinant	+ <i>Ba</i> PKO recombinant	+ (5) <i>Ba</i>
OspC p23	+ (5) <i>Bb</i> ss, <i>Ba</i> , <i>Bg</i> , <i>Bsp</i> .	p25 <i>Ba</i>	p25 (<i>Ba</i> <i>Bb</i> <i>Bg</i>) Recomb spécifique	+	+OspC purifiée de <i>Bg</i> et <i>Ba</i> PKO	+ purifié <i>Ba</i> PKO	+ purifié <i>Ba</i> PKO	+ (5) <i>Ba</i> , <i>Bb</i> ss, <i>Bg</i> , <i>Bsp</i> .
p83/100	p100 (5) <i>Ba</i>	p83 <i>Ba</i>	p83 recombinant de <i>Bb</i> purifiée	p83	p100 <i>Ba</i> PKO	p83 <i>Ba</i> PKO recombinant	p83 <i>Ba</i> PKO recombinant	p100 (5) <i>Ba</i>
p58 OppA-2	+ (4) <i>Bg</i>		+ recomb spécifique de <i>Bb</i> purifiés	+	+ <i>Ba</i> PKO	+ <i>Bba</i> PBI purifié	+ <i>Bba</i> PBI purifié	+ (4) <i>Bg</i>
p17 DbpA	p 18 (5) <i>Bb</i> ss <i>Bg</i> <i>Ba</i> <i>Bg</i> <i>Bsp</i> <i>Bba</i>	+ <i>Ba</i>	p18 de <i>Bb</i>	+ Osp17 DbpA	+ <i>Ba</i> PKO	+ <i>Bg</i> (PBr), <i>Bs</i> (A14S), <i>Bba</i> (PBi)recomb inant <i>Ba</i> purifié	+ <i>Bg</i> (PBr), <i>Bs</i> (A14S), <i>Bba</i> (PBi) recombinant <i>Ba</i> purifié	p 18 (5) <i>Ba</i> <i>Bb</i> ss, <i>Bg</i> , <i>Bsp</i> . <i>Bba</i>
OpsA p31	+ (5) <i>Ba</i>	+ <i>Ba</i>						+ (5) <i>Ba</i>
p43				+	+ <i>Ba</i> PKO			
p30		+ <i>Ba</i>		+	+ <i>Ba</i> PKO			
p21		+ <i>Ba</i>	+ de <i>Bb</i>	+				
p14				+	+ <i>Ba</i> PKO			
p19		+ <i>Ba</i>	+ de <i>Bb</i>					
Ag supplémentaires			+ Lipide <i>Ba</i> Lipide <i>Bb</i> extrait de la fraction membranaire (<i>Bb</i> et <i>Ba</i>) + de <i>Bb</i> p20				recomb BBA36 (<i>Ba</i>) BBO 323 (<i>Ba</i>) Crasp 3 (<i>Ba</i>) pG (<i>Ba</i>)	
Autres						EBV (VCA gp 125) et TpN17)	EBV (VCA gp 125) et TpN17)	
Critère de positivité	Score ≥ 7 () : valeur des antigènes	≥2 bdes ou VlsE seule	≥2 bdes ou l'une des 3 VlsE	≥2 bdes	≥ 3 bdes	≥ 2 bdes	≥ 2 bdes	Score ≥7 () : valeur des antigènes

Tableau 8 : IgM

Fabricant/ distributeur	Biosynex	Euroimmun		Viramed / Servibio	Trinity biotech	Sekisui Virotech / Ingen		Mikrogen/ Diasorin
Bande IgM	Lymecheck	Euroline WB anti-borrelia (WB)	Euroline RN-AT anti- borrelia (IDot)	Borrelia ViraStripe IgM	Souches européennes Détection des Ac IgM contre Ba,"PKO" et Bg	B.Europe Line et B. Europe plus Tpn17 Line	B. Line et B. in vivo Line plus	RecomLine IgM
Origine	-Ag recombinants purifiés de <i>Bb</i> sensu lato	Electrophorèse d'Ag extraits de <i>Ba</i>	Ag purifiés.	-Ag natifs Ht purifiés de <i>Ba</i> (Pko) et <i>Bb</i> ss et VlsE recombinant - Engagement de mise à jour de notice	Ag de <i>Ba</i> séparés gel de polyacrylamide	Idem IgG	idem	-Ag recombinants (souches dans la doc pas dans la notice) - Engagement de mise à jour de notice
VlsE	+ (5) différentes espèces de <i>Borrelia</i>	+ recombinant de <i>Bb</i> .	VlsE recom purifié de <i>Bb</i>	+		+ <i>Bb</i> 31, et <i>Bg</i> IP90 recombinant	+ <i>Bb</i> 31, et <i>Bg</i> IP90 recombinant	+ (5) <i>Ba</i> et <i>Bba</i>
p41	+ (1) <i>Bb</i> ss	+ <i>Ba</i>	+ de <i>Ba</i> et <i>Bb</i> Recom purifiées	+	+ <i>Ba</i>			+ (1) <i>Bb</i> ss
p39 Bmpa	+ (5) <i>Ba</i>	+ <i>Ba</i>	+ de <i>Ba</i> et <i>Bb</i> Recom purifiées	+	+ <i>Ba</i>	+ <i>Ba</i> PKo recombinant	+ <i>Ba</i> PKo recombinant	+ (4) <i>Ba</i>
OspC p23	+ (5) <i>Bb</i> ss, <i>Ba</i> , <i>Bg</i> , <i>Bsp</i> .	+ <i>Ba</i>	OspC de <i>Ba</i> / <i>Bb</i> / <i>Bg</i> natifs purifiés	+	+ portion <i>Ba</i> et <i>Bg</i>	+ (isolée) purifié <i>Ba</i> PKo	+ (isolée) purifié <i>Ba</i> PKo	+ (8) <i>Ba</i> et <i>Bb</i> ss, <i>Bg</i> , <i>Bsp</i>
p83/100	p100 (5) <i>Ba</i>	+ <i>Ba</i>						p100 (5) <i>Ba</i>
p58 OppA-2	+ (4) <i>Bg</i>							+ (4) <i>Bg</i>
p17 DbpA	p 18 (5) <i>Bb</i> ss <i>Bg</i> <i>Ba</i> <i>Bg</i> <i>Bsp</i> <i>Bba</i>	+ <i>Ba</i>		Osp17	+ <i>Ba</i>	+ <i>Bg</i> (PBr), <i>Bs</i> (A14S), <i>Bba</i> (PBi) recombinant <i>Ba</i> purifié		p 18 (5) <i>Ba</i> <i>Bb</i> ss <i>Bg</i> <i>Bsp</i> <i>Bba</i>
OspA p31	+ (5) <i>Ba</i>	+ <i>Ba</i>						+ (5) <i>Ba</i>
p43								
p30		+ <i>Ba</i>						
p21		+ <i>Ba</i>						
p14								
p19		+ <i>Ba</i>						
Ag supplémentaires							+ BBA36 (iv1) + BBO 323 (iv2) + Crasp 3 (iv3) + pG (iv4)	
Critère de positivité	Score ≥ 7 () : valeur des antigènes	≥ 1 bde ou seule	≥ 1 bde	≥ 1 bde	≥ 2 bdes	≥ 2 bdes ou seule	≥ 2 bdes ou seule	Score >7 () : valeur des antigènes

Tableau 9 : Performances des WB et immunodots : Données fournies par les fabricants
(les chiffres entre parenthèses correspondent au nombre d'échantillons testés)

Fabricant/ Mandataire/ distributeur	Technique Ac détectés	Composition (voir tableaux 9 et 10) échantillons	Sensibilité	Spécificité	Réactions croisées
Biosynex (FR)					
LYMECHECK optima IgG et IgM 2016	Test immuno empreinte IgG et IgM	Sérum plasma LCR	IgG : EM (n=42) 43% NB (n=35) 83% ACA (n=11) 100% et AL (n=28) 96% IgM : EM (n=42) 71% NB (n=51) 83% ACA (n=11) 9% et AL (n=28) 21%	- IgG (n=171) et IgM (n=169) 100% - prévalence: n=200 dons sang Sud DE : IgG 10.5% et IgM 2.5%	-5 paramètres -Pas données de LCR
MIKROGEN / DIASORIN (DE)					
recomLine Borrelia IgG 2013	Immuno- empreinte	-Sérum, plasma, LCR	IgG : EM (n=42) 43% NB (n=35) 83% ACA (n=11) 100% et AL (n=28) 96%	- (171) 100% - prévalence : n=200 dons sang Sud DE 10.5%	5 paramètres (résultats chiffrés dans la doc)
recomLine Borrelia IgM 2013	Immuno- empreinte	-Sérum, plasma et LCR	IgM : EM (n=42) 71% NB (n=35) 51% ACA (n=11) 9% et AL (n=28) 21%	- (169) 100% - prévalence : n=200 dons sang Sud DE 2.5%	5 paramètres (résultats chiffrés dans la doc)
Analyse du LCR recomLine IgG, IgM 2012		LCR/sérum	LCR/sérum 31 paires avec IA positif : Line IgG : (n=29/31) 94% Line IgM : (n=18/18) 100%	LCR/sérum Confirmation de cas cliniques non définis : - NB possible IgG et IgM : n=4 /17 -autres causes inflammatoires du SNC IgG et IgM : n=1/22 avec Al limite.	5 paramètres
Euroimmun (DE)					
Euroline-WB anti- Borrelia (IgG) 2015	WB	-extraits de <i>Ba</i> et VlsE recombinante -sérum et plasma	EM (n=47) 51% NB (n=27) 78% AL (n=33) 94% ACA (n=8) 100%	-prévalence : (n=80) 8% DE	-6 paramètres (résultats chiffrés) -pas de valeur de spécificité -compléments prévus pour 2017
Euroline-WB anti- Borrelia (IgM) 2015	WB	-extraits de <i>Ba</i> et VlsE recombinante -sérum et plasma	EM (n=47) 57% NB (n=27) 33% AL(n=33) 6% ACA (n=8) 13%	-prévalence : (n=80) 3% De	-6 paramètres (résultats chiffrés) -pas valeur de spécificité -compléments prévus pour 2017
Euroline-RN-AT anti-Borrelia (IgG) 2015	Immunodot	-Ag purifiés -sérum et plasma	-comparaison avec WB (n=300/339) : 88.5%. -spécificité sur chaque Ag : de 7.1% à 88.5% selon l'Ag	-comparaison avec WB (n=276/278) : 99.3%. -étude sur chaque ag par ROC : de 95.3% à 100% selon l'Ag -prévalence don de sang (pas de chiffre)	-2 paramètres (résultats chiffrés) -manque les 3 stades -compléments prévus pour 2017
Euroline-RN-AT anti-Borrelia (IgM) 2015	immunodot	-Ag purifiés -sérum et plasma	-comparaison avec autre WB (n=158/170) : 93%. -spécificité sur chaque Ag : de 4.9% à 88.2% selon l'Ag	-comparaison avec autre WB (n=450/474) : 94.9%. -spécificité sur chaque ag : de 96.8% à 99.4% selon l'ag -prévalence : n=40 dons de sang : 0 pos.	-2 paramètres et grossesse (résultats chiffrés) -compléments prévus pour 2017
MarDx Diagnostics/ Trinity Biotech/Orgentec (USA)					
EU-LYME + VlsE IgG WB Souches	WB	Ag de <i>Ba</i> PKO VlsE de <i>Bg</i> et	En Europe : EM (n=30/33) 90.9% ;	Sujets exempts de Lyme en Europe (n=175/177)	12 paramètres

Fabricant/ Mandataire/ distributeur	Technique Ac détectés	Composition (voir tableaux 9 et 10) échantillons	Sensibilité	Spécificité	Réactions croisées
européennes 2011		<i>Bbss</i> sérum	précoce disséminé (n=32/34) 94.1% ; NB (n=18/19) 94.7% ; AL et ACA (n=14/15) 93.3%.	98.9%	
EU-LYME + VisE IgM WB Souches européennes 2011	WB	Ag de <i>Ba</i> PKO et <i>Bg</i> . sérum	En Europe : EM (=32/40) 80% ; Dissémination primaire (n=35/38) 92.1% ; NB (n=20/22) 90.9% ; AL et ACA (n=14/15) 93.3%.	Sujets exempts de Lyme en Europe (n=73/75) : 97.3%	-10 paramètres
SEKISUI VIROTECH / INGEN(DE)					
Borrelia Europe LINE Immunoblot IgG/M 2016	Immunoblot IgG/IgM	Sérum et LCR	sérum -IgG : EM (n=9/26) NB (n=11/14) ACA (n=10/10) AL (n=24/24) -IgM : EM (21/26) NB (7/14) ACA et AL (22/24) LCR/sérum : -IgG :-NB n=15/15 -IgM : n= 9/9	sérum : 60 dons de sang 98% - prévalence : 60 dons de sang : IgG 0, IgM : 3.3% LCR/sérum : IgG n=9 IgM n=10/10	-3 paramètres (résultats chiffrés) Contient EBV VCA- gp125 et TpN17 -précision
Borrelia Europe plus TpN17 LINE Immunoblot IgG 2016	IgG	Sérum et LCR neuroborréliose	idem	idem	-études chiffrées pour bande TpN17 -Contient EBV VCA- gp125 et TpN17
Borrelia LINE Immunoblot IgG/IgM 2016	IgG/IgM	Sérum et LCR	sérum : EM (122) 84.8% ; NB (53) 92.2% ; ACA et AL (65) 100% -comparaison WB (ACA (18) NB (8) EM (72)) : 97% LCR/sérum : IgG -NB (71/77) 92.2% -ELISA (71/77) 92.2% IgM (9/9)	sérum -85 dons de sang (ELISA) : 97.2% -28 exempts de Lyme 96.3% - prévalence : 87 dons de sang : 6%. LCR/sérum IgG (n=26/31) 83.9% IgM (n=10) suspects de NB	-3 paramètres (résultats chiffrés) -précision -études chiffrées pour bande TpN17 -Contient EBV VCA- gp125 et TpN17
Borrelia in vivo LINE plus Immunoblot IgG 2016	Immunoblot IgG	Sérum et LCR	idem	idem	idem
Viramed /Servibio(DE)					
ViraStripe Borrelia test Kit IgM 2015	Dot blot	Ag natifs <i>B.a</i> (Pko) et <i>Bb</i> ; VisE purifiés Sérum et LCR	Sérum EM (20/29) 69% NB (18/24) 75% ACA (18/34) 53% AL (19/29) 66%	Sérum 129 dons de sang : 98%	-7 paramètres -Engagement de mise à jour de notice
ViraStripe Borrelia test Kit IgG 2015	Dot blot	Sérum et LCR	Sérum : EM (14/29) 48% NB (22/24) 92% ACA (33/34) 97% AL (29/29) 100%	Sérum 129 dons de sang : 99%	-Idem -Engagement de mise à jour de notice
Testing Cerebrospinal Fluid with Borrelia ViraStripe	Idem	LCR	publication viramed avec 37 CSF/sérum : (30/27) : 90% Si AI positif et pléocytose : 100%	(7/7) : 100% Si AI négatif et pléocytose négative : 100%	

Annexe 3 : Recommandations aux fabricants

Afin d'harmoniser les informations contenues dans les notices et l'évaluation des performances des réactifs de la borréliose de Lyme, et permettre ainsi aux utilisateurs un choix éclairé et approprié de réactif, l'ANSM adresse aux fabricants les recommandations suivantes conformes à la directive 98/79/CE et aux recommandations de l'Eucalb (état de l'art) :

- Faire un rappel des espèces présentes en Europe *Borrelia burgdorferi* sensu lato : elles regroupent notamment *Borrelia afzelii*, *B. garinii*, *B. burgdorferi* sensu stricto, *B. spielmanii* *B. bavariensis* reconnues comme espèces pathogènes. *B. valaisiana*, *B. lusitaniae*, comme espèces potentiellement pathogènes.
- Préciser la nature des antigènes, natifs ou recombinants, et nom des espèces et souches de *Borrelia* impliquées. Pour les antigènes recombinants, préciser les espèces et souches de *Borrelia* d'origine ; Pour les immunoblots, fournir la description et signification de chacune des bandes (nature(s), souche(s) d'origine, IgG, IgM) ;

Fournir des données de performances interprétables et concluantes :

- Indiquer **les types d'échantillons biologiques** compatibles, les conditions de collecte, pré-traitement, stockage des échantillons ;
- Les **performances** doivent être évaluées pour chaque classe d'anticorps revendiquée (IgG, IgM, Ig totales), et chaque matrice revendiquée : sérum ou plasma, sang total, liquide céphalorachidien (LCR). Préciser le nombre d'échantillons testés pour chacune des matrices et les performances obtenues :

- La **spécificité diagnostique** doit être évaluée sur les échantillons d'un nombre de sujets sains (100 à minima) en indiquant l'origine géographique de la population ainsi que les tranches d'âge étudiées. Choisir de préférence une population non endémique. Les valeurs recommandées sont **≥90%** pour les ELISA de première intention ou techniques équivalentes et **≥ 95%** pour les WB ou techniques équivalentes. Fournir la valeur de la séroprévalence ;
- La **sensibilité diagnostique** est évaluée sur les 3 stades caractéristiques de la borréliose de Lyme et un nombre significatif d'échantillons provenant de patients (20 à 30) cliniquement diagnostiqués de borréliose. Indiquer par qui et sur quels critères ont été définies les catégories de patients ;
- L'indication du **seuil** doit être fournie avec les critères de positivité et leur mode de détermination selon la technique proposée : ELISA, TDR, IFI, immunoblots...
- La **spécificité analytique** doit être évaluée vis-à-vis de sérum de patients présentant des réactions croisées potentielles : syphilis, anticorps anti-nucléaires, facteur rhumatoïde, EBV, etc. en précisant le nombre d'échantillons testés pour chaque réaction croisée potentielle
- L'évaluation du réactif adapté au LCR se réalise sur des échantillons de sérum/LCR prélevés conjointement. Elle inclut :
 - les valeurs et la méthode de calcul de l'index intrathécal (IA). Cet index est nécessaire pour démontrer la production d'anticorps spécifiques intrathécaux caractéristiques de la neuroborréliose ;
 - la sensibilité diagnostique réalisée sur des patients atteints de neuroborréliose avec les études et les résultats ad hoc ;
 - l'évaluation de patients atteints d'autres affections neurologiques (en précisant leur nature) et indemnes de neuroborréliose.

Pour les tests de diagnostic rapide ou les tests d'autodiagnostic réalisables sur des échantillons de sang total, il est nécessaire de valider cette matrice biologique :

- soit par une évaluation des performances sur sang total comme décrite ci-dessus,
- soit en validant l'équivalence sang total/sérum sur 100 échantillons validés cliniquement et dosés par ELISA (et non par un autre TDR) dont 1/3 des échantillons répartis dans la zone seuil du test.

Annexe 4 : Recommandations aux utilisateurs

Afin de permettre aux utilisateurs un choix éclairé et approprié d'un réactif de la borréliose de Lyme à partir des informations contenues dans les notices et l'évaluation de leurs performances, l'ANSM adresse aux utilisateurs les recommandations suivantes conformes à la directive 98/79/CE et aux recommandations de l'Eucalb (état de l'art) :

- Rappel : les espèces présentes en Europe *Borrelia burgdorferi* sensu lato regroupent notamment *Borrelia afzelii*, *B. garinii*, *B. burgdorferi* sensu stricto, *B. spielmanii*, *B. bavariensis*, qui sont reconnues comme espèces pathogènes, et *B. valaisiana*, *B. lusitanae*, comme espèces potentiellement pathogènes.

- La nature des antigènes, natifs ou recombinants, lysats ; le nom des espèces et des souches de *Borrelia* impliquées dans les réactifs. Pour les antigènes recombinants, préciser les espèces et souches de *Borrelia* d'origine ;

Pour les immunoblots, fournir la description et signification de chacune des bandes (nature, espèce, souche d'origine, IgG, IgM) ;

B. burgdorferi sensu stricto est l'espèce pathogène répandue aux USA. En France la quasi totalité des espèces détectées chez l'homme provient de *B. afzelii*, *B. garinii*, *B. burgdorferi* sensu stricto La présence d'une souche de chacune de ces trois espèces dans la composition d'un réactif est un élément en faveur de l'adaptation des réactifs aux espèces européennes mais ce n'est un critère ni obligatoire ni suffisant. La qualité des antigènes utilisés dans les réactifs est un autre élément important à prendre en compte.

Des données de performances interprétables et concluantes sur :

- **Les types d'échantillon** compatibles, les conditions de collecte, pré-traitement, de stockage ;

- **Les performances** qui doivent être évaluées pour chaque **classe** d'anticorps revendiquée (IgG, IgM, Ig totales), et chaque **matrice biologique** revendiquée : sérum ou plasma, sang total, liquide céphalorachidien (LCR) avec le nombre d'échantillons testés pour chacune des matrices et les performances obtenues :

- La **spécificité diagnostique** doit être évaluée sur les échantillons d'un nombre de sujets sains (100 à minima) en indiquant l'origine géographique de la population ainsi que les tranches d'âge étudiées. Choisir de préférence une zone non endémique. Les valeurs recommandées sont $\geq 90\%$ pour les ELISA de première intention ou techniques équivalentes et $\geq 95\%$ pour les WB ou techniques équivalentes. Fournir la valeur de la séroprévalence. Certains tests comportent des antigènes d'une seule espèce (*Bb* ss) minoritaire en Europe : il convient alors de vérifier que le fabricant a fourni des données de performances issues de sujets européens.
- La **sensibilité diagnostique** est évaluée sur les 3 stades caractéristiques de la borréliose de Lyme et un nombre significatif d'échantillons provenant de patients (20 à 30) cliniquement diagnostiqués de borréliose en indiquant comment les critères ont été définis; les valeurs attendues sont :

Stade	Semaines d'évolution	Sensibilité attendue
Stade I Erythème migrant (EM)	2 - 6	40 - 60 % à ce stade, la sérologie ne doit pas être réalisée. Une augmentation significative des IgG et / ou IgM entre deux échantillons prélevés à 4-6 semaines d'intervalle peut orienter sur un diagnostic de confirmation. Le traitement précoce d'une lésion superficielle se traduit par l'absence de réponse détectable d'anticorps.
Stade II Neuroborréliose (NB)	2 - 6 >6	60 - 95 % >95% la confirmation d'une synthèse intrathécale par le calcul de l'IA permet de diagnostiquer de façon certaine une neuroborréliose.
Stade III Arthrite de Lyme Acrodermatite chronique atrophiante (ACA)	>8 tardive	$\cong 100\%$ (IgG) $\cong 100\%$ (IgG)

- L'indication du **seuil** doit être fournie avec les valeurs de sensibilité et spécificité pour ce seuil et leur mode de détermination selon la technique proposée : ELISA, TDR, IFI, immunoblots...
- La **spécificité analytique** doit être évaluée vis-à-vis de sérum de patients présentant syphilis, anticorps anti-nucléaires, facteur rhumatoïde, EBV, etc avec le nombre d'échantillons testés pour chaque paramètre. Ces données doivent être prises en compte lors de l'interprétation des résultats.
- L'évaluation du réactif adapté au **LCR** doit contenir :
 - les valeurs et la méthode de calcul de l'index intrathécal (IA). Cet index est nécessaire pour démontrer la production d'anticorps spécifiques intrathécaux caractéristiques de la neuroborréliose ; la confirmation d'une synthèse intrathécale par le calcul de l'IA permet de diagnostiquer de façon certaine une neuroborréliose
 - la sensibilité diagnostique réalisée sur des échantillons sérum/LCR prélevés conjointement provenant de patients atteints de neuroborréliose avec les études et les résultats ad hoc ;
 - l'évaluation d'échantillons sérum/LCR prélevés conjointement et provenant de patients atteints d'affections neurologiques (en précisant leur nature) et indemnes de neuroborréliose.

Pour les tests réalisables sur sang total : tests de diagnostic rapide ou tests d'autodiagnostic, cette matrice biologique doit être validée :

- soit par une évaluation des performances sur sang total comme décrite ci-dessus,
- soit par la validation de l'équivalence sang total/sérum sur 100 échantillons validés cliniquement et dosés par ELISA (et non par un autre TDR) dont 1/3 des échantillons répartis dans la zone seuil du test.

Abréviations

AL : arthrite de Lyme
 ACA : Acrodermatite chronique atrophiante
 Ba : *Borrelia afzelii*
 Bb.a : *Borrelia bavariensis*
 Bb sl : *Borrelia burgdorferi* sensu lato
 Bb ss : *Borrelia burgdorferi* sensu stricto
 Bg : *Borrelia garinii*
 Bl : *Borrelia lusitaniae*
 Bs : *Borrelia spielmanii*
 Bv : *Borrelia valaisiana*
 CLIA : Chemiluminescence Immuno Assay
 CMV : cytomegalovirus
 DE : Allemagne
 DO : densité optique
 EBV: Epstein Barr virus
 EUCALB : European Union concerted Action on Lyme Borreliosis
 ESGBOR : European Study Group on Lyme Borreliosis
 ESCMID : Société européenne de maladies infectieuses et de microbiologie
 ELFA : Enzyme Linked Fluorescence Assay
 ELISA : Enzyme Linked ImmunSorbent Assay
 EM : érythème migrant
 FR : facteur rhumatoïde
 IA : index intrathécal
 IFA : Immunofluorescent assay
 LCR : liquide céphalorachidien
 NB : neuroborréliose
 TDR : test de diagnostic rapide
 UE : union européenne
 WB : Western Blot

Signification des antigènes des WB et équivalents

VisE	Variable major protein like sequence expressed, lipoprotéine de Bb marqueur de tous les stades
p41	Protéine du flagelle
p39 Bmpa	Borrelia membrane protein A, exprimé au stade disséminé
OspC p23 p25	Outer surface protein C, exprimé au stade précoce de borréliose de Lyme
p83/100	Protoplasma-cylinder (inner membrane) associated protein ag : associé au cylindre protoplasmique dans Bb sl, exprimé au stade tardif de l'infection
p58 OppA-2	Oligopeptide-binding protein A-2 (permease) lipoprotéine
p17 DbpA (Mix et PKo)	decorin binding protein A, ou Osp (outer surface protein 17 ou p17) 17. Rôle dans l'adhésion microbienne
OpsA p31	Protéine A de surface externe
p30	Antigène spécifique
p21	Antigène spécifique (DbpA)
p19 - p18	Antigène spécifique
BBA36 (iv1)	Ag de Bb, spécifique, présent dans les stades avancés marqueur IgG
BBO 323 (iv2)	Ag de Bb, spécifique, présent dans les stades avancés marqueur IgG
Crasp 3 (iv3)	Complement regulator-acquiring surface protein3. Antigène de surface de Bb. <i>A noter des discordances de la littérature sur l'utilité de cet Ag</i>
Lipide Ba Lipide Bb	Lipides de Ba ou de Bb extrait de la fraction membranaire.
p20	Antigène recombinant spécifique
EBV VCA-gp125	Ag de virus à capsid (VCA) immunodominant du virus EBV
TpN17	<i>Treponema pallidum</i> , marqueur syphilis primaire, secondaire et latente

En complément

<http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine> : rapport du HCSP

<http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/> : consensus européen

http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/borreliose_de_lyme_professionnels_de_sante_2015.pdf : le point sur la borréliose destiné aux professionnels de santé

http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/borreliose_de_lyme_biologistes_2015.pdf : le point sur la borréliose destiné aux biologistes

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application.pdf : données du Contrôle national de Qualité

<http://www.chru-strasbourg.fr/Les-centres-de-reference/Borrelia> : CNR Borrelia.

<http://www.invs.sante.fr/%2FDossiers-thematiques%2FMaladies-infectieuses%2FMaladies-a-transmission-vectorielle%2FBorreliose-de-lyme> : Institut de veille sanitaire.