

Analyse critique des dernières recommandations de l'IDSA sur la maladie de Lyme.

En novembre 2018, le Ministère de la Santé des USA (*U.S. Department of Health and Human Services*) a rendu public le rapport d'un groupe de travail sur la maladie de Lyme. Ce groupe de travail était composé de médecins, chercheurs, et représentants d'associations de patients, exactement comme le groupe de travail ayant travaillé en France en 2017-2018, sous l'égide de la HAS (*Haute Autorité de Santé*). Dans un communiqué du 23 novembre 2018, la FFMVT avait souligné la similitude frappante des conclusions de ces 2 groupes de travail.

Le 4 juillet 2019 a été publié un projet de nouvelles recommandations émanant de l'IDSA (*Infectious Diseases Society of America*), la société savante sur laquelle la SPILF (*Société de pathologie infectieuse de langue française*) calque systématiquement ses positions. En 2019, l'IDSA a donc décidé de revenir sur les conclusions du groupe de travail de 2018. Mais l'IDSA est légalement tenue de prendre en compte, et répondre à des objections qui pourraient être faites à son projet du 4 juillet, objections qui doivent avoir été rendues publiques sous 45 jours. On notera que, pour décourager cette analyse critique, le document de l'IDSA, qui fait 300 pages avec les documents supplémentaires, n'est pas téléchargeable.

Une réponse au projet de l'IDSA a été publiée dans les délais, le 8 août 2019, par un consortium regroupant 35 groupes, dont une autre société savante, l'ILADS (*International Lyme and Associated Diseases Society*), une association spécialisée dans les enquêtes auprès des patients (*LymeDisease.org*, dirigée par Lorraine Johnson), et une association caritative qui finance des recherches sur la maladie de Lyme (*Bay Area Lyme Foundation*). Ce consortium de patients et de médecins (*Ad Hoc Patient and Physician Coalition*), qui sera appelé coalition dans notre texte, a publié un rapport très précis, de 55 pages, avec de nombreuses références bibliographiques à l'appui de ses demandes de correction des propositions de l'IDSA.

Ce qui suit est une sélection, par la FFMVT, des conclusions les plus marquantes du contre-rapport de la coalition¹. Les parties en italiques sont une traduction de passages de ce rapport.

Groupe de rédaction du projet de l'IDSA

Un premier problème concerne la composition du groupe qui a élaboré les recommandations de l'IDSA, censées être dans l'intérêt des malades. En réalité, *l'IDSA a exclu du groupe les principales personnes qui seront affectées par ces recommandations, à savoir des représentants des patients et de leurs médecins traitants* [les 3 patients présents dans le groupe étaient anonymes, et ne pouvaient représenter qu'eux-mêmes]. La coalition soupçonne que ces patients inconnus pourraient bien avoir été atteints légèrement, soignés tôt et guéris.

Cette exclusion des personnes les plus concernées est en contradiction formelle avec les recommandations de la NAM (*National Academy of Medicine*), qui recommande précisément l'inclusion indispensable des personnes les plus concernées.

Il y a par ailleurs des conflits d'intérêt majeurs dans le panel qui a élaboré les recommandations de l'IDSA. Pour au moins 6 membres de ce groupe, ces conflits concernent les tests diagnostiques. Le groupe de l'IDSA insiste sur l'importance de tests

¹ <https://www.lymedisease.org/uploads/2019/08>

validés, écarte les tests non validés et, implicitement, la nécessité de faire développer de nouveaux tests plus performants. Autrement dit, le groupe recommande le *statu quo*. Le professeur Gary Wormser est un des membres éminents de l'IDSA, particulièrement visé par ces remarques. Il a des intérêts financiers dans 6 kits de diagnostic. C'est lui qui avait déjà été le rédacteur principal des recommandations de 2006, qui devaient être révisées. A l'évidence, pour éviter les conflits d'intérêt, G. Wormser n'aurait pas dû faire partie du groupe d'élaboration des dernières recommandations de l'IDSA. Cela n'a pas été le cas.

La coalition rappelle ensuite que les personnes ayant élaboré ces recommandations *n'auront pas à en répondre et n'en subiront aucune conséquence, notamment en cas d'échec des traitements* recommandés par l'IDSA. En revanche, les conséquences seront lourdes pour les patients, *en termes de retard au diagnostic*. La coalition rappelle une enquête indiquant que *la plupart des patients voient plus de 4 médecins avant d'être correctement diagnostiqués, 84% ne le seront qu'après 4 mois de maladie, et 36% seulement 6 ans après le début de leur maladie*. Les patients sont aussi pénalisés du fait que des traitements qui ne seraient pas dans le cadre indiqué par l'IDSA *ne sont pas remboursés par les compagnies d'assurance santé* qui appliquent à la lettre les recommandations de l'IDSA.

Les recommandations de l'IDSA multiplient les affirmations aussi fortes qu'infondées, aux conséquences gravissimes. Par exemple, *un diagnostic de maladie de Lyme ne sera pas envisagé pour des patients résidant dans un état considéré comme non endémique*, comme la Californie ou le Texas. Cette classification rigide ne tient aucun compte du fait que, même si la prévalence de Lyme est en effet basse en Californie *en moyenne*, il existe des parties de la Californie où sa prévalence est loin d'être négligeable. L'affirmation forte de la non-existence de Lyme dans un état américain faiblement endémique est une absurdité scientifique, mais selon l'IDSA, elle doit faire autorité.

Une enquête de *LymeDisease.org* a montré que *les patients Lyme sont très rares (2%) à faire le choix d'un médecin traitant qui suit les recommandations de l'IDSA. 75% de ces patients, aux USA, choisissent un médecin qui suit les recommandations de l'ILADS, laquelle insiste en particulier sur l'importance du diagnostic clinique, sur un traitement individualisé, et sur une décision non pas imposée au patient, mais partagée avec lui.*

Principes généraux pour les traitements et priorité dans les critères

Une critique fondamentale faite par la coalition concerne la priorité accordée aux critères de décision. Cette priorité est la même pour l'ILADS et pour NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*). Cette dernière précise les choix effectués par le ministère de la santé en Grande Bretagne en 2018. *Pour l'ILADS comme pour NICE, ces critères doivent donner la priorité aux choix exprimés par les patients, ce qui donne l'ordre suivant :*

1. *La qualité de la vie (avec différents modes d'évaluation possibles)*
2. *La guérison (disparition des symptômes)*
3. *La réduction des symptômes cliniques*
4. *L'évitement d'une rechute, marquée par une réapparition des symptômes.*

Les effets secondaires indésirables sont aussi pris en compte par les patients, mais pas de façon prioritaire [important, but not critically important].

[Au contraire], **la liste de priorité de l'IDSA n'est pas centrée sur les patients, mais sur les médecins/chercheurs**. Pour l'IDSA il ne faut tenir compte que de données objectivables et mesurables. Par exemple, résider dans un Etat où la maladie de Lyme est considérée comme endémique, même si la cartographie du caractère endémique de la maladie évolue en permanence, et surtout est très différente suivant les études². En outre, pour l'IDSA, il faut avoir fait un EM (érythème migrant), même s'il a été établi par le très officiel CDC que 30%

² Selon qu'elles soient effectuées par le CDC (*Center for Disease Control and Prevention*) ou par la société Quest Diagnostics

des patients n'ont pas fait d'EM. Pour l'IDSA, il faut en outre être séropositif (avoir un taux mesurable d'anticorps sanguins contre *Borrelia*), même s'il est établi scientifiquement que des patients apparemment séronégatifs peuvent souffrir de la maladie de Lyme.

L'IDSA considère comme critically important le risque d'effets indésirables.

Non seulement le projet de l'IDSA a choisi une liste de priorités centrées sur les médecins et non sur les patients, mais cette société savante manifeste un refus explicite de prise en compte de la parole des patients. Ainsi, *l'IDSA recommande fermement de ne pas faire de second traitement antibiotique, si les symptômes n'ont pas disparu après un premier traitement. Cette forte recommandation concerne les patients qui auraient des symptômes persistants non spécifiques comme la fatigue, la douleur ou des troubles cognitifs. (...) Les risques d'effets indésirables doivent être une priorité, même si ce n'est pas celle des patients.*

Le choix des patients est pourtant clair : *les effets indésirables d'un traitement sont beaucoup moins importants que le bénéfice potentiel de ce traitement. Ils sont prêts à subir les effets indésirables d'un traitement antibiotique qui s'avèrerait inutile, si cela leur donne une chance de pouvoir être soignés.*

Enfin, l'IDSA base un certain nombre de ses conclusions sur des études effectuées en Europe, malgré le fait qu'en Europe les bactéries responsables sont le plus souvent *B. garinii* et *B. afzelii*, qui sont différentes de la bactérie prévalente aux USA (*B. burgdorferi*), et qu'aucune étude n'a démontré que les maladies provoquées par ces différentes espèces de *Borrelia* étaient identiques.

Diagnostic

Pour NICE, le critère principal du diagnostic doit être sa sensibilité, c'est à dire sa capacité à minimiser les faux négatifs. C'est ce critère qui permet de prendre en compte les priorités des patients, mentionnées plus haut. Or, *si la sensibilité des tests existants peut être considérée comme correcte pour des patients pour lesquels la maladie de Lyme ne se manifeste que par une arthrite, ce n'est pas le cas pour ceux qui souffrent de la forme neurologique, dont seulement 72% apparaissent séropositifs, ce qui implique 28% de faux négatifs, soit plus d'un patient sur quatre.*

Le % de faux négatifs est sans doute encore plus élevé, car le rapport NICE indique que *la constitution des groupes testés rend probable une surestimation de la sensibilité des tests diagnostiques. (...) Les exemples de patients séronégatifs souffrant de Lyme persistant ne sont pas rares. (...) Le rapport NICE met en garde contre les limitations des tests et des faux négatifs, et souligne l'importance d'un **diagnostic effectué sur des critères cliniques**. La position de l'IDSA est bien différente : un diagnostic clinique est inutile sans signes objectivables, dont la séropositivité.* On voit bien les différences entre les positions de l'IDSA aux USA, et les positions officielles en Grande Bretagne.

La coalition souligne l'importance de notre ignorance collective actuelle sur un certain nombre de sujets, qui réclament des recherches : *pourquoi certains patients ont-ils des niveaux importants, soutenus, d'IgM anti-Borrelia, alors qu'en général, les IgM ne sont présents qu'au début d'une infection, puis disparaissent ? (...) Quelle est l'importance, dans les formes persistantes de Lyme, des variants morphologiques de Borrelia, des biofilms, des formes dormantes/persistantes de la bactérie ? Quelles thérapies innovantes ces questions réclament-elles ?* Toutes ces questions sont totalement ignorées par le document de l'IDSA qui, à l'évidence, préfère des certitudes, même infondées, à la reconnaissance honnête d'une ignorance, même provisoire.

Quels sont les traitements antibiotiques à recommander ?

L'IDSA fait à ce sujet des recommandations fortes, alors que le texte de la coalition souligne le manque de solidité des données existantes sur cette question. La coalition analyse en détail les faiblesses et biais des études sur lesquelles l'IDSA appuie ses affirmations. Par exemple, certaines d'entre elles comparent l'efficacité de différents antibiotiques pour faire disparaître l'érythème migrant, sans rien dire des symptômes de la maladie (douleurs, fatigue), alors même que les patients sont intéressés avant tout par la disparition de ces symptômes, et pas de l'EM. Scientifiquement, cela n'a pas de sens de tirer des conclusions fortes sur l'efficacité de différents antibiotiques, sur le seul critère de la disparition de l'EM.

Combien de temps doit durer le traitement antibiotique

Là encore, les recommandations de l'IDSA sont fermes et strictes, et en contradiction avec celles de NICE et de l'ILADS. Les mêmes critiques faites ci-dessus pour le choix de l'antibiotique sont reprises : faiblesse des études, préférence pour la disparition de l'EM et non pas des symptômes, etc... *Une étude de Wormser en 2003 basée sur ces critères est jugée par NICE comme une preuve de niveau faible à très faible.*

Le texte de la coalition souligne que *les patients ayant fait un EM constituent un groupe en réalité très hétérogène, si on prend en compte la diversité et la sévérité de leurs symptômes, la durée de la maladie, l'espèce de Borrelia infectante, la présence de co-infections et leur statut sérologique. Les considérer comme un groupe homogène est en contradiction absolue avec les règles de base pour l'élaboration de recommandations aux médecins.*

Formes neurologiques de la maladie de Lyme

Bien que cet aspect de la maladie de Lyme ait été décrit depuis plus de 30 ans, il est pour l'essentiel tout simplement ignoré par le document de l'IDSA. *Les mécanismes physiopathologiques sous-jacents à cette pathologie sont encore inconnus, et beaucoup trop peu étudiés. Les explications plausibles [mais pas prouvées] incluent une infection à bas bruit du système nerveux central (SNC), une inflammation locale du SNC, ou bien l'entrée dans le cerveau de molécules de l'inflammation produites ailleurs dans l'organisme (...), une vascularisation insuffisante de certaines zones du cerveau. (...) Plusieurs études ont montré que l'encéphalopathie de Lyme répond positivement à des traitements antibiotiques répétés.*

La recommandation forte [faite par l'ILADS] de ne PAS envisager de maladie de Lyme pour des patients diagnostiqués comme souffrant a priori de sclérose latérale amyotrophique, de sclérose en plaques avec poussées, de maladie de Parkinson ou de démence, est basée sur des évidences scientifiques faibles et inappropriées. (...) Les pathologies en question sont neurodégénératives et sans possibilité de guérison. Un vrai résultat positif serait de nature à changer la vie des patients concernés, tandis qu'un soupçon infondé de Lyme n'aurait que des conséquences mineures.

Pour les choix des antibiotiques en cas d'affection neurologique, les recommandations de l'IDSA sont fortes, alors même que les données scientifiques sont faibles, comme l'ont souligné le rapport NICE et l'institut Cochrane [spécialisé dans les méta-analyses de la littérature scientifique].

Symptômes persistants après traitement antibiotique de la maladie de Lyme

Le document de l'IDSA fait abondamment référence au concept de *anchoring bias*, ou biais d'ancrage. Ce terme désigne une tendance à se fier de préférence à la première information que l'on a reçue. En l'occurrence, selon l'IDSA, beaucoup de patients Lyme croient avoir

cette maladie à partir du moment où quelqu'un leur aurait suggéré ce diagnostic, de façon infondée. Que le biais d'ancrage puisse être fréquemment observé, en général, c'est une réalité, mais absolument rien ne permet d'affirmer que la plupart des personnes qui souffrent de formes persistantes de la maladie de Lyme, même après un premier traitement sont des malades imaginaires. *Anchoring bias*, c'est une façon pseudo-savante de dire : la maladie de Lyme, c'est seulement dans la tête, allez voir un psy !

Par ailleurs, une étude scientifique a montré qu'après un premier traitement de la neuroborréliose, 28% des patients ont vu leurs symptômes persister. Autrement dit, il est établi que plus d'un quart des patients souffrant d'une neuroborréliose de Lyme ne sont pas guéris par le seul traitement jugé acceptable par l'IDSA. C'est bien dans la tête de ces patients que cela se passe, pas du tout au sens ironique que suggère l'IDSA, mais de façon objective, grave, douloureuse.

Les publications les plus citées à l'appui de la position de l'IDSA (fortement opposée à une prolongation ou à un retraitement des patients présentant des symptômes persistants) ont toutes des faiblesses importantes, selon NICE et l'ILADS. Le document de la coalition rappelle à plusieurs reprises que, scientifiquement, il est totalement incorrect d'appuyer des **recommandations fortes** sur des **publications faibles** (présentant des faiblesses avérées). Par exemple, dans l'essai clinique de Klempner (2001), le critère de sévérité des symptômes initiaux n'était pas inclus. Dans un groupe de patients de faible effectif et très hétérogène, il est très difficile de voir des effets significatifs d'un traitement. Quant à l'étude la plus citée (Berende 2016), elle était très mal construite (*poorly designed*) : certains patients avaient eu un traitement antibiotique avant l'étude, d'autres non; dans l'étude, certains patients, avant tout traitement, avaient une qualité de vie supérieure à la moyenne des individus non malades; tous les patients, pour commencer l'étude étaient traités à la ceftriaxone en intraveineuse, mais l'effet de ce premier traitement n'était pas évalué; seul était évalué l'effet d'un 2^e traitement d'un mois à la doxycycline. En outre [note du traducteur], on sait que la doxycycline est sans effet sur la forme dormante/persistante de *Borrelia*; enfin, à la fin du traitement (prolongé ou non), la qualité de vie moyenne des patients restait nettement inférieure à celle d'individus non touchés par Lyme. Ils étaient donc toujours malades, la forme persistante de la maladie de Lyme existe, les données de Berende le montrent.

Le texte de la coalition insiste sur le fait que des recommandations fortes de l'ILADS de ne pas faire de retraitement antibiotique est inacceptable, car *elles empêchent de faire systématiquement appel au jugement clinique. Or, la décision d'effectuer un nouveau traitement antibiotique devrait prendre en compte le type et la sévérité des symptômes, y compris les atteintes fonctionnelles et la qualité de vie; est-on au début de la maladie ou plus tard, s'aggrave-t-elle ? y a-t-il des co-infections ou d'autres manifestations pathologiques ? quelle a été la réponse au traitement précédent, et à l'arrêt de ce traitement ? comment améliorer la tolérance au traitement ?*

Après un premier traitement antibiotique, la sérologie perd largement de son intérêt. En effet, un traitement antibiotique peut faire s'effondrer les anticorps du patient, alors même que les symptômes persistent. Mais d'autres patients peuvent voir leurs anticorps rester à un niveau élevé.

Le texte de la coalition se conclut sur l'importance des recherches qui doivent être menées, *pour développer de nouvelles méthodes de diagnostic, pour identifier des sous-groupes de patients, ce qui permettrait de choisir des traitements spécifiques à certains symptômes. Enfin il importe de déterminer quels sont les traitements optimaux aux différentes phases de la maladie.*

Pour conclure ce résumé du contre-rapport de la coalition, la FFMVT en résume les points principaux.

Les principales faiblesses des recommandations de l'IDSA, soulignées par la coalition, sont les suivantes.

- Avoir été élaborées dans un groupe où plusieurs personnes avaient des conflits d'intérêt sérieux, et un intérêt à défendre le *statu quo*. Gary Wormser, homme clé de l'IDSA, n'aurait pas dû, éthiquement, faire partie de ce groupe.
- Avoir écarté du groupe les personnes les plus concernées : représentants des patients et des médecins qui, en pratique, les traitent.
- Ne pas avoir respecté l'ordre de priorité des critères donnés par les patients pour le choix des traitements, et avoir préféré des critères centrés sur les médecins/chercheurs. C'est vrai en particulier pour la qualité de la vie (critère premier pour les patients, secondaire pour l'IDSA) et l'évitement d'effets secondaires (critère très important pour l'IDSA, secondaire pour les patients).
- Pour les tests, le critère de sensibilité (évitement des faux négatifs) est principal pour les patients, pour NICE et l'ILADS. Seule l'IDSA privilégie la spécificité (évitement des faux positifs).
- Déclarer totalement inutile un examen clinique approfondi, sur la base de critères aussi arbitraires qu'infondés : habiter dans une zone non endémique pour la maladie de Lyme selon le CDC, être séronégatif, ne pas avoir fait d'érythème migrant.
- Donner des indications strictes, contraignantes, sur le choix des antibiotiques et la durée du traitement, sur la base de publications dont le niveau de preuve est faible à très faible.
- Ignorer le problème des formes neurologiques de la maladie de Lyme, alors même que c'est dans ce cas que la sérologie donne le plus de faux négatifs.
- La forte recommandation de ne pas envisager de maladie de Lyme, par exemple via un test d'épreuve antibiotique, pour des patients catalogués comme souffrant de maladies neurodégénératives incurables (sclérose latérale amyotrophique, sclérose en plaques avec poussées, maladie de Parkinson ou démence), au motif d'éviter des effets indésirables et de retarder le diagnostic définitif (d'une maladie incurable...). Pourtant, si, même dans de rares cas, la maladie présumée neurodégénérative était en réalité la conséquence d'une inflammation cérébrale provoquée par une bactérie, et que les patients se trouvaient fortement améliorés par un traitement antibiotique, c'est la vie de ces personnes qui s'en trouverait bouleversée. Mais l'IDSA s'y oppose fermement.

Le constat, accablant pour l'IDSA, parle de lui-même. Les lecteurs un peu informés auront pu s'apercevoir à quel point les positions de la SPILF, en France, sont systématiquement calquées sur celles de l'IDSA.