

# Critique et commentaires de la « Ad Hoc Patient and Physician Coalition » sur les directives proposées par l'IDSA concernant la maladie de Lyme, 8 août 2019

[ Traduction du document : The Ad Hoc Patient and Physician Coalition Comments of the IDSA Proposed Lyme Guidelines August 8, 2019 de LymeDisease.org<sup>1</sup> ]

La traduction a été réalisée par des bénévoles de l'association France Lyme<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup> [https://www.lymedisease.org › uploads › 2019/08](https://www.lymedisease.org/uploads/2019/08)

<sup>2</sup> <https://francelyme.fr>

## **Au sujet du « Ad Hoc Patient and Physician Coalition »**

Le groupement « Ad Hoc Patient and Physician Coalition » est constitué de patients et médecins inquiets des conséquences que pourraient avoir les directives proposées par l'Infectious Diseases Society of America (IDSA), l'American Academy of Neurology (AAN) et l'American College of Rheumatology (ACR). En effet, celles-ci pourraient réduire encore plus l'accès des patients aux traitements et leur nuire, laissant nombre d'entre eux non diagnostiqués et sous-traités. La coalition rassemble plus de 35 associations ou groupes de patients (incluant notamment LymeDisease.org, la National Lyme Disease Association ou encore la Bay Area Lyme Foundation) ainsi que l'International Lyme and Associated Diseases Society (ILADS), qui représente les médecins traitant la maladie de Lyme aux Etats-Unis.

Ces commentaires ont été rédigés par Lorraine Johnson (Juris Doctor & MBA, Présidente de lymedisease.org) et Docteur Elizabeth Maloney, qui représente l'ILADS. Ils ont été publiés le 8 août 2019, et pourront être révisés à l'avenir.

## Glossaire des acronymes utilisés :

- AAN : American Academy of Neurology
- ACR : Academy College of Rheumatology
- AG : Attorney General (Procureur Général)
- AIE : Autoimmune Encephalopathy
- CDC : Centers for Disease Control and Prevention
- COI : Conflict of Interest
- CPG : Clinical Practice Guidelines (Directives de pratique clinique)
- EL : Encephalopathie de Lyme
- EM : Erythma Migrans (Erythème Migrant)
- FAIR : Fund for Assuring an Independent Retirement
- FDA : Food and Drug Administration
- FSS : Functional Somatic Syndrome
- GDG : Guidelines Development Group (Groupe d'élaboration des directives)
- GRADE : Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation (système de cotation des directives médicales introduit en 2004)
- IDSA : Infectious Diseases Society of America
- ILADS : International Lyme and Associated Diseases Society
- IOM : Institute of Medicine
- ITT : Intention To Treat (Intention de traiter)
- LCR : Liquide Céphalo-Rachidien
- MCID : Minimal Clinically Important Difference
- NAM : National Academy of Medicine
- NGC : National Guidelines Clearinghouse (base de données de directives de pratique clinique)
- NICE : National Institute for Clinical Excellence
- NIH : National Institute for Health
- PCR : Polymerase Chain Reaction (type d'analyse par amplification génétique)
- PICO : Patient – Intervention – Comparison – Outcome  
*(méthode utilisée pour répondre à une question clinique ou de santé, dont l'acronyme vient de « Patient/Intervention/Comparison/Outcome », respectivement « Patient/Intervention, càd généralement le traitement/Comparaison, par exemple avec un placebo ou un autre traitement/Résultat, par exemple douleur, fatigue, nausée, infection, etc.)*
- PTLDS : Post Treatment Lyme Disease Syndrome
- RICO : Racketeer Influenced and Corrupt Act (loi contre le crime organisé aux USA)
- ROC : Receiver Operating Characteristic (expression analytique de la précision du diagnostic)
- SF-36 : Short Form 36 (enquête sur la santé des patients portant sur 36 éléments)
- SNC : Système Nerveux Central
- SOR : Stimulus-Organism Response
- STARI : Southern Tick-Associated Rash Illness (Eruption cutanée causée par la Tique Southern-Tick)

# Sommaire

Glossaire des acronymes utilisés : .....	3
<b>COMMENTAIRES GENERAUX .....</b>	<b>5</b>
MANQUE D'INTEGRITE ET DE TRANSPARENCE DU PROCESSUS .....	5
ACCEPTABILITE, EQUITE, ET PRINCIPES ETHIQUES- .....	8
AUTEURS.....	14
<b>METHODOLOGIE.....</b>	<b>14</b>
MANQUE DE TRANSPARENCE.....	15
DIRECTIVES CONCERNANT LA PRATIQUE CLINIQUE .....	15
<i>Partage de la prise de décision médicale .....</i>	<i>15</i>
COMPOSITION DE LA COMMISSION .....	15
DIVULGATION ET GESTION DES CONFLITS D'INTERETS POTENTIELS (COI).....	17
EXAMEN DES QUESTIONS CLINIQUES ET DES PREUVES .....	19
<i>PICO.....</i>	<i>19</i>
Résultat important pour les patients.....	19
Utilisation inappropriée des études européennes .....	22
Les limites de diagnostic basées sur la géographie ne sont plus appropriées compte tenu des résultats du Big Data.....	22
<i>Les directives d'évaluation GRADE proposées par l'IDSA sont en conflit avec celles de NICE et ILADS.....</i>	<i>24</i>
<i>Sous-groupes importants de patients et questions cliniques omises .....</i>	<i>25</i>
Maladie de Lyme sans érythème migrant précoce.....	25
Maladie de Lyme tardive avec symptômes non spécifiques .....	25
Encéphalopathie de Lyme .....	25
ÉLABORATION DE RECOMMANDATIONS CLINIQUES.....	26
PROCESSUS DE REVISION.....	29
<b>PRINCIPES GENERAUX .....</b>	<b>29</b>
TESTS DE DIAGNOSTIC DE LA MALADIE DE LYME .....	29
TRAITEMENT DE LA MALADIE DE LYME .....	34
<b>PREVENTION DES PIQURES DE TIQUES ET PROPHYLAXIE DANS LA MALADIE DE LYME .....</b>	<b>36</b>
QUI DEVRAIT RECEVOIR UN TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE PROPHYLACTIQUE POUR PREVENIR LA MALADIE DE LYME A LA SUITE D'UNE PRESENTATION DE PIQURE DE TIQUE ? .....	36
QUEL EST LE TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE DE PREFERENCE POUR LA CHIMIOPROPHYLAXIE DE LA MALADIE DE LYME SUITE A UNE PIQURE A HAUT RISQUE ?.....	39
<b>MALADIE DE LYME AVEC LOCALISATION PRECOCE (ERYTHEMES MIGRANTS).....</b>	<b>41</b>
QUEL EST LA STRATEGIE DE TESTS PRIVILEGIEE POUR LE DIAGNOSTIC D'UN ERYTHEME MIGRANT ? .....	42
QUELS SONT LES TRAITEMENTS ANTIBIOTIQUES PRIVILEGIES POUR SOIGNER UN ERYTHEME MIGRANT ?.....	44
PENDANT COMBIEN DE TEMPS UN PATIENT AVEC EM DEVRAIT ETRE SOIGNE ? .....	47
<b>MALADIE DE LYME NEUROLOGIQUE.....</b>	<b>51</b>
XI . POUR QUELLES CAS NEUROLOGIQUES LES PATIENTS DEVRAIENT-ILS ETRE TESTES POUR LA MALADIE DE LYME?.....	52
XIV . QUELS SONT LES TRAITEMENTS ANTIBIOTIQUES PREFERES POUR LE TRAITEMENT DES MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES AIGUËS DE LA MALADIE DE LYME SANS ATTEINTE PARENCHYMEUSE DU CERVEAU OU DE LA MOELLE EPINIÈRE? .....	53
<b>SYMPTOMES PROLONGES APRES LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE LYME .....</b>	<b>55</b>
XXVII. LES PATIENTS PRESENTANT DES SYMPTOMES PERSISTANTS APRES UN TRAITEMENT STANDARD DE LA MALADIE DE LYME DEVRAIENT-ILS RECEVOIR DES ANTIBIOTIQUES SUPPLEMENTAIRES? .....	57

## Commentaires généraux

### *Manque d'intégrité et de transparence du processus*

L'IDSA a publié ses nouvelles propositions de directives sur son site internet dans la soirée du 4 juillet 2019 et a laissé 45 jours pour les commenter.

Les directives représentent plus de 100 pages et les annexes plus de 200 pages. Pourtant, ceux qui voulaient les commenter n'avaient ni la possibilité de les télécharger ni de les imprimer. Ces contraintes complexifient grandement la relecture et l'apport de commentaires ; ce faisant, elles entravent la démarche de relecture et remettent en cause l'intégrité du processus.

Par ailleurs, alors que ce système de commentaires anonymes semble avoir été créé pour en garantir l'anonymat, il ne permet pas aux réponses de l'ILADS et des associations de malades d'avoir le poids et la visibilité qu'elles méritent. Celles-ci ne sont pas suffisamment représentées dans le panel, alors que ce sont ces patients et leurs médecins qui vont être directement affectés par ces nouvelles directives. Le panel excluait sciemment des patients représentant la communauté de malades et leurs médecins traitants.

En accord avec les directives de la NAM (Académie nationale de médecine), anciennement de l'IOM (Institut de médecine), ce panel devrait « prendre en considération tous les commentaires des relecteurs extérieurs et consigner à l'écrit le raisonnement suivi pour décider d'intégrer ou non les modifications proposées ». (IOM 2011)

Le panel devrait revoir les précédentes analyses GRADE développées par NICE, l'ILADS et Hayes et Mead (CDC) et reconsidérer les questions qu'il a posé (ou omis), les études sélectionnées, son analyse des résultats des études, et ses recommandations. (Hayes 2003, Cameron 2014, NICE 2018). Les directives proposées par l'IDSA sont très restrictives par rapport aux précédentes et à celles de NICE et de l'ILADS, qui ont également utilisé GRADE, que ce soit en termes de diagnostic, de durée des traitements, d'options pour retraiter, et de prise en compte des manifestations chroniques de la maladie de Lyme. De plus, les études et les résultats analysés ainsi que leur traduction en recommandations ne sont pas compatibles avec toutes les autres analyses GRADE conduites à date. Le panel devrait réconcilier l'analyse de ses résultats avec ceux de NICE ou de l'ILADS.

Les directives insistent sur leur côté « prouvé par la science » et ne reconnaissent pas que la recherche scientifique sur la maladie de Lyme est encore embryonnaire. Il n'existe par exemple que 4 études randomisées sur le traitement de la maladie de Lyme au stade chronique. (Klempner 2001, Krupp 2003, Fallon 2008). Les rares essais cliniques financés par la NIH sont basés sur de tout petits échantillons (de 37 à 129) et éliminaient 89 à 99% des personnes qui postulaient, aboutissant à des échantillons non représentatifs de la population globale des malades Lyme chroniques. Ces directives laissent croire que la recherche sur Lyme est riche, solide et qu'elle a fait le tour de la question. Elles ferment ainsi prématurément la porte à de nouveaux travaux de recherche. Il s'agit d'une violation éthique qui, en déformant l'état réel de la recherche scientifique sur la maladie de Lyme pourrait diminuer les futurs crédits accordés à la recherche. Cette attitude n'est ni professionnelle ni responsable, surtout face à une crise pandémique que la CDC estime déjà à plus de 300 000 cas par an. A l'inverse, la maladie de Lyme est déjà une maladie très désavantagée par la recherche, qui bénéficie de moins de recherche clinique que la lèpre, qui ne concerne pourtant que 200 personnes par an. (Goswami 2013).

De plus, les directives proposées présentent des omissions pourtant vitales pour évaluer la transparence et la qualité de celles-ci. Ces omissions ont déjà été signalées lors de commentaires précédents sur les directives, formulés par des associations de patients. Ceci signifie qu'il ne s'agit pas d'un oubli, mais plutôt d'une tentative intentionnelle de tromper les futurs lecteurs.

Par transparence pour les futurs lecteurs des directives, les éléments suivants devraient y apparaître :

- a) Le traitement de la maladie de Lyme est l'objet d'une controverse
- b) D'autres directives ont été formulées par un organisme médical distinct
- c) Les directives de l'IDSA ont fait l'objet de multiples actions antitrust
- d) La NAM avait pointé du doigt le manque d'intégrité et de transparence du processus ayant abouti aux directives précédemment publiées par l'IDSA et avait recommandé que ce dernier y remédie dans ses prochaines directives

Les directives doivent mentionner qu'il existe une divergence d'opinion parmi à la fois les communautés de médecins et de chercheurs concernant le diagnostic et le traitement de la maladie de Lyme pour que les lecteurs ne soient pas trompés, et qu'ils ne croient pas que les directives de l'IDSA font l'objet d'un consensus ou qu'il n'existe pas d'alternatives pour traiter la maladie de Lyme. Ces directives doivent également mentionner qu'il existe d'autres recommandations, formulées par un autre organisme, l'ILADS.

Jusqu'à il y a peu, quand leur budget a fait l'objet d'une coupe, la NGC (National Guidelines Clearinghouse) de l'Agence pour la recherche et la qualité dans la santé (Agency for Healthcare Research and Quality) déterminait le niveau de qualité des directives. Tandis que la NGC était opérationnelle, elle avait jugé que les directives 2014 de l'ILADS respectaient les standards de la NAM, incluant les exigences rigoureuses GRADE. (Cameron 2014, IOM 2011, Wormser 2006). A la même période, les directives de l'IDSA étaient jugées obsolètes et délistées par le NGC. Révéler cette information est très important, cela permet d'alerter patients et médecins sur l'existence d'autres alternatives de traitements et d'approches.

Les directives de l'ILADS sont centrées sur l'intérêt des patients, et leur équipe incluait un patient qui connaissait très bien le sujet et travaillait dans une association respectée qui représentait les patients depuis 25 ans. (Cameron 2014). Ces directives fournissent une analyse approfondie des besoins exprimés par les patients et de la manière de les prendre en compte, et sont soutenues par une organisation majeure, LymeDisease.org. Comparer et réconcilier les nouvelles directives de l'IDSA avec celles de l'ILADS est fondamental.

La loi Antimonopole se préoccupe des abus de pouvoir. Quand des organisations utilisent leur pouvoir pour imposer leurs directives face à celles de leurs concurrents sur le marché, il y a un problème de monopole. (Johnson 2010). Ceci se produit quand des organisations, comme l'IDSA, ont un pouvoir substantiel sur le marché : les patients ne peuvent être correctement soignés car leurs médecins ont peur d'être punis par la loi s'ils les traitent. Les précédentes directives de l'IDSA ont fait l'objet de deux actions Antimonopole ; ceci devrait être écrit noir sur blanc dans les nouvelles directives, afin que les lecteurs comprennent que ces directives sont controversées, ont été et continuent à être remises en cause devant les tribunaux, et sortent dans un contexte de guerre intestinale entre deux sociétés savantes.

La première action Antimonopole faisait suite à une enquête du Procureur Général du Connecticut, qui affirmait que les Directives pour Lyme de 2006 de l'IDSA perdaient beaucoup en crédibilité en autorisant les rédacteurs à détenir des intérêts financiers (dans des sociétés développant des vaccins, des tests de diagnostic de la maladie de Lyme, des brevets et contrats de prestations de conseil avec des sociétés d'assurances) et en excluant les avis médicaux divergents. (Johnson 2010, State of Connecticut Attorney General 2008). Cette action antimonopole impliquait les trois organisations à l'origine de ces nouvelles directives (IDSA, American Academy of Neurology (AAN) et American College of Rheumatology (ACR)). Des membres clés de ces trois organisations, qui siégeaient dans le panel à l'origine des Directives de l'IDSA de 2006 ainsi que deux organisations, l'AAN et l'IDSA, ont fait l'objet de l'enquête menée par le Procureur Général du Connecticut. La seconde action, toujours en cours dans le cadre du RICO Act (anti-corruption), qui vise à prouver que l'IDSA a conspiré avec les assureurs pour que les patients n'aient pas accès aux soins. (Torrey et al vs ISDA et al).

Le Procureur Général a finalement demandé à l'IDSA de revoir ses propres directives par un panel de son choix qui n'avait pas de conflits d'intérêts. Même si ce panel revu, qui était finalement toujours constitué de

membres de l'IDSA, a confirmé les directives publiées précédemment par leur société savante, il n'a pas répondu aux objections du Procureur Général (Johnson 2009).

Un an plus tard, la NAM a, chose très inhabituelle, réprimandé publiquement l'IDSA dans son rapport historique « Clinical Practice Guidelines We Can Trust » en 2011.

« La poursuite lancée en 2006 par le Procureur Général du Connecticut contre les directives pour Lyme de l'IDSA souligne le besoin de standardisation et de transparence dans tous les aspects de collecte de données, d'analyse, de rédaction de directives, afin que la Science reste au centre des formulations de directives. Les « GDGs » doivent être conscients du fait que des observateurs nombreux et variés vont surveiller de près la manière dont les directives ont été formulées, surtout lorsque celles-ci sont sujettes à controverse. » (IOM 2011)

Le fait que l'IDSA n'ait pas tenu compte des avertissements de la NAM en rédigeant ses nouvelles directives est vraiment regrettable, surtout pour ceux qui vont suivre ces directives en pensant qu'elles sont fiables et valides scientifiquement.

Les médecins, les patients et l'ensemble de la communauté médicale doivent comprendre le contexte très controversé dans lequel ces directives ont été développées. Plus spécifiquement, ils doivent savoir que d'autres directives, celles de l'ILADS, existent et que contrairement à celles de l'IDSA elles n'ont pas fait l'objet d'action Antimonopole. Enfin, ils doivent retenir que la recherche sur la maladie de Lyme n'en est qu'à ses débuts. Les directives de l'IDSA devraient mentionner ces trois points.

Il est critique que les lecteurs comprennent les différences importantes entre les directives proposées par l'IDSA et celles validées par GRADE de l'ILADS et de NICE.

Pour cela, il faudrait que l'IDSA explique pourquoi ses analyses et recommandations diffèrent des autres directives précitées. Puisque ce n'est pas le cas, ces directives ne respectent pas le standard 5 de la NAM, qui requièrent une description et une explication des divergences d'opinion éventuelles avec d'autres directives.

## References:

Cameron DJ, Johnson LB, Maloney EL. Evidence assessments and guideline recommendations in Lyme disease: the clinical management of known tick bites, erythema migrans rashes and persistent disease. *Expert Review Anti-Infective Therapy*. 2014 Sep;12(9):1103-35.

Fallon, B.A.; Keilp, J.G.; Corbera, K.M.; Petkova, E.; Britton, C.B.; Dwyer, E.; Slavov, I.; Cheng, J.; Dobkin, J.; Nelson, D.R.; et al. A randomized, placebo-controlled trial of repeated iv antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. *Neurology* 2008, 70, 992–1003.

Goswami ND, Pfeiffer CD, Horton JR, Chiswell K, Tasneem A, Tsalik EL. The state of infectious diseases clinical trials: a systematic review of ClinicalTrials.gov. *PLoS ONE*. 2013;8(10):e77086.

Institute of Medicine. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. Washington, DC: National Academies Press; 2011. Available from: [http://books.nap.edu/openbook.php?record\\_id=13058](http://books.nap.edu/openbook.php?record_id=13058).

Institute of Medicine. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust, Standard 5*. Washington, DC: National Academies Press; 2011. Available from <http://www.nationalacademies.org/hmd/Reports/2011/Clinical-Practice-Guidelines-We-Can-Trust/Standards.aspx>

Johnson L, Stricker RB. The Infectious Diseases Society of America Lyme guidelines: a cautionary tale about the development of clinical practice guidelines. *Philos Ethics Humanit Med*. 2010;5:9. Available from: <http://www.peh-med.com/content/pdf/1747-5341-5-9.pdf>.

Johnson L, Stricker RB. Attorney General forces Infectious Diseases Society of America to redo Lyme guidelines due to flawed development process. *J Med Ethics*. 2009 May;35(5):283-8.

Klempner, M.; Hu, L.; Evans, J.; Schmid, C.; Johnson, G.; Trevino, R.; Norton, D.; Levy, L.; Wall, D.; McCall, J.; et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N. Engl. J. Med*. 2001, 345, 85–92.

Krupp, L.B.; Hyman, L.G.; Grimson, R.; Coyle, P.K.; Melville, P.; Ahnn, S.; Dattwyler, R.; Chandler, B. Study and treatment of post Lyme disease (Stop-LD): A randomized double masked clinical trial. *Neurology* 2003, 60, 1923–1930.

NICE guideline [NG95], Lyme disease (Published date: April 2018). <https://www.nice.org.uk/guidance/ng95>

State of Connecticut Attorney General. Press Release: Attorney General's Investigation Reveals Flawed Lyme Disease Guidelines Process, IDSA Agrees to Reassess Guidelines, Install Independent Arbiter. May 1, 2008; Available from: <http://www.ct.gov/AG/cwp/view.asp?a=2795&q=414284>

Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klemperer MS, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2006 Nov 1;43(9):1089-134.

## *Acceptabilité, équité, et principes éthiques-*

Page/Ligne: N/A

Les ressources de développement des directives de pratique clinique de l'IDSA stipulent: «Pour garantir la production de directives fiables et fondées sur des données établies, l'IDSA exige que les concepteurs des directives adhèrent : a) au Manuel de l'IDSA pour le développement des directives (Draft 3/2018), b) aux standards de pratique de l'Institut de Médecine (IOM) et c) à l'approche GRADE » (IDSA, CPG Training and Resources). L'IDSA déclare en outre qu'elle «considère que l'application de son contenu est obligatoire à tous les niveaux du processus d'élaboration des lignes directrices. Ce manuel sert ainsi d'accord tacite entre l'IDSA SPGC et les panélistes. » (Manuel IDSA) Le manuel incorpore certains principes équitables généralement acceptés pour l'élaboration de lignes directrices, y compris l'équité (plus l'impact d'une intervention sur les inégalités en matière de santé est important, moins une recommandation forte est probable), l'acceptabilité (moins une intervention est acceptable pour parties prenantes, moins une recommandation forte est probable)

Lors de la traduction des preuves en recommandations, l'un des principaux problèmes soulevés par le manuel IDSA concerne l'acceptabilité de la recommandation par les parties prenantes. "Les principales parties prenantes sont-elles susceptibles de trouver l'option acceptable (compte tenu de l'importance relative qu'elles attachent aux conséquences souhaitables et indésirables de l'option; le timing des résultats, des inconvénients et des coûts; et leurs valeurs morales)?" (Manuel IDSA) Un certain nombre des recommandations dans les directives proposées seront considérées comme totalement inacceptables pour les parties prenantes les plus touchées par ces directives, les patients et les médecins qui les traitent. Les principales sont: a) la décision d'exclure du panel les patients représentatifs et leurs médecins traitants, b) le non-respect des résultats, valeurs et préférences importants pour le patient, c) le défaut de prévoir l'exercice du jugement clinique et la prise en compte des valeurs et les circonstances des patients ou les soins individualisés pour les patients, d) le défaut de diagnostic des patients qui ne vivent pas dans des zones endémiques, e) le défaut de diagnostic des patients présentant des symptômes non spécifiques, e) le défaut de donner une durée adéquate de traitement pour ceux diagnostiqués tôt pour assurer leur guérison, f) l'incapacité à offrir une possibilité de retraitement aux patients qui échouent à un traitement antibiotique initial, et g) l'incapacité à considérer les conséquences dévastatrices pour la vie des patients que ces directives entraîneront.

Les patients sont ceux concernés par ces directives. Nommer au comité des patients symboliques qui ne sont pas connus, nommés ou considérés comme des représentants de la communauté est inacceptable. Pourtant, ni les patients représentatifs ni leurs médecins n'étaient inclus dans le panel. En conséquence, toute participation des patients au panel est considérée comme symbolique par la communauté de la maladie de Lyme. Comme le reconnaît la NAM (National Academy of Medicine), c'est une règle fondamentale d'équité

que «les personnes affectées» doivent participer à l'élaboration des directives qui affectent leur santé. (IOM 2011) Ici, les patients représentatifs ont été intentionnellement exclus avec leurs médecins traitants.

Comme le souligne le NAM, les risques de préjudice dans les directives de traitement sont énormes car ils «fixent des normes de soins et des critères de couverture d'assurance [et] peuvent affecter des millions de patients». (IOM 2009) La conséquence de «se tromper», en particulier lorsque les options de traitement (et l'autonomie du patient) sont restreintes comme le font ces directives, peut avoir des effets dévastateurs sur la qualité de vie du patient. De plus, il n'y a pas de responsabilité institutionnelle pour les concepteurs de directives et aucune surveillance réglementaire du processus.

Les directives peuvent être proscriptives, prescriptives ou permissives. Les lignes directrices, comme celles proposées, qui restreignent indûment l'exercice du jugement clinique, la prestation de soins individualisés, et la capacité des patients à choisir parmi les options de traitement en fonction de leurs circonstances et de leurs valeurs, peuvent être considérées comme des mandats légaux par des commissions médicales, les normes de contrôle qualité, les pratiques d'hospitalisation et les tribunaux et peuvent fournir aux assureurs une couverture juridique pour refuser le remboursement du traitement et pour empêcher les médecins de participer aux réseaux d'assurance. (Johnson 2010) Cela est vrai malgré l'existence d'une clause de non-responsabilité passe-partout, comme celle proposée pour ces directives.

Les comités directeurs d'une société médicale dominante ont le pouvoir de fixer les règles de soins aux patients mais ne sont pas responsables devant ces patients en cas d'échec des soins. Il est trop facile de fermer les yeux sur les échecs de traitement et la souffrance du patient quand on ne voit ou ne traite jamais le patient. La société médicale n'est pas responsable des conséquences de l'échec et la négligence, et n'a aucune obligation envers l'individu. Pendant ce temps, le patient seul supporte les conséquences ultimes d'un diagnostic manqué, d'un échec du traitement ou de la privation de la seule option de traitement disponible. L'abandon de patients dont la qualité de vie est pire que celle de ceux souffrant d'insuffisance cardiaque congestive est inacceptable. Cette iniquité fondamentale - le fait que les patients qui souffrent d'une profonde altération de la qualité de vie se voient refuser toute option de traitement par une société médicale qui n'est pas responsable des conséquences de cette souffrance - sera aggravée par ces directives, qui limitent terriblement les soins encore plus que les directives précédentes. Ceci est inacceptable pour les patients et accentue les inégalités dans le traitement de la maladie de Lyme.

Cette situation a créé une crise dans l'accès des patients aux soins. Les obstacles aux soins peuvent être des facteurs structurels géographiques, financiers ou systémiques qui entraînent une incapacité à fournir les services nécessaires. Les facteurs clés comprennent la couverture d'assurance, les frais de santé, le temps de trajet et la distance pour obtenir des soins et la disponibilité des soins. Ici, les obstacles aux soins sont structurels et sont créés uniquement par les contraintes des directives de l'IDSA qui laissent le patient non diagnostiqué, sous-traité et font craindre à de nombreux médecins des poursuites en justice par le biais d'une action du conseil médical s'ils fournissent des services aux patients. Les directives de l'IDSA permettent aux assureurs de refuser la couverture des soins et d'exclure les médecins qui traitent de leurs réseaux.

La plupart des patients atteints d'une maladie persistante consultent de nombreux médecins avant le diagnostic, sont diagnostiqués tard au cours de leur maladie et parcourent des distances importantes pour recevoir des soins. (Johnson, 2011) La plupart des patients consultent plus de quatre médecins avant leur diagnostic, ce qui crée des retards qui peuvent profondément affecter leur qualité de vie. Pour obtenir des

soins, 49% doivent parcourir plus de 50 miles. (Johnson 2011) Le coût, les inconvénients et l'impact lié au travail de parcourir ces distances peuvent avoir pour conséquence que de nombreux patients renoncent aux soins. 84% des patients de Lyme n'ont pas été diagnostiqués dans les 4 premiers mois de la maladie. 36% des patients de Lyme n'ont pas pu recevoir de diagnostic avant au moins six ans de maladie. (Johnson 2011) Pour les patients de Lyme, il n'existe aucune alternative de traitement par antibiotiques. Les directives qui imposent des restrictions démesurées à la capacité du patient à obtenir un diagnostic et à être traité, et si le traitement échoue, à être traité à nouveau, refusent à ces patients la qualité de vie qui leur est due.

Ces directives proposées imposeront des mandats encore plus stricts aux patients touchés et à leurs médecins traitants (qui ont été exclus du processus). Les patients peuvent s'attendre à ce que leur diagnostic soit retardé ou refusé pour des raisons arbitraires (par exemple, absence d'érythème migrant, résidence en dehors d'une zone endémique, symptômes non spécifiques). Ils peuvent s'attendre à une augmentation des échecs de traitement en raison de la durée de traitement raccourcie. Enfin, ils peuvent s'attendre à ce que le traitement soit systématiquement interrompu s'ils souffrent de la maladie de Lyme persistante ou nécessitent simplement un reprise de traitement en cas d'échec.

Les enquêteurs des quatre essais de retraitement parrainés par les NIH (National Institutes of Health) ont démontré que la qualité de vie des patients était pire que celle des populations témoins et équivalente à celle des patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive; les niveaux de douleur étaient similaires à ceux des patients post-chirurgicaux et la fatigue était comparable à celle observée dans la sclérose en plaques. (Krupp, 2003; Klemperer 2001; Fallon 2008). Les directives proposées auront un grave impact sur la qualité de vie des patients et réduiront encore l'accès aux soins.

Les restrictions en matière de diagnostic et de traitement susciteront à juste titre l'indignation dans la communauté des patients. Il ne s'agit pas ici de simples suppositions, car deux actions antitrust ont été lancées pour protéger les personnes touchées: une par le procureur général du Connecticut et une devant un tribunal civil en tant qu'action RICO. En outre, le NAM a mis en avant les directives IDSA Lyme dans son rapport sur la création de directives fiables comme l'une des batailles de directives les plus virulentes. (IOM 2011) Pendant ce temps, les patients ne choisissent pas d'être traités conformément aux directives sur les maladies infectieuses. Presque tous les patients atteints de la maladie de Lyme persistante choisissent d'être traités selon le protocole ILADS GRADE.

Plus précisément, très peu de patients de Lyme (6%) choisissent des médecins spécialisés en maladies infectieuses pour traiter leur maladie. (Johnson 2018) LymeDisease.org a mené une enquête auprès des patients en 2011 auprès de plus de 5000 patients pour leur demander si les directives de traitement utilisées par les médecins affectaient leur choix de médecin. (LymeDisease.org 2011) La plupart des patients (75%) ont déclaré qu'ils «sélectionnent un médecin qui suit les directives de l'ILADS», tandis que moins de 2% ont dit qu'ils ont choisi un médecin qui suit les directives de l'IDSA. Ces patients choisissent les médecins en fonction des directives de soins qu'ils suivent.

La principale différence entre les deux directives est qu'en cas d'incertitude, les directives de l'ILADS englobent le jugement clinique, le traitement individualisé et le partage de la prise de décision médicale, alors que les directives de l'IDSA imposent des restrictions dans ces domaines. Ceci rend d'autant plus inéquitable le fait que les patients qui n'ont pas choisi d'être traités selon les directives de l'IDSA et qui n'ont pas été autorisés à participer au processus d'élaboration des directives, seront ceux qui seront les plus touchés par elles. Celles-ci limitent davantage leur accès aux soins et par ailleurs ne tiennent pas compte des problèmes de qualité de vie.

La conséquence la plus flagrante des directives de l'IDSA est d'imposer des restrictions excessives à l'exercice du jugement clinique et à la prise en compte des valeurs du patient ; ces restrictions s'appliquent en particulier au diagnostic et au traitement, qu'il s'agisse des échecs du traitement précoce ou de la maladie de Lyme chronique. En effet, d'une part elles imposent des recommandations fermes face à la faiblesse des données supposées probantes, d'autre part elles gonflent artificiellement la qualité des résultats en ne tenant pas compte de ceux qui sont importants pour le patient. Cela rend plus difficile pour le patient l'obtention d'un diagnostic pour une maladie qui a de graves répercussions sur sa qualité de vie. Cela limite également les options thérapeutiques pour ces patients. La décision de la commission d'évaluer les effets secondaires potentiels du traitement par rapport aux effets bénéfiques potentiels ne correspond pas aux valeurs des patients. Cela accroît le degré d'iniquité en matière de santé dans la maladie de Lyme, et pourrait être corrigé en modifiant les directives afin de fournir un jugement clinique qui reflète davantage les données individuelles pour le diagnostic et le traitement.

Le diagnostic précoce est essentiel. Le lourd fardeau de la maladie de Lyme chronique met en lumière la nécessité d'un traitement plus précoce pour éviter la progression de la maladie. Une étude portant sur plus de 3 000 patients atteints de la maladie de Lyme chronique a montré que le pourcentage de patients qui ont déclaré que leur état de santé était médiocre passe de 23 % pour les patients malades depuis moins de six mois à 56% lorsque la maladie dure depuis un an et 72% si elle dure depuis 5 à 10 ans (Johnson 2014). Parmi les patients malades depuis plus de six mois, peu ont bénéficié d'un diagnostic précoce ; pour la plupart (78%), le diagnostic a été tardif. Environ la moitié (50,5 %) de l'échantillon a déclaré avoir la maladie de Lyme depuis plus de 10 ans. Les directives proposées ne sont pas équitables parce qu'elles refusent aux malades l'accès aux soins, tant pour le diagnostic que pour le traitement. Il est reconnu par tous qu'un diagnostic et un traitement précoces sont essentiels pour que les patients atteints de la maladie de Lyme puissent retrouver la qualité de vie qui était la leur avant leur maladie. Pourtant, ces directives créent des obstacles au diagnostic qui pourraient avoir de profondes conséquences sur les patients et leur qualité de vie, parce qu'elles risquent de restreindre, voire d'annuler, toute efficacité thérapeutique.

Les patients présentant un érythème migrant qui vivent dans une zone endémique peuvent bénéficier d'un diagnostic, tandis que ceux qui ne vivent pas dans une zone endémique ne le peuvent pas. Pourtant, il est clair qu'il y a dans tous les États des tiques qui véhiculent les bactéries provoquant la maladie de Lyme ; on en trouve maintenant dans plus de la moitié des comtés des États-Unis (Asher 2016). La portée géographique de la maladie est en expansion constante et les états dits à "faible contamination" ont des taux de maladie de Lyme beaucoup plus élevés si l'on en croit des sources indépendantes (Sonenshine 2018). Certains États, comme la Californie, présentent des zones où la maladie de Lyme est très répandue, et des zones où elle ne l'est pas (Lane 1992). Deux études récentes, l'une de Quest Diagnostics et l'autre de la base de données FAIR concernant les demandes de remboursement de l'assurance maladie, démontrent que l'incidence de la maladie de Lyme dans les états dits "faiblement touchés" est beaucoup plus élevée que ne le suggèrent les statistiques de surveillance des CDC (Quête 2018, McGinty 2018, Gelburd 2017). Par exemple, en Californie, les cas de surveillance des CDC sont d'environ 90, mais les diagnostics de Quest à eux seuls font état de près de 500 cas positifs dans l'état chaque année (et ceci dans un seul laboratoire), et FAIR Health fait état de près de 47 000 sollicitations en Californie. Ces types de disparités sont également signalés dans d'autres États à faible contamination comme la Floride, le Texas et la Caroline du Nord. Un article du Wall Street Journal incluait la Caroline du Nord et la Californie parmi les cinq premiers états pour les demandes de remboursement pour cette maladie (McGinty 2017). En vertu des principes d'équité, ces patients ont le droit de bénéficier d'un diagnostic tout autant que ceux qui habitent dans les zones contaminées. Même lorsque la maladie de Lyme est moins fréquente dans un état, le comité ne devrait pas refuser à un patient le diagnostic nécessaire au rétablissement de sa santé. D'autres directives comme celles du NICE et de l'ILADS, n'imposent pas de restrictions géographiques. Pourtant, en vertu des directives proposées par l'IDSA, ces patients ne pourraient pas bénéficier d'un diagnostic. Cela augmentera les disparités et inégalités dans la maladie de Lyme.

Il est également bien connu que de nombreux patients n'ont pas d'érythème migrant. Les estimations sur le pourcentage de patients sans érythème migrant varient : au moins 20 % et peut-être jusqu'à 31 % selon les normes du CDC (CDC 2008). D'après les directives proposées, ces patients ne recevront pas non plus de diagnostic par quelque moyen que ce soit. Les patients qui ne présentent pas de manifestations spécifiques de la maladie de Lyme, ainsi que ceux qui sont atteints d'une encéphalopathie de Lyme existent clairement, et leur refuser la possibilité de bénéficier d'un diagnostic et d'un traitement n'est pas justifiable, pour des raisons d'équité. Ces patients peuvent être plus difficiles à diagnostiquer et peuvent nécessiter l'exercice du jugement clinique pour déterminer l'exposition, les symptômes, la durée, la détérioration de la qualité de vie, etc. Toutefois, le diagnostic de grippe estivale ou d'un ensemble de symptômes qui soulèvent une forte suspicion clinique de maladie de Lyme avec des symptômes non spécifiques devrait faire partie du diagnostic standard.

Les directives précédentes de l'IDSA traitaient des patients présentant des symptômes non spécifiques en utilisant des tests de laboratoire pour confirmer le diagnostic. Là, l'IDSA semble reconnaître les mauvaises performances des tests (sa commission antitrust s'est penchée sur la question de savoir si une sérologie positive devait être nécessaire pour un diagnostic). Cependant, il est fondamentalement inéquitable d'exclure tout simplement tous ces patients du diagnostic. Les directives du NICE le reconnaissent lorsqu'elles suggèrent que "des symptômes non spécifiques pourraient être l'indication d'une infection aiguë sans implication de systèmes organiques spécifiques. Le comité a reconnu que les personnes présentant un résultat positif au test de dépistage de la maladie de Lyme et des symptômes non spécifiques devraient être traitées de la même manière que les personnes présentant un érythème migrant (NICE 2018)." Le NICE convient que les tests jouent simplement un rôle de soutien dans le processus de diagnostic clinique. Ses directives stipulent : "Ne pas exclure l'éventualité d'un diagnostic si les tests sont négatifs alors qu'il existe une forte suspicion clinique de la maladie de Lyme... S'il existe une suspicion clinique de maladie de Lyme chez les personnes sans érythème migrant : prescrire un test immuno-enzymatique (ELISA) pour la maladie de Lyme et envisager de commencer le traitement antibiotique en attendant les résultats s'il y a de fortes suspicions cliniques."

De plus, malgré les échecs des traitements connus, qu'une étude de Wormser évaluait à 17 % et une étude d'Aucott - utilisant la qualité de vie et la résolution des symptômes comme critères d'évaluation - à 36 %, ces directives réduisent la durée du traitement de 10-21 jours à 10-14 jours, ce qui peut augmenter les échecs thérapeutiques (Wormser 2003, Aucott 2013). Elles privilégient l'évitement des effets secondaires indésirables des antibiotiques couramment utilisés, par rapport aux avantages potentiels que constituent les taux de guérison plus élevés. Ce n'est pas ce que les patients privilégieraient et ce n'est pas conforme aux exigences de GRADE. Le NICE s'est également penché sur cette question et a adopté 20 jours comme durée standard du traitement antibiotique en faisant observer que "en l'absence de données probantes de bonne qualité sur la durée du traitement, le comité a opté pour la prudence en raison des faibles taux de guérison dans certaines études et de l'absence d'effets indésirables additionnels avec un traitement plus long (20 jours contre 10)" (NICE 2018).

La limitation de la durée du traitement prévue dans les directives proposées est également inacceptable parce que les patients pour lesquels la première série de traitement échoue sont tout simplement abandonnés parce que les tests diagnostiques ne permettent pas de conclure à une infection active. Une approche équitable de ce problème consisterait à prescrire un nouveau traitement. Le NICE, par exemple, déclare que "si la maladie de Lyme est traitée tôt, la plupart des gens se rétablissent complètement, mais des études montrent que certaines personnes présentent des symptômes persistants après un traitement antibiotique. On ne sait pas si ces symptômes sont dus à une infection persistante, à des lésions tissulaires, à une réaction auto-immune ou à un autre processus. Il n'existe actuellement aucun test permettant de le déterminer. Il est important d'évaluer si la prise répétée ou prolongée d'antibiotiques pourrait aider ... Il faut envisager une deuxième cure d'antibiotiques pour les personnes qui présentent des symptômes persistants si le traitement a

échoué" (NICE 2018). Bien que le NICE recommande de ne pas administrer "couramment" plus de deux séries d'antibiotiques, il ne lie pas les mains du clinicien si un traitement supplémentaire s'avère nécessaire. Dans le cas de la maladie de Lyme, l'ampleur du risque d'interruption prématurée du traitement peut être grave, si cette interruption permet à une maladie systémique grave de progresser et de causer des lésions irréparables ou même la mort.

Les difficultés accrues que représentent ces directives pour l'accès des patients aux soins ne peuvent être justifiées sur le plan de l'équité. Il est révélateur que le NICE, qui fonctionne dans le contexte de l'assurance maladie en Angleterre, a des directives beaucoup plus sensibles aux intérêts des patients. Les directives du NICE offrent une plus grande souplesse dans le diagnostic, reconnaissent que le patient atteint de la maladie de Lyme peut présenter des symptômes non spécifiques, prévoient un traitement initial plus long pour réduire les échecs thérapeutiques, et envisagent un deuxième traitement. Les directives de l'IDSA marginalisent les patients dans le système de santé. Les réseaux d'assurance les utilisent pour exclure les cliniciens "non conformes", les Conseils Médicaux les utilisent pour justifier des actions contre les cliniciens qui prescrivent des traitements, et les compagnies d'assurance les utilisent pour refuser la couverture des soins médicaux aux patients. Bref, ces directives ont créé un problème extrême d'accès aux soins qui est devenu une question de droits civiques. Elles sont profondément inéquitables, faisant peser toutes les difficultés sur les patients, qui n'ont pas été autorisés à participer à leur élaboration, et qui supporteront les conséquences sur leur santé de ce qui équivaut à de la négligence médicale. Parce que ces directives formulent des recommandations fermes et non des suggestions, elles restreignent indûment le jugement clinique. Elles rendront l'accès aux soins plus compliqué car il sera plus difficile aux médecins qui ne se conformeront pas à ces directives de prescrire des traitements à leurs patients : ils seront menacés de perdre leur droit d'exercer.

Elles ne sont pas non plus conformes au manuel IDSA, qui stipule que "moins une option est acceptable pour les intervenants clés, moins il est probable qu'elle soit recommandée ou, si elle l'est, plus il est probable que la recommandation comprenne une stratégie de mise en œuvre pour répondre aux préoccupations concernant son acceptabilité" (Manuel de l'IDSA). Nous demandons à ce groupe d'experts de corriger dans les directives les iniquités décrites ci-dessus.

## References

- Asher, J. Lyme disease—carrying ticks are now in half of all U.S. counties. *Science* (Jan. 18, 2016) <https://www.sciencemag.org/news/2016/01/lyme-disease-carrying-ticks-are-now-half-all-us-counties>
- Aucott JN, Rebman AW, Crowder LA, Kortte KB. Post-treatment Lyme disease syndrome symptomatology and the impact on life functioning: is there something here? *Qual Life Res.* 2013 Feb;22(1):75-84.
- Centers for Disease Control and Prevention. 2008. Lyme disease—United States, 1992–2006. *MMWR, Morbidity and Mortality Weekly Report* 57:1-12 Available at <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5317a4.htm>.
- Fallon, B.A.; Keilp, J.G.; Corbera, K.M.; Petkova, E.; Britton, C.B.; Dwyer, E.; Slavov, I.; Cheng, J.; Dobkin, J.; Nelson, D.R.; et al. A randomized, placebo-controlled trial of repeated iv antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. *Neurology* 2008, 70, 992–1003.
- Gelburd R. A Window Into Lyme Disease Using Private Claims Data. *AJMC.* 2017. <https://www.ajmc.com/contributor/robin-gelburd-jd/2017/07/a-window-into-lyme-disease-using-private-claims-data>
- Institute of Medicine (Committee on Conflict of Interest in Medical Research Education and Practice). *Conflict of interest in medical research, education, and practice.* Lo B, Field M, editors. Washington, DC: National Academies Press.; 2009.
- IDSA, CPG Training and Resources. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/clinical-practice-guidelines-development-training-and-resources/>.
- IDSA Handbook for Clinical Practice Guidelines Development (v. 2.2018) <https://idsocietyorg.app.box.com/s/zumf91nftiv9xfzos5eot9sg2tgg2fr>
- Johnson L, Aylward A, Stricker RB. Healthcare access and burden of care for patients with Lyme disease: a large United States survey. *Health Policy.* 2011 Sep;102(1):64-71.

Johnson, Lorraine (2019): 2019 Chart Book -- MyLymeData Registry. (Phase 1 April 27, 2017. Sample 3,903). figshare. Preprint. <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.7849244>

Klempner, M.; Hu, L.; Evans, J.; Schmid, C.; Johnson, G.; Trevino, R.; Norton, D.; Levy, L.; Wall, D.; McCall, J.; et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N. Engl. J. Med.* 2001, 345, 85–92.

Krupp, L.B.; Hyman, L.G.; Grimson, R.; Coyle, P.K.; Melville, P.; Ahnn, S.; Dattwyler, R.; Chandler, B. Study and treatment of post Lyme disease (Stop-LD): A randomized double masked clinical trial. *Neurology* 2003, 60, 1923–1930.

Lane RS, Manweiler SA, Stubbs HA, Lennette ET, Madigan JE, Lavoie PE. Risk factors for Lyme disease in a small rural community in northern California. *Am J Epidemiol.* 1992 Dec 1;136(11):1358-68.

LymeDisease.org, IDSA Survey Outcomes Important to Lyme Disease Patients (2011) <https://www.lymedisease.org/mylymedata/lyme-disease-patients-real-lives-real-stories-study/>.

McGinty, J., Lyme Disease: An Even Bigger Threat Than You Think: A look at why cases of the tick-borne illness are undercounted. *Wall Street Journal* (June 22, 2018). <https://www.wsj.com/articles/lyme-disease-an-even-bigger-threat-than-you-think-1529672401>

NICE guideline [NG95], Lyme disease (Published date: April 2018). <https://www.nice.org.uk/guidance/ng95>

Quest <http://newsroom.questdiagnostics.com/2018-07-30-New-Quest-Diagnostics-Data-Shows-Lyme-Disease-Prevalence-Increasing-and-is-Now-Present-in-New-U-S-States>

Sonenshine, D. Range Expansion of Tick Disease Vectors in North America: Implications for Spread of Tick-Borne Disease. *Int J Environ Res Public Health.* 2018 Mar; 15(3): 478.

Wormser, G. P., Ramanathan, R., Nowakowski, J., McKenna, D., Holmgren, D., Visintainer, P., et al. (2003). Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of Internal Medicine*, 138(9), 697–704.

## Auteurs

Page 1, lignes 6-11

La note de bas de page pour Jane Rips est manquante.

## Méthodologie

Pages 4 à 9, lignes 87 à 222

La méthodologie utilisée pour traiter des questions cliniques et de l'examen des données significatives pose un certain nombre de problèmes cruciaux. Les résultats utilisés pour l'évaluation des données n'étaient pas des résultats importants pour le patient, comme l'exige GRADE. Des sous-groupes importants de populations concernées n'ont pas été identifiés ni évalués séparément. À moins que l'on y remédie, l'omission de ces sous-groupes et leur intégration dans les questions d'examen clinique entraîneront un grave problème d'accès aux soins, laissant de côté les patients non diagnostiqués ni traités. Les recommandations ne sont pas conformes à la norme 5 des directives standard pour Developing Trustworthy Clinical Practice de la NAM, qui exige une explication du rôle joué par les valeurs, les opinions, la théorie et l'expérience clinique dans l'élaboration de la recommandation. En particulier, le comité n'a pas réussi à faire la différence entre ses valeurs, ses opinions et ses théories, et celles des autres intervenants - y compris les valeurs des patients et les résultats importants pour eux, ainsi que le rôle du jugement clinique. La même norme 5 exige une description et une explication de toute divergence d'opinion concernant la recommandation, là encore il n'y a pas conformité avec cette norme, celle-ci imposerait l'obligation de concilier les évaluations et les recommandations de ses directives avec celles des deux autres évaluations de la maladie de Lyme de l'ILADS et du NICE.

## References:

Cameron DJ, Johnson LB, Maloney EL. Evidence assessments and guideline recommendations in Lyme disease: the clinical management of known tick bites, erythema migrans rashes and persistent disease. *Expert Review Anti-Infective Therapy.* 2014 Sep;12(9):1103-35.

## ***Manque de transparence***

Pages 6 à 7, lignes 137 à 156

Les directives proposées doivent faire l'objet d'une plus grande transparence quant à leur processus d'élaboration. En particulier, elles doivent fournir des informations détaillées sur leurs "critères prédéfinis d'inclusion et d'exclusion", avec une liste de toutes les études incluses et de toutes celles qui ont été exclues. L'expression "suffisamment examinées par les pairs" nécessite des explications supplémentaires - quels critères ont été utilisés pour déterminer si les études ont été "suffisamment examinées par les pairs". Ce critère semble simplement permettre l'exclusion d'études triées sur le volet. Des éclaircissements supplémentaires concernant le "réexamen .... nécessaire pour assurer une sélection finale appropriée des études" sont essentiels : quels critères ont été pris en compte lors de ce réexamen ? Quelles études ont été exclues ?

## ***Directives concernant la pratique clinique***

Page 4, lignes 89 à 94

## ***Partage de la prise de décision médicale***

Bien que ce paragraphe précise que les directives visent à "optimiser les soins apportés aux patients en aidant les praticiens et les patients à prendre des décisions communes pour une santé satisfaisante", les directives proposées ne prévoient pas en fait l'exercice du jugement clinique ou le partage de la prise de décisions médicales, et ceci dans plusieurs recommandations clés. Par exemple, le diagnostic ou le traitement d'un érythème migrant ou de symptômes persistants après le traitement de la maladie de Lyme ne font pas l'objet d'une prise de décision médicale partagée. Les directives ne tiennent pas compte non plus des compromis entre les avantages et les risques des différentes options de traitement, et n'offrent pas aux patients des options de traitement ou des soins individualisés dans le contexte d'une prise de décision médicale partagée. Les directives proposées mettent l'accent sur des "mesures objectives de la maladie" et ne tiennent pas compte des symptômes ni des conséquences de la maladie pour les patients. Elles ne permettent pas de prendre des décisions qui tiennent compte de la qualité de vie d'un patient donné, ou d'une déficience fonctionnelle.

## ***Composition de la commission***

Pages 4 et 5, lignes 96 à 115

Le NAM stipule que "pour être fiables, les directives devraient : a) être élaborées par un groupe d'experts bien informés et multidisciplinaire et par des représentants des principaux groupes concernés ; b) tenir compte des sous-groupes de patients importants et des préférences des patients, le cas échéant ; c) être fondées sur un processus explicite et transparent qui minimise les distorsions, les parti pris et les conflits d'intérêts" (IOM Report Brief 2011). Le NAM explique que la capacité du groupe d'élaboration des directives à effectuer des évaluations apparemment techniques "dépend de la composition du groupe (a-t-on réuni les bons participants?) et de la méthode de travail (permet-elle à tous les participants d'être impliqués d'une manière constructive ?)" (IOM 2011) . Comme le note le NAM, "l'objectif est de faire en sorte que ce groupe encourage

fondamentalement l'inclusion de toutes les opinions et accorde une audience adéquate à tous les arguments" (IOM 2011).

La norme 3.1 du NAM prévoit que le groupe d'élaboration des recommandations doit inclure les populations susceptibles d'être concernées. Cependant, cette commission a exclu les personnes les plus profondément affectées par ces directives : les patients et leurs médecins traitants.

Il est inacceptable que les intérêts des patients atteints de la maladie de Lyme chronique ne soient pas représentés de façon significative au sein de ce groupe, puisque ce sont eux qui subiront les conséquences d'un sous-diagnostic, d'un sous-traitement, et de l'absence de nouveaux traitements préconisée par ces directives. Le NAM stipule que les directives doivent être élaborées par un groupe d'experts bien informés et multidisciplinaire et par des représentants des principaux groupes concernés. Ce paragraphe des directives proposées stipule que la commission comprend trois représentants des patients et un représentant des services de santé. On ne connaît pas l'identité de ces trois patients, et Jane Rips, qui de son propre aveu ne sait rien de la maladie de Lyme, n'est pas considérée comme une représentante des patients. La seule information qui nous est donnée sur les trois patients est qu'ils ont été "traités pour la maladie de Lyme ou sont parents d'un enfant traité pour la maladie de Lyme". Ces patients ont probablement été traités précocement et ont recouvré la santé. Ils ne peuvent pas représenter des patients qui n'ont pas eu cette chance. De plus, il y a des organismes sans but lucratif bien établis à qui la collectivité fait confiance pour représenter ses intérêts et qui auraient dû faire partie de ce comité. Les patients qui ne sont pas connus et reconnus par la communauté affectée comme étant capables de représenter ses intérêts ne sont que des pions. Le recours à un représentant des consommateurs (vraisemblablement Jane Rips) est inapproprié dans le cas d'une maladie pour laquelle il existe une communauté de patients. Quel groupe de consommateurs est-elle censée représenter ? C'est un peu comme choisir une personne qui a déjà eu un rhume ou une grippe pour faire partie d'une commission sur le virus du SIDA.

Le NAM note que lorsqu'il s'agit de médecine fondée sur des témoignages, "l'expertise clinique et les préférences des patients demeurent essentielles à la prise de décision clinique" (IOM 2011). Pourtant, cette commission ne comprend pas de médecins qui traitent la maladie de Lyme chronique - une autre population qui sera profondément affectée par ces directives. Les praticiens qui ne se conforment pas aux directives sont la cible des Conseils Médicaux. Les compagnies d'assurance ne couvrent pas les traitements qu'ils prescrivent. Les membres de l'IDSA témoignent contre eux (Johnson 2009). Cela permet avant tout à l'IDSA d'élaborer des règles et des normes de soins et de les utiliser comme une arme contre leurs concurrents qui n'ont pas été autorisés à être présents.

Selon le NAM, le but d'inclure un large éventail d'opinions et de points de vue de personnes concernées est de faire en sorte que "les méthodes de travail du groupe encouragent fondamentalement l'inclusion de toutes les opinions et accordent une audience adéquate à tous les arguments". Pourtant, cette commission est constituée de deux groupes distincts : ceux qui ont des points de vue fortement polémiques et des préjugés contre le diagnostic et le traitement des patients atteints de la maladie de Lyme, et ceux qui semblent n'avoir aucune connaissance de la maladie de Lyme. Les patients et leurs médecins traitants ont été délibérément exclus du processus.

Le NAM met également en garde contre des dysfonctionnements possibles : "l'influence minoritaire (un seul membre ou une minorité de membres du groupe influence la majorité, souvent en tirant parti de petites divisions dans le groupe), la polarisation du groupe (la dynamique de groupe conduit à des décisions plus extrêmes que celles que les membres prendraient individuellement) et la "pensée collective" (le désir d'unanimité des membres fausse l'évaluation objective des témoignages)". Il met en garde contre le fait que les groupes multidisciplinaires sont particulièrement à risque parce que leurs membres ont un statut

professionnel différent, qu'ils ont des connaissances spécialisées différentes et qu'ils apprécient différemment les rôles et les modes de fonctionnement de leurs collègues (IOM 2011).

Les principaux membres de la commission (Lantos, Auwaerter, Halperin, Sood, Steere, Wormser, Strle, Aguero-Rosenfeld, Bockenstedt, Krause et Zemel) publient régulièrement les uns avec les autres et siègent ensemble dans des commissions d'attribution de subventions. Ils se soutiennent mutuellement dans leurs carrières, qui sont fondées sur l'idée que la maladie de Lyme est "difficile à attraper, facile à diagnostiquer et facile à guérir". De nombreux membres de ce groupe ont des intérêts dans des laboratoires fournissant des tests diagnostiques de la maladie de Lyme. Ces conflits d'intérêts sont à la fois commerciaux et intellectuels.

Le fait que peu de gens soient au courant des grands conflits d'intérêts commerciaux et intellectuels favorise le consensus avec les autres membres du groupe qui, pour la plupart, ne sont pas informés des questions graves en jeu : ils jouent à "suivre le leader", ce qui a permis aux directives d'être dominées par le type de "pensée de groupe" et d'influence minoritaire contre lequel le NAM met précisément en garde.

Le mépris total des intérêts des personnes concernées lors de l'élaboration de ces directives est inacceptable. Il est en contradiction avec la norme 3 du NAM, qui précise que le processus d'élaboration des directives doit inclure les "populations susceptibles d'être affectées par les directives" (IOM 2011). En outre, la constitution de la commission crée une distorsion du processus - qui est alors soumis à l'influence des minorités, un écueil que le NAM préconise d'éviter.

## References

Institute of Medicine. Clinical Practice Guidelines We Can Trust: Report Brief. Washington, DC: National Academies Press; 2011. Available from: <http://www.iom.edu/Reports/2011/Clinical-Practice-Guidelines-We-Can-Trust/Report-Brief.aspx>.

Institute of Medicine. Clinical Practice Guidelines We Can Trust Brief. Washington, DC: National Academies Press; 2011. Available from <http://www.nationalacademies.org/hmd/Reports/2011/Clinical-Practice-Guidelines-We-Can-Trust/Report-Brief.aspx>

Johnson L, Stricker RB. Attorney General forces Infectious Diseases Society of America to redo Lyme guidelines due to flawed development process. J Med Ethics. 2009; 35(5). Available from: <http://jme.bmj.com/content/35/5/283>.

## *Divulgence et gestion des conflits d'intérêts potentiels (COI)*

Pages 5 et 6, lignes 117 à 131

Le NAM souligne l'importance d'évaluer les conflits d'intérêts institutionnels. Il stipule qu'il faut "évaluer la probabilité d'influence induite et la gravité des préjudices potentiels..., l'étendue de la responsabilité institutionnelle ainsi que la mesure dans laquelle le pouvoir discrétionnaire est exercé" (IOM 2009). Quant aux directives concernant le traitement, elles laissent au seul jugement un pouvoir discrétionnaire considérable pour combler les lacunes des données. Le NAM souligne la nécessité de créer des groupes d'experts chargés d'élaborer des directives afin de se prémunir contre les conflits d'intérêts : "le comité est d'avis que le risque de conflits d'intérêts est grand lorsque le financement de l'élaboration des GPC, ou de l'organisme de soutien, provient d'intervenants, en particulier... des sociétés spécialisées, qui pourraient tirer profit - ou dont les membres pourraient tirer profit - des recommandations des directives" (IOM 2011). Le parrainage de ce processus d'élaboration des directives par trois organisations liées à l'action antitrust antérieure constitue un conflit d'intérêts classique, où les intérêts organisationnels peuvent l'emporter sur le mandat éthique de la médecine qui consiste à faire prévaloir les intérêts des patients.

La première action antitrust a été une enquête menée par le Procureur Général (AG) du Connecticut, qui a déclaré que le groupe d'experts de l'IDSA sur la maladie de Lyme de 2006 avait miné sa propre crédibilité en permettant aux personnes qui élaboraient ses directives de détenir des intérêts financiers (dans des

entreprises produisant des vaccins et des tests de diagnostic de la maladie de Lyme, dans des brevets, dans des rôles de conseils auprès des compagnies d'assurance), et en excluant les témoignages et les opinions médicales divergentes (State of Connecticut Attorney General 2008, Johnson 2010). Cette action antitrust visait les trois organisations commanditaires du processus actuel d'élaboration des directives concernant la maladie de Lyme [l'IDSA, l'American Academy of Neurology (AAN) et l'American College of Rheumatology (ACR)]. Les membres clés des trois organisations qui ont siégé au groupe d'experts sur les directives de 2006 de l'IDSA, ainsi que deux de ces trois organisations (l'AAN et l'IDSA), ont fait l'objet d'une enquête par le Procureur Général dans le cadre de l'élaboration des directives de 2006 de l'IDSA. La deuxième action est une action RICO en cours, qui maintient que l'IDSA a conspiré avec les assureurs pour refuser aux patients l'accès aux soins (Torrey et al contre IDSA et al).

Les développeurs de CPG (Clinical Practice Guidelines) deviennent des «promoteurs et défenseurs» des directives produites sous leurs auspices, en particulier lorsque leurs propres directives ont été légalement contestées et critiquées publiquement. (Sniderman 2009) La validation des recommandations antérieures permet à ces sociétés de soutenir leurs principaux leaders d'opinion, de maintenir leur sphère d'influence, de supprimer les points de vue opposés et de réduire le risque de litige potentiel sur la base des directives.

Dix des trente membres du panel ont fait l'objet d'une enquête pour violation du droit de la concurrence par le procureur général du Connecticut en rapport avec les directives IDSA 2006, et ont témoigné au nom de l'IDSA à l'audience ou ont siégé au panel d'audience de l'IDSA. Ces membres ont de forts conflits d'intérêts institutionnels et intellectuels et les directives semblent avoir été formulées pour protéger ces intérêts.

Six membres du panel signalent un COI (Conflict of Interest) financier lié aux tests de diagnostic de Lyme, ayant reçu des subventions ou un financement commercial pour les tests de Lyme. Quatre membres du panel ont un COI financier avec Immunetics, le développeur du test C6 Lyme. L'un des membres, le Dr Wormser, a un COI financier avec six sociétés de tests de diagnostic. Un certain nombre de questions posées par le panel concernent les intérêts des tests de diagnostic. Enfin, une question se pose concernant l'utilisation de tests «non validés».

Cela semble viser à supprimer le développement de tests innovants susceptibles de concurrencer les tests inférieurs dans lesquels les membres du panel ont des conflits d'intérêt. La participation de ces membres du panel garantira que le statu quo qui favorise les tests existants ne sera pas remis en cause par les nouveaux entrants qui poursuivent l'innovation sur le marché. Les victimes ultimes de ces conflits d'intérêt et de leur impact sur les tests sont les patients, dont les médecins sont invités à utiliser des tests de laboratoire qui ratent plus de 50% des cas de Lyme. (Stricker 2007)

Bien que ces conflits puissent avoir été divulgués, la norme NAM 2.4 prévoit que «dans la mesure du possible, les membres du CDG ne devraient pas avoir de COI». (OIM 2011) Le Dr Wormser, qui a les conflits d'intérêts les plus étendus de tous les membres du panel, qui était l'auteur principal des directives précédentes et qui a fait l'objet de nombreuses poursuites antitrust aurait dû être exclu de ce panel, tout comme les autres membres du panel qui ont été impliqués dans les actions antitrust. Les membres du panel qui ont de solides préjugés contre les patients (y compris ceux associés à l'enquête antitrust du Connecticut Attorney General) et ceux qui ont des conflits d'intérêts financiers (en particulier ceux liés aux tests de diagnostic) n'auraient pas dû être autorisés à faire partie du panel.

## References

Institute of Medicine (Committee on Conflict of Interest in Medical Research Education and Practice). Conflict of interest in medical research, education, and practice. Lo B, Field M, editors. Washington, DC: National Academies Press.; 2009.

Institute of Medicine. Clinical Practice Guidelines We Can Trust. Washington, DC: National Academies Press; 2011. Available from: [http://books.nap.edu/openbook.php?record\\_id=13058](http://books.nap.edu/openbook.php?record_id=13058).

Johnson L, Stricker RB. The Infectious Diseases Society of America Lyme guidelines: a cautionary tale about the development of clinical practice guidelines. *Philos Ethics Humanit Med*. 2010;5:9. Available from: <http://www.peh-med.com/content/pdf/1747-5341-5-9.pdf>.

State of Connecticut Attorney General. Press Release: Attorney General's Investigation Reveals Flawed Lyme Disease Guidelines Process, IDSA Agrees to Reassess Guidelines, Install Independent Arbiter. May 1, 2008; Available from: <http://www.ct.gov/AG/cwp/view.asp?a=2795&q=414284>

Sniderman AD, Furberg CD. Why guideline-making requires reform. *Jama*. 2009 Jan 28;301(4):429-31. Available from: <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/extract/301/4/429>.

Stricker RB, Johnson L. Lyme wars: let's tackle the testing. *BMJ*. 2007 Nov 17;335(7628):1008. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/content/extract/335/7628/1008>.

## **Examen des questions cliniques et des preuves**

Pg 6-8, lignes 133-179

### **PICO**

*(Note du traducteur : PICO est une méthode utilisée pour cadrer et pour répondre à une question clinique ou de santé, dont l'acronyme vient de « Patient/Intervention/Comparison/Outcome », respectivement « Patient/Intervention, càd généralement le traitement/Comparaison, par exemple avec un placebo ou un autre traitement/Résultat, par exemple douleur, fatigue, nausée, infection, etc.)*

Page 7-8, Lignes 170-179

### **Résultat important pour les patients**

GRADE exige la spécification de tous les résultats critiques et importants «que les preuves issues des études de recherche soient ou non disponibles». (Guyatt 2010) Pour les directives de traitement clinique, les résultats doivent être sélectionnés avant l'évaluation des preuves et doivent refléter le point de vue de «ceux qui sont touchés» - et devraient «généralement être celui du patient». (Guyatt 2010) Lorsqu'il n'existe pas de preuves d'un résultat important pour les patients, GRADE déclare que «même si les concepteurs de directives peuvent être tentés d'utiliser les substituts comme mesures des résultats. Ce n'est pas l'approche que recommande GRADE. Ils devraient plutôt spécifier les résultats importants et les substituts associés qu'ils doivent utiliser comme substituts». (Guyatt 2010) Lorsque les résultats importants pour les patients ne sont pas utilisés, les résultats doivent être rétrogradés pour refléter le caractère «indirect» de l'utilisation d'un résultat de substitution. Ces résultats sont ensuite décomposés en ceux qui sont d'une importance critique pour les patients et ceux qui sont importants mais pas d'une importance critique pour les patients. (Guyatt 2010)

Il y a un manque fondamental de transparence concernant le classement en importance des résultats utilisés par le panel. Par exemple, il n'y a pas de liste du classement de l'importance des résultats, comme l'exige GRADE, pour aucune des questions PICO évaluées. Cependant, il est clair que le panel n'a pas respecté les normes de GRADE dans la formulation des résultats importants pour ses patients, comme expliqué plus en détail ci-dessous.

La détermination des résultats d'une importance critique ou importante pour les patients atteints de la maladie de Lyme dans le cadre de GRADE a été définie dans deux évaluations GRADE indépendantes concernant la maladie de Lyme ainsi que dans des enquêtes auprès des patients. L'évaluation NICE GRADE

et l'évaluation ILADS GRADE ont indépendamment évalué les résultats importants pour les patients. Cela a également été confirmé par des groupes de défense des patients. En règle générale, les trois sources s'accordent sur le classement des résultats importants pour les patients. (NICE 2018, Cameron 2014, Johnson 2018, LymeDisease.org 2011) Par exemple, l'évaluation NICE GRADE pour la plupart des questions a identifié les résultats suivants comme étant d'une importance critique pour les patients:

1. Qualité de vie (toute mesure validée)
2. Guérison (résolution des symptômes)
3. Réduction des symptômes cliniques
4. Éviter la rechute des symptômes

Les événements indésirables ont été considérés comme un résultat moins important pour le patient (important, mais pas d'une importance critique). (Gestion NICE 2018 des symptômes non spécifiques). Cette distinction est importante car elle signifie que les avantages potentiels d'une intervention l'emportent généralement sur les événements indésirables potentiels. Les patients apprécient la possibilité de retrouver leur santé et sont prêts à risquer certains événements indésirables pour ce faire.

Pour les tests de diagnostic, NICE n'a identifié qu'un seul résultat critique pour le patient, la sensibilité. (NICE 2018) Les facteurs restants (par exemple, spécificité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative et caractéristique de fonctionnement du récepteur) ont été jugés importants, mais pas d'une importance critique. Cela est conforme aux résultats importants pour les patients reconnus dans la communauté ainsi qu'aux données d'enquête de LymeDisease.org auprès de plus de 5 000 patients. (LymeDisease.org 2011) Les patients accordent la plus grande valeur à l'obtention d'un diagnostic et d'un traitement précoces qui leur offrent la possibilité de restaurer leur santé. Ils veulent éviter les retards de diagnostic qui pourraient permettre à leur maladie de progresser et de devenir moins sensible au traitement.

Nous renvoyons les auteurs des directives proposées aux tableaux de données probantes utilisés dans l'analyse NICE, qui commencent par les résultats extrêmement importants pour les patients. (NICE 2018) Bien que les directives NICE puissent être inappropriées pour certains aspects de l'analyse GRADE aux États-Unis (par exemple, les différences culturelles, la médecine socialisée, etc.), leur approche générale en termes de questions posées, la détermination des résultats importants pour le patient, leur évaluation de la qualité des preuves pour les études américaines et l'analyse des compromis entre les avantages et les inconvénients du traitement (événements indésirables) sont conformes à GRADE et sont informatives.

Nous notons également que le panel de directives ILADS, qui comprenait une représentation significative des patients d'une grande organisation de la maladie de Lyme, a clairement exposé les résultats et les valeurs des patients jugés importants. (Cameron 2014) De manière significative, ces résultats sont généralement les mêmes que ceux identifiés par l'évaluation NICE GRADE, qui a été publiée par la suite. En revanche, les directives proposées par l'IDSA n'incluaient aucun représentant de la communauté dans son panel et n'utilisaient pas les résultats importants pour les patients dans son évaluation.

Les résultats sélectionnés dans le projet de directives pour toutes les questions cliniques, à l'exception des symptômes prolongés de la maladie de Lyme, sont les résultats utilisés par les chercheurs d'origine qui ne sont pas des résultats importants pour le patient, tels que la prévention ou la résolution des éruptions

cutanées d'érythèmes migrants (EM), des mesures objectives de la maladie, etc. Alors que ces mesures peuvent simplifier la recherche, elles ne sont pas les résultats importants pour le patient requis par GRADE. Par exemple, la résolution d'une éruption EM en soi ne serait pas considérée comme un résultat important pour le patient s'il était par ailleurs symptomatique ou avait une qualité de vie altérée. Un autre exemple est l'importance donnée aux «signes objectifs de la maladie», qui est un résultat surtout intéressant pour les chercheurs. Comme indiqué ci-dessus, les résultats importants pour les patients mettent l'accent sur la qualité de vie et la résolution des symptômes, plutôt que sur les signes objectifs de la maladie.

GRADE prévoit en outre que «les résultats sélectionnés par le panel sur les directives devraient être inclus dans un profil de preuves, que des informations les concernant soient disponibles ou non, c'est-à-dire qu'une ligne vide dans un profil de preuves permet d'identifier les lacunes de la recherche». (Manuel GRADE) Par exemple, les études sur les éruptions cutanées EM ne considèrent généralement pas les résultats importants pour les patients tels que la qualité de vie ou la résolution d'autres symptômes. Cela représente une lacune de recherche que les directives devraient ensuite identifier.

La méthode spécifiée aux lignes 170-179 pour le classement des résultats n'est pas appropriée sous GRADE. À partir de la ligne 170, le processus est décrit comme suit : «Le classement des résultats par importance pour la prise de décision a été déterminé par consensus pour chaque question PICO. Dans les situations où une question PICO comparait l'utilisation d'un régime antibiotique à aucun antibiotique (soit comme traitement ou prophylaxie), si les effets bénéfiques du régime antibiotique étaient incertains, les résultats indésirables seraient généralement classés plus élevés en importance que si les avantages étaient certains (c.-à-d. classés comme critiques pour la prise de décisions plutôt qu'importants). De plus, dans les situations où une question PICO comparait l'utilisation d'un régime antibiotique spécifique à un autre régime antibiotique (concernant des molécules spécifiques, des classes d'antibiotiques, la voie d'administration ou la durée du traitement) et les effets bénéfiques des deux régimes étaient similaires, alors les résultats indésirables pourraient être classés comme critiques pour la prise de décision, mais plusieurs autres considérations auraient également pu être prises en compte, telles que les questions d'intendance, les coûts, etc. »

La méthode spécifiée n'entraîne pas les «résultats importants pour le patient» requis dans GRADE. De plus, le reclassement qui priorise les «résultats indésirables» à un niveau «critique pour la prise de décision» sape le concept de «résultats importants pour le patient». Les résultats importants pour le patient doivent être déterminés avant l'évaluation des preuves et ne sont pas sujets à ajustement une fois l'évaluation terminée.

Enfin, les «résultats importants pour le patient» ne doivent pas être déterminés par un consensus du panel, mais plutôt basés sur des preuves des résultats que les patients affectés considèrent comme importants. Il y a une abondance de preuves sur les résultats que les patients considèrent comme importants dans deux autres évaluations GRADE qui sont confirmées par des enquêtes sur les organisations de patients. Le panel a été informé que les résultats importants pour les patients étaient reflétés dans les directives ILADS, ainsi que dans les résultats de l'enquête auprès des patients en réponse à sa demande de commentaires sur le plan de développement de ces directives.

Recommandation: Les directives IDSA proposées devraient identifier les éléments suivants comme des résultats critiques pour les patients: qualité de vie, guérison (résolution des symptômes), réduction des symptômes cliniques et évitement de la rechute des symptômes. Notez que les événements indésirables ne doivent pas être considérés comme d'une importance critique. Les analyses NICE et ILADS classent les événements indésirables moins importants pour le patient que les avantages potentiels du traitement (tels

que l'amélioration de la qualité de vie, etc.). Cela correspond également aux résultats de l'enquête auprès des patients. Cela signifie que ces avantages potentiels auront plus de poids dans l'analyse des compromis par rapport aux événements indésirables. Pour les résultats diagnostiques, la sensibilité est le seul résultat critique, d'autres mesures statistiques de tests diagnostiques se classent en dessous de cette importance.

Le comité des directives doit réanalyser ses preuves en utilisant les résultats importants pour les patients, comme indiqué ci-dessus. Cela nécessitera que la qualité des preuves pour les évaluations qui sont basées sur des substituts soit réduite pour le caractère indirect dans GRADE. Le processus décrit aux lignes 170-179 n'est pas autorisé sous GRADE. En conséquence, cette section des directives devrait être supprimée et le comité des directives devrait utiliser les résultats importants pour les patients précédemment identifiés par ILADS et NICE, et confirmés par une enquête auprès des patients sur ce sujet pour effectuer son évaluation des preuves. Il devrait ensuite réviser son analyse et ses recommandations pour refléter les résultats importants pour le patient. Tout écart entre les résultats importants identifiés pour le patient et les résultats de substitution utilisés dans les essais de recherche évalués doit être identifié comme un écart de recherche.

### References:

Cameron DJ, Johnson LB, Maloney EL. Evidence assessments and guideline recommendations in Lyme disease: the clinical management of known tick bites, erythema migrans rashes and persistent disease. *Expert Review Anti-Infective Therapy*. 2014 Sep;12(9):1103-35.

GRADE Handbook, <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html>

Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2010 Dec 30.

Johnson L, Shapiro M, Mankoff J. Removing the Mask of Average Treatment Effects in Chronic Lyme Disease Research Using Big Data and Subgroup Analysis. *Healthcare*. 2018;6(4):124.

LymeDisease.org, IDSA Survey Outcomes Important to Lyme Disease Patients (2011)

<https://www.lymedisease.org/mylymedata/lyme-disease-patients-real-lives-real-stories-study/> NICE guideline [NG95], Lyme disease (Published date: April 2018). <https://www.nice.org.uk/guidance/ng95>

### *Utilisation inappropriée des études européennes*

Les études de traitement européennes sur d'autres espèces de *Borrelia*, telles que *B. garinii* et *B. afzelii*, sont connues pour avoir des manifestations de maladie différentes des espèces de *B. burgdorferi* des États-Unis et peuvent répondre différemment aux approches de traitement utilisées. Par conséquent, ces essais de traitement ne s'appliquent pas à la population d'Amérique du Nord. Il n'y a aucune preuve que les résultats d'études européennes sur des souches européennes puissent être utilisés comme substituts pour une analyse US GRADE. Par conséquent, ces études devraient être exclues.

### *Les limites de diagnostic basées sur la géographie ne sont plus appropriées compte tenu des résultats du Big Data*

L'utilisation de critères de surveillance géographique des CDC liés à l'endémicité est inappropriée pour le diagnostic clinique car ils excluent une grande partie de la population clinique des patients atteints de la maladie de Lyme. La maladie s'est propagée géographiquement et est répandue maintenant dans la moitié des comtés américains. (Asher 2016) En outre, deux études statistiques Big Data, l'une réalisée par les laboratoires Quest (l'un des cinq principaux laboratoires de diagnostic de la maladie de Lyme) et l'autre par la base de données de FAIR Health Insurance (qui comprend plus de 23 milliards de demandes de soins de santé), indiquent que les cas de surveillance des CDC ne reflètent pas avec précision la répartition géographique de la maladie. (Quête 2018, Gelburd 2018)

Une étude récente du laboratoire Quest rapporte une sérologie positive de la maladie de Lyme dans tous les États du pays. Quest a signalé un grand nombre de tests de laboratoire positifs dans 28 États, dont 20 que le CDC classe dans les États à faible incidence. Sur la base de rapports de cas de surveillance: "Sur la base de plus de six millions de résultats de tests de laboratoire anonymisés effectués au cours des sept dernières années, l'étude Quest Diagnostics a également révélé qu'en dehors du nord-est des États-Unis, qui est historiquement associé à la maladie de Lyme, les plus fortes augmentations absolues de résultats de test positifs sont en Californie et en Floride. La Californie a compté 483 patients infectés en 2017, une augmentation de 194,5% par rapport aux niveaux de 2015. La Floride a compté 501 patients infectés en 2017, une augmentation de 77% par rapport aux niveaux de 2015. » (Quest 2018)

Le Wall Street Journal (WSJ) a récemment rendu compte d'une étude réalisée par le FAIR Health à l'aide de sa base de données sur les réclamations, qui a révélé que certains États considérés par le CDC comme étant à faible incidence signalaient des taux de réclamations d'assurance bien plus élevés que ne le suggèrent les données de surveillance. Notant, par exemple, que « la Caroline du Nord a signalé 32 cas de Lyme au CDC en 2016, mais la même année, 88 539 demandes de soins de santé pour un diagnostic de Lyme. La Californie a signalé 90 cas au CDC mais a enregistré 46 820 demandes. Le Texas a signalé 31 cas au CDC mais a enregistré 31 129 demandes. Tous les trois sont considérés comme des États à faible incidence. » (McGinty 2018). Un graphique accompagnant l'article montre que la Californie et la Caroline du Nord figurent parmi les États ayant le plus grand nombre de réclamations d'assurance. Ces États ne font même pas partie des dix premiers États identifiés par le CDC.

En outre, une étude de recherche d'une subdivision rurale dans le nord de la Californie a révélé que 24% des résidents avaient des tests de Lyme positifs et 37% avaient une maladie de Lyme définie ou probable. (Lane 1992) Les enquêtes sur les tiques dans la région ont révélé que le taux d'infection par les tiques nymphales était en moyenne de 13% (et jusqu'à 41% par endroits), comparable ou supérieur aux zones hyperendémiques du nord-est des États-Unis (Talleklint-Eisen 1999). C'est significatif car bien que l'introduction des directives (page 2, lignes 60-61) identifie « trois régions en expansion: les États du nord-est, de la Virginie à l'est du Canada; le haut Midwest, en particulier le Wisconsin et le Minnesota; et dans le nord de la Californie », d'autres parties du rapport ne mentionnent que le nord-est. La plupart des États n'ont pas la chance ou le financement d'avoir un épidémiologiste talentueux comme le Dr Robert Lane pour mener des études sur les tiques dans la région, sans parler du rôle des oiseaux et du changement climatique dans la propagation rapide des tiques vers de nouvelles régions. (Sonenshine 2018)

Le fait que ces points de données indépendants soient si incompatibles nous indique qu'il est temps d'abandonner les aspects « diagnostic par géographie » des directives proposées (par exemple éruption cutanée EM, STARI -Southern Tick-Associated Rash Illness-, prophylaxie). Il convient de noter qu'aucun autre pays n'impose de restriction géographique à la maladie de Lyme. Par exemple, les directives NICE n'incluent pas de restrictions de diagnostic géographique. L'utilisation inappropriée de données d'endémicité géographique inexactes basées sur la surveillance des CDC pour le diagnostic laissera de nombreux patients atteints de la maladie de Lyme non diagnostiqués et non traités. La plus grande opportunité dans la maladie de Lyme est d'obtenir un diagnostic et un traitement plus tôt pour ceux qui contractent la maladie afin de prévenir le développement d'une maladie de Lyme persistante.

## References:

- Asher, J. Lyme disease—carrying ticks are now in half of all U.S. counties. *Science* (Jan. 18, 2016) <https://www.sciencemag.org/news/2016/01/lyme-disease-carrying-ticks-are-now-half-all-us-counties>
- Centers for Disease Control, Map of Lyme disease incidence categories—United States, 2017. <https://www.cdc.gov/lyme/datasurveillance/maps-recent.html>
- Centers for Disease Control, Guidance for Clinicians: Recommendations for Clinicians after a Tick Bite, brochure (May 1, 2019) <https://www.cdc.gov/lyme/resources/FS-Guidance-for-Clinicians-Patients-after-TickBite-508.pdf>
- Gelburd R. A Window Into Lyme Disease Using Private Claims Data. *AJMC*. 2017. <https://www.ajmc.com/contributor/robin-gelburd-jd/2017/07/a-window-into-lyme-disease-using-private-claims-data>
- Lane RS, Mannweiler SA, Stubbs HA, Lenette ET, Madigan JE, Lavoie PE, 1992. Risk factors for Lyme disease in a small rural community in northern California. *Am J Epidemiol* 136:1358-1368.
- McGinty, J., Lyme Disease: An Even Bigger Threat Than You Think: A look at why cases of the tick-borne illness are undercounted. *Wall Street Journal* (June 22, 2018). <https://www.wsj.com/articles/lyme-disease-an-even-bigger-threat-than-you-think-1529672401>
- Quest <http://newsroom.questdiagnostics.com/2018-07-30-New-Quest-Diagnostics-Data-Shows-Lyme-Disease-Prevalence-Increasing-and-is-Now-Present-in-New-U-S-States>
- Sonenshine, D. Range Expansion of Tick Disease Vectors in North America: Implications for Spread of Tick-Borne Disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Mar; 15(3): 478.
- Talleklint-Eisen L, Lane RS. Variation in the Density of Questing *Ixodes pacificus* (Acari: Ixodidae) Nymphs Infected with *Borrelia burgdorferi* at Different Spatial Scales in California. *J Parasitol*, 85(7), 1999.

## Les directives d'évaluation GRADE proposées par l'IDSA sont en conflit avec celles de NICE et ILADS

Les résumés des preuves sous GRADE devraient être très similaires car ils fournissent un schéma uniforme pour l'évaluation des preuves. (Andrews 2013) Par conséquent, le fait que les évaluations des données probantes en vertu des lignes directrices proposées soient discordantes avec celles des évaluations NICE et ILADS GRADE indique que l'évaluation IDSA a raté la cible. (NICE 2018, Cameron 2014) En particulier, les évaluations des preuves IDSA classent à tort les preuves comme étant de meilleure qualité que les autres évaluations des preuves. Notez que les évaluations des directives NICE et ILADS sont alignées. Une partie de ce problème est que les directives proposées par l'IDSA ne dégradent pas les preuves pour refléter le caractère indirect résultant des résultats de substitution pour les résultats importants pour les patients et pour les études de traitement européennes sur différentes bactéries.

## References:

- Andrews JC, Schunemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol*. 2013 Jul;66(7):726-35.
- Cameron DJ, Johnson LB, Maloney EL. Evidence assessments and guideline recommendations in Lyme disease: the clinical management of known tick bites, erythema migrans rashes and persistent disease. *Expert Review Anti-Infective Therapy*. 2014 Sep;12(9):1103-35.
- NICE guideline [NG95], Lyme disease (Published date: April 2018). <https://www.nice.org.uk/guidance/ng95>

## Sous-groupes importants de patients et questions cliniques omises

Les questions posées ne tiennent pas compte de sous-groupes importants de patients atteints de la maladie de Lyme.

### *Maladie de Lyme sans érythème migrant précoce*

De manière significative, les directives proposées ne traitent pas de la façon de diagnostiquer ou de traiter la maladie de Lyme précoce lorsque le patient ne présente pas d'érythème migrant (EM). Le CDC estime qu'environ 30% des premiers patients atteints de Lyme n'ont pas d'érythème migrant. (Schwartz 2017) Il est clair que les critères diagnostiques pour les personnes atteintes de la maladie de Lyme précoce qui n'ont pas d'éruption EM doivent être inclus afin que ces patients puissent être correctement diagnostiqués et traités.

NICE a résolu ce problème en incluant une question spécifique concernant les manifestations précoces et tardives non éruptives de la maladie de Lyme. (NICE 2018) Les lignes directrices proposées devraient inclure une question sur ce sujet.

Recommandation: inclure comme nouvelles questions :

"Quelle est la meilleure méthode pour diagnostiquer les personnes qui présentent des symptômes non spécifiques pouvant être liés à la maladie de Lyme?"

"Quel est le traitement le plus efficace sur le plan clinique pour les personnes qui présentent des symptômes non spécifiques pouvant être liés à la maladie de Lyme?"

### *Maladie de Lyme tardive avec symptômes non spécifiques*

Les lignes directrices proposées ne traitent pas de la façon de diagnostiquer ou de traiter les manifestations tardives (signes ou symptômes) de la maladie de Lyme lorsque le patient n'est pas diagnostiqué et traité en temps opportun. La méthode de diagnostic optimale et les traitements avec des antibiotiques ou une combinaison d'antibiotiques ainsi que la durée du traitement sont inconnus. À notre connaissance, aucune étude de traitement n'a été menée dans cette population.

Recommandation: inclure comme nouvelle question :

"Quel est le traitement le plus efficace sur le plan clinique pour les personnes qui présentent des symptômes non spécifiques pouvant être liés à la maladie de Lyme qui sont diagnostiqués tard dans la maladie?"

### *Encéphalopathie de Lyme*

Les directives proposées ne traitent pas de la façon de diagnostiquer ou de traiter l'encéphalopathie de Lyme, qui peut inclure celles qui présentent des symptômes non spécifiques, notamment une fonction cognitive perturbée (par exemple, perte de mémoire), des étourdissements, des céphalées de fatigue, des douleurs au cou ou de la raideur, des paresthésies et de la photophobie.

Recommandation: inclure comme nouvelle question les éléments suivants:

"Quel est le traitement le plus efficace sur le plan clinique pour les personnes atteintes d'encéphalopathie de Lyme?"

## References:

NICE guideline [NG95], Lyme disease (Published date: April 2018). <https://www.nice.org.uk/guidance/ng95>

Schwartz AM, Hinckley AF, Mead PS, Hook SA, Kugeler KJ. Surveillance for Lyme Disease - United States, 2008-2015. *MMWR Surveill Summ.* 2017, 66(22),1 –12, doi: 10.15585/mmwr.ss6622a1.

## *Élaboration de recommandations cliniques*

Pages 8-9, lignes 181-203

La plupart des décisions médicales impliquent des compromis entre les avantages potentiels du traitement et les inconvénients associés. (Andrews GRADE 14: 2013) Dans GRADE, ces compromis se situent entre les résultats importants pour le patient et les résultats indésirables. La prise en compte des compromis implique un certain nombre de facteurs a) la qualité des preuves, b) l'équilibre entre les effets souhaitables et indésirables, et c) les valeurs et les préférences des patients. (Guyatt 2008) Si la qualité des preuves est faible, aucune recommandation ferme ne devrait être faite. (Guyatt 2008) Lorsque les avantages et les inconvénients sont étroitement équilibrés, une recommandation faible devient appropriée. En outre, GRADE prévoit que «dans les situations où il existe une grande variabilité des valeurs et des préférences, il est moins probable qu'une seule recommandation s'applique uniformément à tous les patients. Si tel est le cas, une recommandation faible est probablement justifiée. » (Manuel GRADE) Le but de chacun de ces facteurs dans GRADE est de laisser la place au jugement clinique et aux soins individualisés quand cela est approprié.

Les directives proposées ne respectent pas ces principes GRADE. Par exemple, elles font une forte recommandation concernant le traitement des patients présentant des symptômes prolongés de la maladie de Lyme, indiquant «pour les patients qui présentent des symptômes non spécifiques persistants ou récurrents tels que la fatigue, la douleur ou des troubles cognitifs après un traitement pour une maladie de Lyme correctement diagnostiquée, mais qui manquent de preuves objectives de réinfection ou d'échec du traitement, nous déconseillons une antibiothérapie supplémentaire (recommandation forte, preuves de qualité moyenne). » (Pages 61-62, lignes 1425-1428) Le commentaire qui accompagne indique : «La preuve d'une infection persistante ou d'un échec du traitement comprendrait des signes objectifs d'activité de la maladie, tels que l'arthrite, la méningite ou la neuropathie ». (Page 62, lignes 1429-1430). La justification invoquée pour cette conclusion est que « la recommandation accorde une grande valeur à la prévention des dommages dus à une exposition inutile aux antibiotiques ou à des dispositifs intraveineux inutiles. Les risques de ces interventions n'étaient pas justifiés par des preuves convaincantes que les antibiotiques amélioraient les symptômes des patients ou leur qualité de vie mieux que le placebo. » (Page 63, lignes 1469-72)

Cette approche et cette justification ne sont pas conformes aux exigences de GRADE. Premièrement, la qualité des preuves pour le retraitement a été évaluée comme faible par les évaluations NICE et ILADS GRADE. Bien que les évaluations de la valeur devraient différer entre les évaluations GRADE, l'évaluation des preuves ne l'indique généralement pas. Ici, le panel indique clairement qu'il n'a en fait pas suivi GRADE mais a plutôt adopté ses propres règles de sorte que (pages 7-8, lignes 170-179) «si les effets bénéfiques du régime antibiotique étaient incertains, l'issue indésirable serait généralement d'être plus importants que si les avantages étaient certains ». Cela gonfle artificiellement l'évaluation du niveau de preuve des études

ayant des effets indésirables supérieurs aux avantages potentiels du traitement et n'est pas autorisé sous GRADE.

Il supplante également les résultats importants pour le patient (tels que la qualité de vie et la réduction des symptômes) et, pour le chercheur, les résultats importants «des signes objectifs». De même, il remplace les valeurs des patients par des valeurs de panel. L'obligation du panel en vertu de GRADE d'évaluer les résultats, les interventions, les valeurs, les préférences et les services publics importants du patient nécessite que le panel intègre dans le processus d'élaboration d'une recommandation, «comment les personnes affectées par ses recommandations évaluent les conséquences possibles». (Manuel GRADE) Le Manuel IDSA CPG l'explique clairement: «Dans quelle mesure les personnes affectées par l'option valorisent-elles chacun des résultats par rapport aux autres résultats (c'est-à-dire quelle est l'importance relative des résultats)? Existe-t-il des preuves à l'appui de ces jugements de valeur, ou existe-t-il des preuves de variabilité de ces valeurs suffisamment importantes pour conduire à des décisions différentes? » (Manuel IDSA)

GRADE prévoit que les preuves sont évaluées en fonction des résultats importants pour le patient, qui, dans ce cas, classent les avantages potentiels du traitement au-dessus des événements indésirables. Le panel n'est pas autorisé à élever ses propres valeurs par rapport à celles des patients. Le reclassement des résultats importants pour positionner les «résultats indésirables» à un niveau «critique pour la prise de décision» sape le concept de «résultats importants pour le patient» et l'évaluation des compromis que les patients et les cliniciens apprécieraient dans la prise de décision médicale. Cela revient à substituer l'opinion d'experts au processus GRADE.

Cependant, comme indiqué dans GRADE, l'opinion des experts n'est pas une catégorie de qualité des preuves et les panels ne sont pas autorisés à substituer leurs valeurs à celles des patients. (Manuel GRADE)

En outre, la justification de la recommandation contre le retraitement de la maladie de Lyme persistante est que «les risques de ces interventions n'étaient pas égalés par des preuves convaincantes que les antibiotiques amélioreraient les symptômes des patients ou leur qualité de vie mieux que le placebo». Cependant, ce n'est pas le rôle du panel d'être «convaincu» de savoir si les avantages potentiels du traitement l'emportent sur les risques lorsque la qualité des preuves est faible ou que l'équilibre entre les effets souhaitables et indésirables est proche. Cela substitue à nouveau les valeurs expertes à celles des patients. Cette décision de compromis appartient aux patients et aux cliniciens dans le contexte des soins individualisés et doit être basée sur leurs valeurs. De même, ce n'est pas une question de «consensus» car la variation des valeurs des patients nécessite de faibles recommandations pour permettre le jugement clinique et la prise en compte des valeurs individuelles des patients.

Le manuel IDSA CPG renforce le fait que les résultats et les valeurs utilisés sont ceux du patient lorsqu'il demande: «quelle est la balance entre les avantages et les inconvénients lorsque l'on évalue l'importance de ces résultats souhaitables et indésirables (sur la base des valeurs et des préférences typiques des patients)? ». (Manuel IDSA) Étant donné que l'équilibre entre les avantages potentiels et les risques d'événements indésirables est équilibré, cette recommandation aurait dû être une recommandation faible.

L'intérêt ou la valorisation des patients pour différents compromis peuvent être reflétés dans la littérature évaluée par les pairs identifiant ces valeurs (comme le font les évaluations NICE et ILADS GRADE, par exemple) ou par le biais de consultations avec des patients représentatifs pour les personnes touchées par la recommandation. Bien que ce panel ait pu inclure des patients dans son panel, ces patients ne

représentent pas les intérêts des patients de la communauté de Lyme. Par conséquent, ils sont des jetons et ne peuvent pas représenter «ceux qui sont affectés» par les directives proposées ou servir de représentants. (OIM 2011)

Des preuves des valeurs et des intérêts des patients sont listées dans un certain nombre de publications sur la maladie de Lyme (Johnson 2011, 2014, 2018) ainsi que dans les évaluations NICE et ILADS GRADE. (NICE 2018, Cameron 2014) Plus de 5500 patients ont répondu à une enquête de 2011 de LymeDisease.org sur les facteurs qui pourraient influencer les choix de traitement, les patients ont identifié un certain nombre de facteurs hautement individualisés: la possibilité de prévenir la progression de la maladie, leur niveau de déficience fonctionnelle, la gravité de leur maladie, la disponibilité de traitements alternatifs, si les traitements ont été bénéfiques dans le passé, leur capacité à tolérer les effets secondaires du traitement et le coût du traitement. (LymeDisease.org 2011) Ces réponses indiquent que les valeurs et les préférences des patients varient considérablement au moment de décider si les avantages de la poursuite du traitement l'emportent sur ses inconvénients potentiels en fonction de leurs circonstances et préférences individuelles. Des recommandations faibles sont appropriées en cas de variation substantielle des préférences et des valeurs des patients. (Guyatt 2008)

La force de la recommandation devrait refléter la force des preuves ainsi que le poids relatif des compromis de traitement et la variabilité parmi les patients dans les valeurs et les préférences. La faible recommandation imposée par GRADE reflète ici la nécessité d'un jugement clinique de la part du médecin et la prise en compte des préférences et des valeurs des patients dans la prise de décision médicale. Les déterminations des compromis sont faites dans le contexte des facteurs que les patients et leur clinicien jugent pertinents dans le processus décisionnel, y compris la qualité de vie actuelle, la gravité des symptômes et la déficience fonctionnelle. (Manuel GRADE) Enfin, il devrait refléter la nécessité d'un traitement individualisé face à l'hétérogénéité de la présentation du patient (qualité de la maladie, gravité des symptômes, déficience fonctionnelle), de la réponse au traitement et des valeurs du patient. Comme le note le mémoire de la NAM (National Academy of Medicine) sur les directives fiables: «Plutôt que de dicter une approche unique aux soins des patients, les directives de pratique clinique proposent une évaluation de la qualité de la littérature scientifique pertinente et une évaluation des avantages et des inconvénients probables d'un traitement particulier. " (Dossier de l'OIM 2011)

Recommandation: L'évaluation, l'évaluation et les recommandations des directives proposées par l'IDSA doivent être conformes aux résultats d'importance critique pour les patients que l'on a identifiés : qualité de vie, guérison (résolution des symptômes), réduction des symptômes cliniques et prévention de la rechute des symptômes. Les événements indésirables ne doivent pas être considérés comme extrêmement importants. Les analyses NICE et ILADS classent les événements indésirables moins importants pour le patient que les avantages potentiels du traitement (tels que l'amélioration de la qualité de vie, etc.). Cela correspond également aux résultats de l'enquête auprès des patients. Cela signifie que ces avantages potentiels auront plus de poids dans l'analyse des compromis par rapport aux événements indésirables dans la détermination des recommandations.

Le comité des directives doit identifier correctement la qualité des preuves dans l'évaluation du retraitement des symptômes prolongés de la maladie de Lyme comme faibles, en utilisant les résultats importants pour le patient, reconnaître expressément que les compromis entre les risques et les avantages sont incertains et proches, reconnaître la variation dans les valeurs et les préférences des patients, et donner ici une recommandation faible pour permettre des soins individualisés. Le processus décrit aux lignes 170-179 n'est pas autorisé sous GRADE. En conséquence, cette section des directives devrait être supprimée.

## References:

Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol*. 2013 Jul;66(7):719-25.

Cameron DJ, Johnson LB, Maloney EL. Evidence assessments and guideline recommendations in Lyme disease: the clinical management of known tick bites, erythema migrans rashes and persistent disease. *Expert Review Anti-Infective Therapy*. 2014 Sep;12(9):1103-35.

NICE guideline [NG95], Lyme disease (Published date: April 2018). <https://www.nice.org.uk/guidance/ng95>

GRADE Handbook, <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html>.

Guyatt, Gordon H et al. "Going from evidence to recommendations." *BMJ (Clinical research ed.)* vol. 336,7652 (2008): 1049-51. doi:10.1136/bmj.39493.646875.AE

IDSA Handbook for Clinical Practice Guidelines Development (v. 2.2018)  
<https://idsocietyorg.app.box.com/s/zumf91nftiv9xfzos5eot9sg2tgg2fr>

Institute of Medicine. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust Brief*. Washington, DC: National Academies Press; 2011. Available from <http://www.nationalacademies.org/hmd/Reports/2011/Clinical-Practice-Guidelines-We-Can-Trust/Report-Brief.aspx>

Johnson L, Aylward A, Stricker RB. Healthcare access and burden of care for patients with Lyme disease: a large United States survey. *Health Policy*. 2011 Sep;102(1):64-71.

Johnson L, Shapiro M, Mankoff J. Removing the Mask of Average Treatment Effects in Chronic Lyme Disease Research Using Big Data and Subgroup Analysis. *Healthcare*. 2018;6(4):124.

Johnson L, Wilcox S, Mankoff J, Stricker RB. Severity of chronic Lyme disease compared to other chronic conditions: a quality of life survey *PeerJ*. 2014; 2: Available from: <http://dx.doi.org/10.7717/peerj.322>

LymeDisease.org, IDSA Survey Outcomes Important to Lyme Disease Patients (2011)  
<https://www.lymedisease.org/mylymedata/lyme-disease-patients-real-lives-real-stories-study/>.

## *Processus de révision*

Page 9, lignes 204-215

Conformément aux exigences du NAM, ce comité devrait «prendre en considération tous les commentaires des examinateurs externes et conserver un enregistrement écrit des raisons de modifier ou de ne pas modifier une CPG (Clinical Practice Guideline – Directive de Pratique Clinique) en réponse aux commentaires des examinateurs». (Norme IOM -Institute of Medecine- 7 2011)

## References:

Institute of Medicine. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust, Standard 7*. Washington, DC: National Academies Press; 2011. Available from <http://www.nationalacademies.org/hmd/Reports/2011/Clinical-Practice-Guidelines-We-Can-Trust/Standards.aspx>

## Principes généraux

### *Tests de diagnostic de la maladie de Lyme*

Page 10, lignes 225 - 243 :

Toute discussion sur les tests diagnostiques devrait refléter les données centrées sur le patient en ce qui concerne les caractéristiques des tests. Selon l'évaluation NICE GRADE des tests diagnostiques, la sensibilité est le seul paramètre critique ; la spécificité, les valeurs prédictives positives et négatives, la courbe de fonction d'efficacité du récepteur) (courbe ROC) ou l'aire sous la courbe sont importantes. Les données

cruciales pour les patients dans le traitement de la maladie de Lyme comprennent : 1) Le retour à l'état de santé préexistant à Lyme (guérison), 2) La réduction des symptômes, 3) La qualité de vie (toute mesure validée) et 4) La prévention de la rechute symptomatique. (NICE 2108 ; Cameron 2014) Les retards thérapeutiques entraînent de moins bons résultats ; (Aucott 2009 ; Cameron 2007 ; Cameron 2008 ; Fallon 2008 ; Shadick 1994) par conséquent, éviter les faux résultats négatifs est le paramètre crucial pour les patients.

L'affirmation selon laquelle les tests sérologiques sont hautement sensibles dans les manifestations non cutanées n'est que partiellement correcte. Comme le démontrent les deux documents cités par le groupe (Molins 2016 ; Steere 2008), l'algorithme diagnostique à deux niveaux fonctionne bien pour de nombreuses manifestations aiguës de maladie disséminée et l'arthrite de Lyme. Cependant, aucun des échantillons utilisés par Molins ne provenait de patients atteints d'une maladie neurologique tardive et le panel d'échantillons de Steere n'en avait que deux.

Par conséquent, ces articles ne peuvent pas informer sur la sensibilité de la sérologie dans la maladie de Lyme neurologique tardive. Lorsqu'on examine la sensibilité déclarée des tests disponibles, il est important de reconnaître que le processus générant les données de sensibilité des tests sérologiques est incorrect. Quoique les tests à deux niveaux semblent être sensibles à l'arthrite de Lyme, il est incorrect de généraliser ces résultats à la maladie de Lyme neurologique tardive. Ces articles ne peuvent donc informer sur la sensibilité de la sérologie dans la maladie de Lyme neurologique tardive.

En considérant la sensibilité rapportée des tests disponibles, il est important de reconnaître que le processus de génération des données de sensibilité pour les tests sérologiques est imparfait. Les tests évalués dans le cadre du processus d'approbation de la FDA mesurent leur sensibilité par rapport à des panels d'échantillons connus. Les échantillons qualifiés de "maladie tardive" proviennent de sujets satisfaisant à la définition des cas surveillés selon les CDC, qui inclut la positivité à deux niveaux. (Molins 2016 ; Steere 2008) Cela produit un biais de présélection qui favorise un résultat de sensibilité élevée sur ces échantillons. On ignore si cela se traduit par une sensibilité cliniquement validée. Tous les tests sérologiques cliniquement disponibles ont été soumis au processus 510(k) de la FDA ; (site Web de la FDA) il n'existe aucun test sérologique homologué par la FDA pour la maladie de Lyme. La distinction est importante. Contrairement aux tests autorisés par la FDA, les tests homologués ne sont pas nécessaires pour démontrer la validité clinique. (processus 510(k) de la FDA)

Le groupe d'experts sur les directives du NICE a noté ce qui suit au sujet de la sensibilité signalée dans les études de cas-témoins : "Il existe un fort potentiel de surestimation des valeurs réelles de sensibilité et de spécificité en raison de la façon dont les études de cas-témoins sont menées. Les populations dans les études de cas-témoins ont tendance à différer des " populations vraies " trouvées dans la pratique clinique comme des cas tendant à être plus gravement malades que la population moyenne des patients, afin de répondre aux critères de l'inclusion des études." (NICE 2018)

La séropositivité aux IgG exige que les échantillons produisent des résultats positifs à l'étape 1 de l'AIE et à l'étape 2 du Western blot, en utilisant les critères d'interprétation du Western blot des CDC. (CDC 1995) Les critères d'interprétation des IgG sont basés sur le travail de Dressler. (Dressler 1993) Bien que le critère de 5 des 10 bandes soit très spécifique, il n'est pas sensible pour les maladies neurologiques. (Dressler 1993) Dressler a mené une étude prospective en utilisant le critère de 5 des 10 bandes chez ses patients bien caractérisés atteints soit d'une neuroborréliose active ou d'une arthrite active. Bien que 96 % (24/25) des

patients arthritiques étaient positifs au Western blot, la sensibilité était considérablement plus faible, 72 % (21/29) dans le groupe des neuroborrélioses. Compte tenu de la performance des critères du Western blot dans le groupe de patients de Dressler, il est peu probable que les allégations de très haute sensibilité pour la neuroborréliose basées sur des échantillons de laboratoire soient cliniquement fondées. Les exemples de séronégativité dans la maladie de Lyme tardive ne sont pas rares. (Coyle 1995 ; Lawrence 1995 ; Lawrence 1995 ; Logigian 1999 ; Ang 2011)

Dans les schémas de tests de diagnostic séquentiels, les tests de l'étape 1 sont sélectionnés en fonction de la sensibilité et ceux de l'étape 2 en fonction de la spécificité. Par conséquent, la sensibilité globale des tests combinés est inférieure à la sensibilité de l'un ou l'autre test et elle est régie par la sensibilité du test de la deuxième étape, car les vrais positifs du premier test seront rejetés si le deuxième test est insensible. La spécificité, en revanche, est renforcée par des tests séquentiels. L'étape 2 ne peut pas générer de nouveaux faux positifs et est donc susceptible de rejeter les faux positifs de l'étape 1.

En ce qui concerne le diagnostic de la maladie de Lyme, et contrairement à la nature du schéma de tests à deux niveaux mentionné ci-dessus, les patients et leurs cliniciens traitants priorisent la sensibilité plutôt que la spécificité. (NICE 2018) Pour l'individu, les risques posés par des résultats faussement négatifs de tests insensibles sont plus grands que les risques de faux positifs provenant de tests non spécifiques. Bien qu'il soit vrai que de faux résultats positifs peuvent conduire à une exposition inutile aux antibiotiques, une telle exposition serait relativement brève (plusieurs semaines). Compte tenu des critères généraux de sécurité des antibiotiques couramment utilisés dans la maladie de Lyme (Cameron 2014 ; NICE 2018), le risque de l'exposition serait faible. Les cliniciens pourraient sous-estimer la probabilité d'une maladie avant le test, car bon nombre d'entre eux omettent souvent de reconnaître bon nombre des manifestations cliniques et des risques épidémiologiques de la maladie de Lyme que présentent les patients. (Aucott 2009) Dans de tels exemples, les résultats positifs peuvent être qualifiés par mégarde de « faux ».

Au contraire, les résultats faussement négatifs sont susceptibles de conduire à des retards importants dans le diagnostic. Après avoir " écarté " une maladie, de nombreux cliniciens ont de la difficulté à la reconsidérer. (Groopman 2007) La liste des diagnostics différentiels de la maladie de Lyme est conséquente et pourrait prendre plusieurs semaines ou plus pour être étudiée alors que l'infection n'est pas traitée. Pour cette raison, l'interprétation des résultats des tests doit se faire dans le contexte de l'histoire clinique et de l'examen du patient, les patients et les cliniciens doivent être informés des " limites des tests, en particulier des résultats faux négatifs et de l'importance du jugement clinique ". (NICE 2018)

Bien que la séronégativité chez les patients activement infectés puisse être due à des tests effectués avant que la production d'anticorps ne soit suffisamment développée et/ou que les performances des tests ne soient faibles, il existe d'autres causes potentielles. La séronégativité peut être due à la formation de complexes immuns, ce qui entraîne un manque d'anticorps disponibles pour interagir avec les antigènes du test. (Schutzer 1990) Les patients qui reçoivent une antibiothérapie inefficace au début de la maladie mais qui demeurent malades peuvent être séronégatifs si l'administration d'antibiotiques réduit suffisamment la charge antigénique pour que la réponse humorale ne se produise plus ; (Dattwyler 1988) Des exemples de maladies de Lyme séronégatives post-traitements ne sont pas rares. (Lawrence 1995 ; Logigian 1999 ; Luft 1996) même si la séronégativité chez les patients atteints de la maladie de Lyme non traitée de longue date peut être le résultat d'une réponse immune en déclin. Cela a été démontré chez des singes non traités. (Embers 2012 ; Embers 2017) Bien que le test ELISA C6 ait donné des résultats positifs au début de la maladie, cette réponse initiale est atténuée avec le temps. Alors qu'une autopsie a clairement démontré la présence

continue de *B. burgdorferi* dans les tissus des animaux non traités, les résultats du test ELISA C6 sont revenus à la normale. (Braises 2012 ; braises 2017)

Les directives du NICE recommandent de répéter les tests d'anticorps lorsque la suspicion clinique de la maladie de Lyme est élevée et les tests Western blot, chez les patients présentant 12 semaines ou plus de symptômes inexpliqués.

## References:

Ang CW, Notermans DW, Hommes M, Simoons-Smit AM, Herremans T. Large differences between test strategies for the detection of anti-Borrelia antibodies are revealed by comparing eight ELISAs and five immunoblots. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011 Aug;30(8):1027-32. doi: 10.1007/s10096-011-1157-6

Aucott J, Morrison C, Munoz B, Rowe PC, Schwarzwald A, West SK. Diagnostic challenges of early Lyme disease: lessons from a community case series. *BMC Infect Dis*. 2009 Jun 1;9:79. doi: 10.1186/1471-2334-9-79.

Cameron DJ. Consequences of treatment delay in Lyme disease. *J Eval Clin Pract*. 2007 Jun;13(3):470-2.

Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM, et al. A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. *Neurology* 2008;70(13): 992-1003.

FDA 510(k) Premarket Notification data, Lyme disease serology 510(k) Premarket Notification data.

[http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPMN/pmn.cfm?start\\_search=1&Center=&Panel=MI&ProductCode=LSR&KNumber=&Model=&Applicant=&DeviceName=&Type=&ThirdPartyReviewed=&ClinicalTrials=&ExpeditedReview=&Decision=&DecisionDateFrom=&DecisionDateTo=07%2F17%2F2016&DeNovo=&IVDProducts=&CombinationProducts=&ZNumber=&PAGENUM=10&SortColumn=DecisionDateDESC](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPMN/pmn.cfm?start_search=1&Center=&Panel=MI&ProductCode=LSR&KNumber=&Model=&Applicant=&DeviceName=&Type=&ThirdPartyReviewed=&ClinicalTrials=&ExpeditedReview=&Decision=&DecisionDateFrom=&DecisionDateTo=07%2F17%2F2016&DeNovo=&IVDProducts=&CombinationProducts=&ZNumber=&PAGENUM=10&SortColumn=DecisionDateDESC). Last accessed August 7, 2019.

FDA. Consumers (Medical Devices): What is the Difference Between Cleared and Approved? [https://www.fda.gov/medical-devices/resources-you-medical-devices/consumers-medical-devices#What\\_is\\_the\\_difference\\_between\\_Cleared\\_and\\_Approved\\_](https://www.fda.gov/medical-devices/resources-you-medical-devices/consumers-medical-devices#What_is_the_difference_between_Cleared_and_Approved_). Last accessed on August 7, 2019.

Cameron DJ, Johnson LB, Maloney EL. Evidence assessments and guideline recommendations in Lyme disease: the clinical management of known tick bites, erythema migrans rashes and persistent disease. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014 Sep;12(9):1103-35. doi: 10.1586/14787210.2014.940900.

CDC. Recommendations for test performance and interpretation from the second national conference on serologic diagnosis of Lyme disease. *MMWR* 1995; 44:590-1.

Coyle PK, Schutzer SE, Deng Z, Krupp LB, Belman AL, Benach JL, et al. Detection of *Borrelia burgdorferi*-specific antigen in antibody-negative cerebrospinal fluid in neurologic Lyme disease. *Neurology*. 1995 Nov;45(11):2010-5.

Dattwyler R, Volkman DJ, Luft BJ, Halperin JJ, Thomas J, Golightly MG. Seronegative Lyme disease: Dissociation of specific T- and B-lymphocyte responses to *Borrelia burgdorferi*. *N Engl J Med* 1988;319:1441-6.

Dressler F, Whalen JA, Reinhardt BN, Steere AC. Western blotting in the serodiagnosis of Lyme disease. *J Infect Dis*. 1993 Feb;167(2):392-400.

Embers ME, Barthold SW, Borda JT, Bowers L, Doyle L, Hodzic E, et al. Persistence of *Borrelia burgdorferi* in Rhesus Macaques following Antibiotic Treatment of Disseminated Infection. *PLoS One*. 2012;7(1), e29914.

Embers ME, Hasenkampf NR, Jacobs MB, Tardo AC, Doyle -Meyers LA, Philipp MT, Hodzic E. Variable manifestations, diverse seroreactivity and post-treatment persistence in non-human primates exposed to *Borrelia burgdorferi* by tick feeding. *PLoS One*. 2017 Dec 13;12(12):e0189071. doi: 10.1371/journal.pone.0189071.

GROOPMAN, J. E. (2007). *How doctors think*. Boston, Houghton Mifflin.

Lawrence C, Lipton RB, Lowy FD, Coyle PK. Seronegative chronic relapsing neuroborreliosis. *Eur Neurol* 1995;35:113-7.

Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Successful treatment of Lyme encephalopathy with intravenous ceftriaxone. *J Infect Dis*. 1999 Aug;180(2):377-83

Luft B.J., R.J. Dattwyler, R.C. Johnson, et al. Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans. *Ann of Intern Med* 1996;124:785- 91.

Molins CR, Delorey MJ, Sexton C, Schriefer ME. Lyme Borreliosis Serology: Performance of Several Commonly Used Laboratory Diagnostic Tests and a Large Resource Panel of Well-Characterized Patient Samples. *J Clin Microbiol.* 2016 Nov;54(11):2726-2734. Epub 2016 Aug 24.

Molins CR, Sexton C, Young JW, Ashton LV, Pappert R, Beard CB, Schriefer ME. Collection and characterization of samples for establishment of a serum repository for Lyme disease diagnostic test development and evaluation. *J Clin Microbiol.* 2014 Oct;52(10):3755-62. doi: 10.1128/JCM.01409-14. Epub 2014 Aug 13.

National Institute for Health and Care Excellence. Lyme disease: diagnosis and management [C] Evidence reviews for diagnostic tests. NICE guideline 95 Diagnostic evidence review April 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng95/evidence/c-diagnostic-tests-pdf-4792271008>. Last accessed on August 6, 2019.

Schutzer SE, Coyle PK, Belman AL, et al. Sequestration of antibody to *Borrelia burgdorferi* in immune complexes in seronegative Lyme disease. *Lancet* 1990;335:312-5.

Shadick NA, Phillips CB, Logigian EL, et al. The long-term clinical outcomes of Lyme disease. A population-based retrospective cohort study. *Ann Intern Med* 1994;121(8):560-7.

Steere AC, McHugh G, Damle N, Sikand VK. Prospective study of serologic tests for Lyme disease. *Clin Infect Dis.* 2008 Jul 15;47(2):188-95. doi: 10.1086/589242.

Pages 10-11, lignes 244-263 Les cliniciens peuvent faire preuve de jugement clinique pour poser un diagnostic de réinfection chez un patient séropositif ayant des antécédents de maladie de Lyme et de nouveaux symptômes compatibles avec la maladie de Lyme, mais le recours au jugement clinique n'est pas étendu aux patients séronégatifs ayant des caractéristiques cliniques et épidémiologiques compatibles avec cette maladie. Cette incohérence est préoccupante car elle peut conduire à des retards diagnostiques et thérapeutiques.

Bien que l'on s'attende à ce que la réponse des anticorps augmente au début de la maladie, il n'y a pas de références à l'appui. Par conséquent, l'absence d'amplification ne doit pas être utilisée pour écarter le diagnostic.

L'existence et l'importance d'une réponse IgM continue ou récurrente chez les patients sans preuve de réinfection ne sont pas abordées dans cette discussion. La réponse immune à *Borrelia burgdorferi* est dynamique et évolue avec le temps. (Aguero-Rosenfeld 1996 ; Craft 1986) Bien que l'algorithme du CDC pour les tests de laboratoire ne tienne pas compte des résultats positifs des IgM au-delà des 30 premiers jours de la maladie, la séropositivité des IgM dans le cadre des manifestations persistantes/ symptômes prolongés post-traitement antibiotique est courante et pourrait représenter une activité chronique. (Fallon 2008 ; Fallon 2014) Un essai de retraitement sponsorisé par les NIH ne portait que sur des sujets qui répondaient à la définition de cas de surveillance des CDC au moment de leur diagnostic initial et qui étaient IgG Western blot positifs au moment du recrutement. (Fallon 2008) Dans cette cohorte, 49 % des sujets étaient également porteurs d'IgM Western blot. Des échantillons de patients présentant des manifestations persistantes après un traitement antibiotique ont été utilisés dans l'étude comparative des résultats sérologiques de quatre laboratoires. (Fallon 2014) Le laboratoire qui a obtenu une spécificité de 100 % aux tests d'IgM a constaté que 16 % des patients étaient positifs aux IgM. Le mécanisme sous-jacent de la réponse IgM persistante est inconnu, mais il pourrait indiquer une infection à *B. burgdorferi* en cours. Les résultats d'un modèle murin de la maladie de Lyme appuient ce concept. (Hastey 2012) Dans ce modèle, la bactérie est entrée activement dans les ganglions lymphatiques et a perturbé la formation des centres germinaux de sorte que les plasmocytes à action prolongée n'ont pas été formés, qu'il n'y a pas eu de changement de classe d'anticorps et que la production des IgM a persisté.

Lacune dans la recherche : la signification des anticorps IgM persistants ou récurrents chez les patients qui sont malades depuis plus de 4 semaines ou qui présentent des manifestations persistantes de la maladie de Lyme malgré un traitement antibiotique antérieur pour leur stade de la maladie.

Selon l'évaluation NICE GRADE des tests de diagnostic, la sensibilité est le seul résultat critique ; la spécificité, les valeurs prédictives positives et négatives et la courbe de la fonction d'efficacité du récepteur (courbe ROC) ou l'aire sous courbe sont importantes. (NICE 2018) Ce classement des résultats reflète l'objectif de réduire les résultats faussement négatifs, qui entraînent souvent des retards diagnostiques et, par conséquent, des retards thérapeutiques.

Les tests élaborés en laboratoire dans les laboratoires CLIA doivent être accompagnés d'études de validation. Les laboratoires qui fournissent des services aux résidents de New York doivent faire approuver des études de validation adéquates par le ministère de la Santé de New York. Par contre, les laboratoires qui offrent des tests autorisés par la FDA ont peu de validation à fournir malgré le fait que ces tests n'aient pas été homologués cliniquement avant leur mise en marché.

Les preuves sont suffisantes pour affirmer que certains patients atteints de la maladie de Lyme ne seraient pas identifiés sans l'utilisation de critères d'interprétation Western blot non standard. Plusieurs chercheurs ont recommandé d'utiliser des critères d'interprétation du Western blot modifiés pour améliorer la sensibilité (Engstrom 1995 ; Hilton 1996 ; Sivak 1996 ; Sivak 1996 ; Tilton 1997) ; ces approches sont découragées (page 12, ligne 282). Pourtant, ailleurs dans l'ébauche (pages 26, lignes 617 à 620), il est suggéré que l'on pourrait envisager d'utiliser l'algorithme de test non-CDC des EIA séquentielles. Le manque de cohérence interne en ce qui concerne le respect du protocole du CDC est préoccupant.

#### References:

Engstrom SM, Shoop E, Johnson RC. Immunoblot interpretation criteria for serodiagnosis of early Lyme disease. J Clin Microbiol 1995;33:419-27.

Hilton E, Devoti J, Sood S. Recommendation to include OspA and OspB in the new immunoblotting criteria for serodiagnosis of Lyme disease. J Clin Microbiol 1996; 34(6):1353-4. Erratum in: J Clin Microbiol 1997;35(10):2713.

National Institute for Health and Care Excellence. Lyme disease: diagnosis and management [C] Evidence reviews for diagnostic tests NICE guideline 95 Diagnostic evidence review April 2018.

<https://www.nice.org.uk/guidance/ng95/evidence>. Accessed on August 6 ,2019.

Sivak SL, Aguero-Rosenfeld ME, Nowakowski J, Nadelman RB, Wormser GP. Accuracy of IgM immunoblotting to confirm the clinical diagnosis of early Lyme disease. Arch Intern Med. 1996; 156(18):2105-9.

Tilton RC, Sand MN, Manak M. The western immunoblot for Lyme disease: determination of sensitivity, specificity, and interpretive criteria with use of commercially available performance panels. Clin Infect Dis 1997; 25 Suppl 1:S31-4.

## *Traitement de la maladie de Lyme*

Cette section se lit comme une recommandation et, en fait, il s'agit généralement d'une reformulation de la recommandation 5, page 1105 des directives Lyme 2006 de l'IDSA : " 5. En raison d'un manque de plausibilité biologique, d'un manque d'efficacité, de l'absence de données justificatives ou du risque de préjudice pour le patient, les éléments suivants ne sont pas recommandés pour le traitement des patients présentant une manifestation quelconque de la maladie de Lyme : céphalosporines de première génération, fluoroquinolones, carbapénems, vancomycine, métronidazole, tinidazole, amantadine, cétolides, isoniazide, triméthoprime-sulfaméthoxazole, fluconazole, benzathine pénicilline G, combinaisons d'antimicrobiens, dosage pulsé (i.e., dosage certains jours mais pas d'autres), antibiothérapie à long terme, les thérapies anti-Bartonella, oxygène

hyperbare, ozone, thérapie par la température, immunoglobuline intraveineuse, cholestyramine, peroxyde d'hydrogène intraveineux, suppléments alimentaires spécifiques et autres (voir tableau 4) (EIII) " (Wormser 2006).

Ainsi, les produits que le groupe recommande de ne pas utiliser devraient plutôt faire l'objet d'une évaluation de la preuve GRADE plutôt que de se fier à des opinions non étayées qui masqueraient l'état des faits. Le manque de transparence à cet égard est terrible et sape la crédibilité de l'ensemble du document des directives.

De plus, la recommandation non labellisée ne tient pas compte des travaux importants dans ces domaines, y compris la recherche clinique innovante de laboratoire et animale qui a été publiée après la dernière version des directives de Lyme de l'IDSA. (Citera 2017 ; Feng 2014 ; Feng 2015 ; Feng 2016 ; Feng 2019 ; Liegner 2019 ; Sapi 2012 ; Sapi 2016 ; Sharma 2015) Plutôt que de les rejeter du revers de la main, le groupe devrait recommander la recherche sur les rôles des variants morphologiques, des biofilms et des cellules persistantes dans l'échec thérapeutique. De même, le groupe devrait appuyer l'exploration de thérapies novatrices qui peuvent prévenir ou traiter les échecs thérapeutiques.

#### References:

- Citera, M.; Freeman, P.R.; Horowitz, R.I. Empirical validation of the Horowitz Multiple Systemic Infectious Disease Syndrome Questionnaire for suspected Lyme disease. *Int J Gen Med* 2017 Sep 4,10, 249–273, doi: 10.2147/IJGM.S140224. eCollection 2017.
- Feng, J.; Wang, T.; Shi, W.; Zhang, S.; Sullivan, D.; Auwaerter, P.G.; Zhang, Y. Identification of novel activity against *Borrelia burgdorferi* persists using an FDA approved drug library. *Emerg Microbes Infect* 2014,3, (7), e49:1–e49:8, doi: 10.1038/emi.2014.53.
- Feng, J.; Auwaerter, P.G.; Zhang, Y. Drug combinations against *Borrelia burgdorferi* persists in vitro: eradication achieved by using daptomycin, cefoperazone and doxycycline. *PLoS One* 2015,10, (3), e0117207:1–e0117207:15, doi:10.1371/journal.pone.0117207. eCollection 2015.
- Feng, J.; Shi, W.; Zhang, S.; Sullivan, D.; Auwaerter, P.G.; Zhang, Y. A drug combination screen identifies drugs active against amoxicillin-induced round bodies of in vitro *Borrelia burgdorferi* persists from an FDA drug library. *Front Microbiol* 2016, 7, 743:1– 743:12, doi:10.3389/fmicb.2016.00743. eCollection 2016.
- Feng, J.; Li, T.; Yee, R.; Yuan, Y.; Bai, C.; Cai, M.; Shi, W.; Embers, M.; Brayton, C.; Saeki, H.; Gabrielson, K.; Zhang, Y. Stationary phase persister/biofilm microcolony of *Borrelia burgdorferi* causes more severe disease in a mouse model of Lyme arthritis: implications for understanding persistence, Post-treatment Lyme Disease Syndrome (PTLDS), and treatment failure. *Discov Med* 2019, Mar, 27, (148), 125–138.
- Liegner KB. Disulfiram (Tetraethylthiuram Disulfide) in the Treatment of Lyme Disease and Babesiosis: Report of Experience in Three Cases. *Antibiotics (Basel)*. 2019 May 30;8(2). pii: E72. doi: 10.3390/antibiotics8020072.
- Sapi, E., Bastian, S.L., Mpoy, C.M., Scott, S., Rattelle, A., Pabbati, N.; Poruri, A.; Burugu, D.; Theophilus, P.A.; Pham, T.V.; et al. Characterization of biofilm formation by *Borrelia burgdorferi* in vitro. *PLoS ONE*.2012, 7, 1-11. doi:10.1371/journal.pone.0048277.
- Sapi E., Balasubramanian, K., Poruri, A., Maghsoudlou, J.S., Socarras, K.M. Timmaraju, A.V.; Filush, K.R.; Gupta, K.; Shaikh, S.; Theophilus, P.A.; et al. Evidence of in vivo existence of *Borrelia* biofilm in *Borrelial* lymphocytomas. *Eur. J. Microbiol. Immunol.* 2016, 6(1), 9-24. doi: 10.1556/1886.2015.00049.
- Sharma, B.; Brown, A.V.; Matluck, N.E.; Hu, L.T.; Lewis, K. *Borrelia burgdorferi*, the Causative Agent of Lyme Disease, Forms Drug-Tolerant Persister Cells. *Antimicrob Agents Chemother*, Aug, 59, (8), 4616–24, doi: 10.1128/AAC.00864-15.
- Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klempner MS, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2006 Nov 1;43(9):1089-134. Epub 2006 Oct 2.

## Prévention des piqûres de tiques et prophylaxie dans la maladie de Lyme

### Qui devrait recevoir un traitement antibiotique prophylactique pour prévenir la maladie de Lyme à la suite d'une présentation de piqûre de tique ?

Page 21, lignes 492-495

Il est indiqué que la forte recommandation de proposer un traitement antibiotique prophylactique uniquement aux adultes et enfants dans les 72 heures suivant une piqûre à haut risque d'une tique à pattes noires est faite sur la base de données probantes de grande qualité ; néanmoins l'évaluation ILADS GRADE des données probantes a classé la qualité de cette donnée comme très faible. (Cameron 2014). Etant donné la disparité entre le classement ILADS des données probantes et celui des recommandations proposées, les recommandations proposées doivent soit rabaisser de manière pertinente leur classement des données probantes, soit expliquer pourquoi leur évaluation basée sur GRADE est considérablement plus élevée.

Une évaluation approfondie de la preuve sous-jacente démontre que le classement de « grande qualité » est exagéré. De nombreuses études incluses dans le résumé du tableau des données probantes (pages 23-31 du supplément) n'ont pas été effectuées sur la population cible, c'est à dire des patients nord-américains ayant été piqués par une tique *Ixodes scapularis* ou *I. pacificus*. Sur les 14 études citées, 5 étaient européennes, 1 effectuée sur l'animal, 2 étaient des enquêtes d'infection à tiques (l'une d'elles étant une étude systématique), 1 était un rapport coût/efficacité, et 2 étaient des études transversales homme/animal effectuées en Amérique du Nord pour calculer les temps d'alimentation. Il est incorrect de supposer que des études européennes, qui examinent un vecteur à tique et des espèces de *Borrelia* différents de ceux découverts en Amérique du Nord (Rudenko 2011) soient généralisables aux patients nord-américains. Ainsi, seulement 6 études ont examiné la population cible et aucune n'a examiné les piqûres de tique *I. pacificus* chez les humains. Les données probantes doivent en être déclassées pour cause de relation indirecte.

Le modèle des études nord-américaines les plus larges (Nadelman 2001) ont uniquement évalué l'efficacité du traitement prophylactique de la doxycycline par voie orale pour réduire la lésion d'un érythème migrant à l'endroit de la piqûre de tique, et pas pour prévenir la maladie de Lyme. (Cameron 2014) L'érythème migrant n'est pas un substitut approprié de la maladie de Lyme. (Cameron 2014) De plus, celui-ci n'est pas le résultat le plus important du point de vue des patients. Les résultats essentiels qui sont centrés sur le patient incluent 1) la prévention de la maladie de Lyme, 2) la prévention des manifestations persistantes de la maladie de Lyme, 3) la qualité de vie (quelle que soit la mesure de validité). (Cameron 2014) Les effets indésirables sont importants mais ne sont pas des résultats essentiels centrés sur le patient.

Etant donné les limitations nombreuses et substantielles mentionnées ci-dessus, l'évaluation de la qualité aurait dû être déclassée d'au moins deux niveaux pour cause de relation indirecte.

Par ailleurs, la partie de la recommandation qui traite du moment du commencement du traitement prophylactique n'est pas alignée sur les conclusions de Piesman et al. (Piesman 2012). Il n'est pas précisé pourquoi cette étude n'a pas été incluse dans les résultats de recherche. Dans ce modèle chez la souris, commencer le traitement antibiotique plus de 48 heures après l'extraction de la tique était inefficace pour prévenir la maladie de Lyme. (Piesman 2012). La partie de la recommandation qui autorise la prophylaxie dans les 72 heures devrait être modifiée à « 48 heures ».

Enfin, le critère à haut risque impose une restriction qui pourrait se révéler difficile à surmonter pour les médecins. Etablir avec « une forte certitude » qu'une piqûre spécifique est à haut risque va poser un défi important aux médecins de nombreuses régions du pays, en particulier les régions où la maladie de Lyme n'est pas une maladie bien établie, mais seulement émergente. Les données concernant la prévalence des tiques infectées par la *B. burgdorferi* sont souvent indisponibles ou désuètes. (Johnson TL 2018; Talleklint 1999) Les cartes nationales ou par Etat utilisées pour informer les médecins sur les zones endémiques sont souvent basées sur des données insuffisantes ou bien sont beaucoup trop imprécises, et ne montrent ainsi pas que les taux d'infection peuvent varier considérablement entre différentes zones. (Johnson TL 2018; Talleklint 1999) Le recours aux données géographiques de surveillance du CDC pour estimer les risques n'aura pas d'utilité, car les données de surveillance sous-représentent une large partie de la population clinique de patients souffrant de la maladie de Lyme. Deux rapports tirés de très larges bases de données indiquent que les cas de surveillance du CDC ne reflètent pas de manière exacte la distribution de la maladie. (Quest 2018; McGinty 2018) Le laboratoire Quest a annoncé avoir trouvé des résultats sérologiques positifs à la maladie de Lyme dans chaque Etat du pays. Parmi les 28 Etats ayant un nombre élevé de résultats positifs, 20 étaient classés par le CDC comme des Etats à faible incidence. (Quest 2018) Confrontés à des données épidémiologiques et vectorielles incertaines, de nombreux médecins ne pourront pas définir une piqûre de tique comme étant à haut risque avec un niveau élevé de certitude. Si les médecins suivent cette recommandation à la lettre, l'impact est clair : les patients qui pourraient bénéficier d'un traitement antibiotique prophylactique n'y auront pas accès, ce qui les exposera au risque de la maladie de Lyme.

En aboutissant à une forte recommandation, le comité enfreint les conseils GRADE de base qui déterminent comment la force d'une recommandation est choisie. Explicitement, une recommandation faible sera opportune lorsque : la marge entre les bénéfices et les effets néfastes est très étroite ou incertaine, la qualité de la preuve est faible, et quand les valeurs et préférences du patient varient de manière significative ou sont incertaines. (Andrews 2013b) Ces trois conditions sont présentes lorsqu'il s'agit d'un traitement antibiotique prophylactique, ce qui rend indéfendable la forte recommandation de ne proposer un traitement prophylactique que dans les cas de piqûres de tiques à haute certitude et haut risque.

De plus, la forte recommandation n'est pas en phase avec celles du manuel du développement des pratiques cliniques de l'IDSA, disponible sur le site internet de l'IDSA. A partir de la page 51 :

*« au moment de décider de la direction et de la force de recommandation, une étape importante est l'évaluation de notre confiance dans les valeurs et préférences présumées des patients. Deux facteurs doivent être pris en compte : 1) la variabilité parmi les valeurs et préférences des patients : dans les situations où il existe une importante variabilité de valeurs et préférences, il est moins probable qu'une recommandation unique d'applique uniformément à tous les patients. Auquel cas, une recommandation faible est plutôt justifiée 2) la certitude concernant les valeurs et préférences : plus l'incertitude concernant les valeurs et préférences des patients est élevée, plus il sera préférable d'opter pour une faible recommandation »*

#### References:

Andrews JC, Schönemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol*. 2013 Jul;66(7):726-35. doi: 10.1016/j.jclinepi.2013.02.003

Cameron DJ, Johnson LB, Maloney EL. Evidence assessments and guideline recommendations in Lyme disease: the clinical management of known tick bites, erythema migrans rashes and persistent disease. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014 Sep;12(9):1103-35. doi: 10.1586/14787210.2014.940900.

IDSA Handbook on Clinical Practice Guideline Development. Available at: <https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/topics-of->

interest/lyme/idsa-handbook-on-cpg-development-10.15.pdf. Last accessed August 6, 2019. McGinty, J., Lyme Disease: An Even Bigger Threat Than You Think: A look at why cases of the tick-borne illness are undercounted. Wall Street Journal (June 22, 2018). <https://www.wsj.com/articles/lyme-disease-an-even-bigger-threat-than-you-think-1529672401>,

Piesman J, Hojgaard A. Protective value of prophylactic antibiotic treatment of tick bite for Lyme disease prevention: an animal model. *Ticks Tick Borne Dis.* 2012 Jun;3(3):193-6. doi: 10.1016/j.ttbdis.2012.01.001.

Rudenko N, Golovchenko M, Grubhoffer L, Oliver, Jr. JH. Updates on *Borrelia burgdorferi* sensu lato complex with respect to public health. *Ticks Tick Borne Dis.* 2011 Sep; 2(3): 123–128.

Quest <http://newsroom.questdiagnostics.com/2018-07-30-New-Quest-Diagnostics-Data-Shows-Lyme-Disease-Prevalence-Increasing-and-is-Now-Present-in-New-U-S-States>.

Page 21 Lignes 495-499

Deux des trois critères pour établir qu'une piqûre de tique est à haut risque, soit la prévalence d'un taux d'infection des tiques de 20% ou plus, et un temps d'attache d'au moins 36 heures, semblent être arbitraires et ne reflètent pas ce que l'on sait sur le calcul du risque d'infection d'une morsure spécifique.

Si les décisions de prophylaxie sont basées sur une évaluation risques/bénéfices, ces seuils stricts vont conduire à une absence de prophylaxie pour les piqûres à haut risque. Le calcul du risque d'une piqûre spécifique correspond à la prévalence de la *B. burgdorferi* dans la population locale de tiques multiplié par le risque de transmission de la maladie (lui-même basé sur le temps d'attache de la tique). Ainsi, si l'une des variables est bien au-dessus du seuil requis, cela peut contrebalancer l'autre variable au-dessous de son seuil. Par exemple, si une piqûre se fait dans une zone où la prévalence de tiques infectées est de 10% et que la tique reste attachée pendant 72 heures (soit une corrélation de 80% pour le risque d'infection), le risque total sera de 8%. C'est plus que le risque posé par une piqûre dans une zone de prévalence à 20% avec une attache de 48 heures (soit 20% de risque de transmission), soit un risque total de 4%. C'est pourquoi la recommandation et le vocabulaire associé devraient encourager les médecins à calculer le risque d'une piqûre spécifique, au lieu de dépendre de critères arbitraires.

Pages 21-22, lignes 503-510

Commentaire : Les données par Etat concernant la prévalence de tiques infectées par la *B. burgdorferi* sont souvent indisponibles ou désuètes, et les taux d'infection peuvent varier de manière significative entre différentes zones d'un même Etat. (Johnson TL 2018; Talleklint 1999) Ainsi, à l'intérieur d'un Etat à haute incidence, il peut y avoir des populations de tiques avec des faibles taux d'infection. (Johnson TL 2018; Talleklint 1999). Peut-être de manière plus importante, les médecins devraient être conscients que certaines zones à l'intérieur d'Etats à faible incidence peuvent être hautement endémiques pour la maladie de Lyme. (Johnson TL 2018; Talleklint 1999)

## References:

Johnson TL, Graham CB, Maes SE, Hojgaard A, Fleshman A, Boegler KA, et al. Prevalence and distribution of seven human pathogens in host-seeking *Ixodes scapularis* (Acari: Ixodidae) nymphs in Minnesota, USA. *Ticks Tick Borne Dis.* 2018 Sep;9(6):1499-1507. doi: 10.1016/j.ttbdis.2018.07.009

Talleklint-Eisen L, Lane RS. Variation in the Density of Questing *Ixodes pacificus* (Acari: Ixodidae) Nymphs Infected with *Borrelia burgdorferi* at Different Spatial Scales in California. *J Parasitol* 1999;85(5):824-31.

Il est suggéré que le traitement antibiotique prophylactique des piqûres de tiques *Ixodes* qui ne correspondent pas aux critères de haut risque pourrait ne pas apporter d'effets bénéfiques, et pourrait conduire à des effets néfastes. Bien que ceci soit correct, il est tout aussi vrai d'affirmer que dans certaines situations, le traitement prophylactique pourrait apporter des effets bénéfiques et ne pas conduire à des effets néfastes. Les situations dans lesquelles l'évaluation risque/bénéfice est incertaine nécessitent une prise de décision partagée, (Elwyn 2012) qui sera orientée par les buts et valeurs du patient. (Cameron 2014) Les effets néfastes représentent d'importants résultats centrés sur le patient. (Cameron 2014) Etant donné l'incertitude liée aux données probantes, le manquement de la recommandation de permettre des options thérapeutiques dans de telles situations n'est pas en conformité avec l'approche GRADE de développer des recommandations de traitement. (Andrews 2013)

#### References:

- Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol*. 2013 Jul;66(7):726-35. doi: 10.1016/j.jclinepi.2013.02.003 (b)
- Cameron DJ, Johnson LB, Maloney EL. Evidence assessments and guideline recommendations in Lyme disease: the clinical management of known tick bites, erythema migrans rashes and persistent disease. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014 Sep;12(9):1103-35. doi: 10.1586/14787210.2014.940900.
- Elwyn G, Frosch D, Thomson R, Joseph-Williams N, Lloyd A, Kinnersley P, et al. Shared decision making: a model for clinical practice. *J Gen Intern Med*. 2012 Oct;27(10):1361-7.
- Johnson TL, Graham CB, Maes SE, Hojgaard A, Fleshman A, Boegler KA, et al. Prevalence and distribution of seven human pathogens in host-seeking *Ixodes scapularis* (Acari: Ixodidae) nymphs in Minnesota, USA. *Ticks Tick Borne Dis*. 2018 Sep;9(6):1499-1507. doi: 10.1016/j.ttbdis.2018.07.009
- Talleklint-Eisen L, Lane RS. Variation in the Density of Questing *Ixodes pacificus* (Acari: Ixodidae) Nymphs Infected with *Borrelia burgdorferi* at Different Spatial Scales in California. *J Parasitol* 1999;85(5):824-31.

### ***Quel est le traitement antibiotique de préférence pour la chimioprophylaxie de la maladie de Lyme suite à une piqûre à haut risque ?***

Il est indiqué que la forte recommandation d'une dose unique de doxycycline dans les 72 heures suivant l'extraction de la tique est basée sur une donnée probante de qualité moyenne, mais celle-ci est exagérée. L'évaluation ILADS GRADE des données probantes a classé la qualité de celle-ci comme très faible. (Cameron 2014) Etant donné la disparité entre le classement ILADS des données probantes et celui des recommandations proposées, les recommandations proposées doivent soit rabaisser de manière pertinente leur classement des données probantes, soit expliquer pourquoi leur évaluation basée sur GRADE est considérablement plus élevée.

Les résultats essentiels qui sont centrés sur le patient pour le traitement prophylactique des piqûres de tiques incluent :1) la prévention des manifestations précoces et tardives de la maladie de Lyme, 2) la prévention des manifestations persistantes de la maladie de Lyme, 3) la qualité de vie (quelle que soit la mesure de validité), 4) de ne pas inhiber la réponse immunitaire à la *B. burgdorferi*. (Cameron 2014) Les effets indésirables, autres que la non inhibition de la réponse immunitaire, sont importants mais ne sont pas des résultats essentiels centrés sur le patient.(Cameron 2014)

Les données probantes sont indirectes sur de multiples points. Tout d'abord, la question n'aborde pas directement les résultats centrés sur le patient. Il y a une distinction importante entre s'enquérir de l'efficacité réelle et comparer l'efficacité relative entre différents régimes. De la manière dont elle est posée, la question suppose qu'au moins un des régimes étudiés est efficace et sûr alors qu'il existe des preuves suggérant que ce ne soit peut être pas le cas. (Zeidner 2004; Zeidner 2008) Des études sur la souris conduites par des chercheurs du CDC pour tester l'utilité d'un antibiotique prophylactique ont démontré par nécropsie qu'une dose unique de doxycycline n'était efficace qu'à 43%. (Zeidner 2004) Dans le cas des tiques infectées par *B. burgdorferi* et *A. phagocytophilum*, une dose unique de doxycycline n'avait une efficacité que de 20% pour prévenir la maladie de Lyme et de 30% pour prévenir l'anaplasmose (Zeidner 2008)

Chose la plus importante, les données probantes disponibles n'abordent que de manière indirecte la prévention de la maladie de Lyme parce qu'elles s'appuient sur des résultats de substitution. Comme indiqué sur la page 3, lignes 62-66, « *la maladie de Lyme est une infection cliniquement complexe, et il peut y avoir une grande étendue de latence clinique après la piqûre de tique infectée. Les présentations incluent une lésion cutanée localisée et précoce à l'endroit de la piqûre de tique, et une dissémination de la maladie entraînant la neuropathie, la méningite, des anomalies de la conduction cardiaque, et l'arthrite. La maladie clinique peut se manifester au plus tôt dans les jours qui suivent et au plus tard de nombreux mois après la piqûre de tique infectée.* »

Cependant, pour les buts de cette question, les tableaux d'évaluation des données probantes associées (pages 32-36 du supplément) ont restreint la définition clinique à « *l'érythème migrant et/ou des symptômes grippaux de maladie fébrile accompagnée de séroconversion* ». La définition modifiée est un substitut inapproprié pour toutes les manifestations de la maladie de Lyme. L'unique essai qui a examiné le régime recommandé avait une période d'observation de seulement six semaines. (Nadelman 2001) C'est beaucoup trop court pour détecter de nombreuses autres présentations cliniques indiquées plus haut.

Comme indiqué dans le tableau des données probantes, les conclusions de l'essai de Nadelman présentaient de sérieuses imprécisions.

Pour toutes les raisons mentionnées ci-dessus, les données probantes en faveur d'une dose unique de doxycycline auraient dû être déclassées d'au moins deux niveaux.

La recommandation d'une dose unique de doxycycline a apparemment échoué à prendre en considération un problème de sécurité important concernant l'échec thérapeutique, car ses dangers potentiels n'ont pas été évoqués. Il aurait dû être indiqué que dans l'étude du traitement à dose unique, le patient ayant développé un érythème migrant n'a pas été testé dans la deuxième étape du suivi. (Nadelman 2001) La provocation d'un statut séronégatif pourrait conduire à des retards de diagnostic lorsque des patients traités de cette manière présentent des manifestations de la maladie de Lyme sans EM. (Maloney 2011) Comme indiqué plus tôt, la non-inhibition de la réponse immunitaire est une valeur essentielle du patient. (Cameron 2014)

En aboutissant à une forte recommandation d'un traitement antibiotique prophylactique à dose unique de doxycycline, le comité de recommandations est en violation des conseils GRADE de base qui déterminent comment la force d'une recommandation est choisie. Explicitement, une recommandation faible sera opportune lorsque : la marge entre les bénéfiques et les dangers est étroite ou incertaine, la qualité de la preuve est faible, et quand les valeurs et préférences du patient varient de manière significative ou sont incertaines. (Andrews 2013b) Ces trois conditions sont présentes lorsqu'il s'agit d'un traitement antibiotique prophylactique, ce qui rend indéfendable la forte recommandation de proposer un traitement à dose unique

de doxycycline. Plus important, l'inefficacité relative de la dose unique de doxycycline et de son potentiel d'inhibition de la réponse immunitaire exige une recommandation faible contre la dose unique de doxycycline.

#### References:

Cameron DJ, Johnson LB, Maloney EL. Evidence assessments and guideline recommendations in Lyme disease: the clinical management of known tick bites, erythema migrans rashes and persistent disease. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014; 12(9):1103-35. doi: 10.1586/14787210.2014.940900.

Maloney EL. The management of *Ixodes scapularis* bites in the upper Midwest. *WMJ.* 2011 Apr;110(2):78-81; quiz 85.

Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D, et al. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an *Ixodes scapularis* tick bite. *N Engl J Med.* 2001;345:79-84.

Zeidner N, Brandt KS, Dadey E, Dolan MC, Happ C, Piesman J. Sustained release formulation of doxycycline hyclate for prophylaxis of tick bite infection in a murine model of Lyme borreliosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:2697-2699.

Zeidner N, Massung R, Dolan M, et al. A sustained-release formulation of doxycycline hyclate (Atridox) prevents simultaneous infection of *Anaplasma phagocytophilum* and *Borrelia burgdorferi* transmitted by tick bite. *J Med Microbio.* 2008;57:463-468.

Page 24, lignes 570-571

L'ébauche du texte est un peu trompeuse. Bien qu'il y avait en tout 1082 sujets, seulement 539 ont été traités avec un placebo. Bien qu'il soit correct que seulement 3% des patients traités au placebo ait développé la maladie de Lyme, sans connaître des détails supplémentaires de ces études relativement anciennes, les médecins risquent de sous-estimer le risque actuel de contracter la maladie de Lyme. Sur les quatre études citées, deux n'ont pas analysé les infections des tiques. (Agre 1993; Nadelman 2001) Dans la plus petite des deux études ayant analysé les tiques, seulement 21 tiques sur 56 (38%) étaient pertinentes pour les analyses : (Costello 1989) le taux d'infection était de 29%. Dans l'étude la plus large, 344 tiques sur 387 (89%) ont été analysées et leur taux d'infection était bien plus faible (15%). (Shapiro 1992) Le faible taux d'infection de cette étude plus large influence fortement le risque de placebo. Etant donné que les populations d'*Ixodes* de nombreuses régions du pays ont des taux d'infection bien supérieurs à 20%, il est probable que le risque de piqûres de tiques non traitées surpasse le seuil du traitement empirique établi par Magid et collègues. (Magid 1992)

#### References:

Agre F, Schwartz R. The value of early treatment of deer tick bites for the prevention of Lyme disease. *Am J Dis Child.* 1993;147:945-947.

Costello C, Steere A, Pinkerton R, Feder H Jr. A prospective study of tick bites in an endemic area for Lyme disease. *J Infect Dis.* 1989;159:136-139.

Magid D, Schwartz B, Craft J, Schwartz JS. Prevention of Lyme disease after tick bites. A cost-effectiveness analysis. *N Engl J Med.* 1992 Aug 20;327(8):534-41.

Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D, et al. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an *Ixodes scapularis* tick bite. *N Engl J Med.* 2001;345:79-84.

Shapiro E, Gerber M, Holabird N, et al. A controlled trial of antimicrobial prophylaxis for Lyme disease after deer-tick bites. *N Engl J Med.* 1992;327:1769-1773.

## Maladie de Lyme avec localisation précoce (érythèmes migrants)

Page 25, ligne 585

La maladie de Lyme qui est localisée de manière précoce, n'est pas synonyme d'érythème migrant (EM). En effet, certains patients, qui ont une maladie de Lyme au stade primaire et présentent des symptômes similaires à la grippe, ne présentent pas un érythème migrant (EM). Il est important que les cliniciens soient

bien avertis qu'il y a une grande incertitude quant aux études concernant les diagnostics et les traitements des patients avec EM, et qu'ils aient la possibilité de les généraliser aux patients qui ont une maladie de Lyme au stade précoce et qui n'ont pas d'EM. Selon les informations des cas en surveillance au CDC, 30% des cas signalés n'avaient pas d'éruption de type EM. (Schwartz 2017)

Par opposition aux directives de NICE (NICE 2018), la version actuelle ne propose aucun conseil sur cet important sujet clinique. Les directives devraient rappeler aux cliniciens qu'une affection ressemblant à une grippe, sera la seule manifestation d'une maladie à son stade initial chez une importante proportion de patients et que le diagnostic clinique de la maladie de Lyme est garanti dans des situations où il est connu qu'il y a eu morsure par une tique ou bien qu'il y ait un potentiel d'avoir été exposé à une tique. (Steere 2003). En outre, les directives devraient informer les cliniciens à propos du manque d'études et de preuves cliniques pour les cas de maladie de Lyme se présentant sans EM au stade précoce. Malgré que la certitude concernant l'efficacité du traitement antibiotique pour la présentation d'un EM est très faible (Cameron 2014 ; NICE 2018) les bénéfices potentiels pour la maladie précoce sans EM (guérison, prévention de la progression de la maladie et rechute, qualité de vie) ont plus de chance de l'emporter sur les effets indésirables. (Steere 2003a ; Steere 2003b) Par conséquent, on devrait faire une recommandation pour prendre un traitement.

#### References:

Cameron DJ, Johnson LB, Maloney EL. Evidence assessments and guideline recommendations in Lyme disease: the clinical management of known tick bites, erythema migrans rashes and persistent disease. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014 Sep;12(9):1103-35. doi: 10.1586/14787210.2014.940900.

National Institute for Health and Care Excellence. Lyme disease: diagnosis and management [D] Evidence review for the management of erythema migrans NICE guideline 95 Evidence review April 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng95/evidence>. Accessed on July 21,2019.

Schwartz AM, Hinckley AF, Mead PS, Hook SA, Kugeler KJ. Surveillance for Lyme Disease - United States, 2008-2015. *MMWR Surveill Summ.* 2017, 66(22),1 –12, doi: 10.15585/mmwr.ss6622a1.

Steere AC (a), Dhar A, Hernandez J, Fischer PA, Sikand VK, Schoen RT, Nowakowski J, McHugh G, Persing DH. Systemic symptoms without erythema migrans as the presenting picture of early Lyme disease. *Am J Med.* 2003 Jan;114(1):58-62.

Steere AC (b), Sikand VK. The presenting manifestations of Lyme disease and the outcomes of treatment. *N Engl J Med.* 2003 Jun 12;348(24):2472-4.

### *Quel est la stratégie de tests privilégiée pour le diagnostic d'un érythème migrant ?*

Page 25, lignes 595-598

Comme noté dans le rapport NICE, la sensibilité est la seule issue du diagnostic axé sur le patient. Plus spécifiquement, les valeurs prédictives positives ou négatives, et la courbe de fonction d'efficacité du récepteur (ROC), ou l'aire sous la courbe ont d'importantes conséquences sur le diagnostic. (NICE 2018a). Etant donné que le test deux-tiers est insensible à la maladie au stade précoce, il est approprié que le panel recommande que les cliniciens établissent leur verdict clinique en tenant compte du diagnostic de l'érythème migrant plutôt qu'en s'appuyant sur les tests laboratoires.

Le diagnostic clinique d'un érythème migrant devrait reposer sur le potentiel d'exposition à des tiques infectées. Toutefois, il est bien trop réducteur de demander, ainsi que le fait le commentaire additionnel, que le diagnostic ne puisse être établi qu'au sein de régions endémiques connues. Les zones couvertes par les tiques sont en train de s'étendre rapidement et naturellement, les statistiques des services de santé publique sur la réalité des zones endémiques sont en retard par rapport à la réalité de ce qui se passe dans le monde. (Eisen 2016) Il est fondamental de reconnaître qu'une endémicité faible au niveau global d'un état en raison de grandes zones à faible endémicité, peut masquer des foyers à haute endémicité. Les taux d'infections à travers diverses localités en Californie le confirment. (Eisen 2017) Ainsi, limiter le diagnostic clinique du EM de cette façon conduira à passer à côté ou à retarder les diagnostics. Alors que les tests sérologiques des patients

avec EM dans des zones à faible endémicité pourraient prendre en compte certains des oubliés, la sensibilité du test deux-tiers est trop faible pour constituer un garde-fou plausible contre les sous-diagnostic des EM. (NICE 2018b)

A la fois NICE et ILADS prennent en compte l'issue des ces patients à un état critique : 1) Retour au stade de l'état de santé avant-Lyme (guérison), 2) Réduction des symptômes, 3) Qualité de vie (toute méthode mesurable valable), 4) Prévention de la récurrence des symptômes. (Cameron 2014 ; NICE 2018b). Ainsi que NICE l'indique clairement, les effets indésirables peuvent avoir de l'importance pour les patients sans être essentiel. (NICE 2018b). Par conséquent, les effets indésirables sont relativement moins importants que les bénéfices potentiels du traitement. Le risque potentiel d'une courte série d'antibiotiques, qui par la suite se révélerait inutile, est un compromis que beaucoup de patients sont prêts à consentir.

En émettant une forte recommandation à propos du diagnostic d'érythème migrant, qui impose des données épidémiologiques restrictives souvent inconnues ou non disponibles pour les cliniciens, le groupe d'experts viole l'essence même des orientations et la façon dont le poids d'une recommandation est choisi. Plus précisément, on fait appel à une faible recommandation quand : la différence entre les avantages et les inconvénients est proche ou pas claire, la qualité des preuves est faible, et les valeurs du patient et les préférences varient de manière significative ou sont incertaines. (Andrew 2013) Ces trois aspects fonctionnent en limitant le diagnostic clinique des érythèmes migrants dans les zones hautement endémiques, rendant les fortes recommandations indéfendables. Ainsi, la force des recommandations devraient être réduites à « faible » et/ou l'aspect épidémiologique de la recommandation retiré.

#### References:

Eisen RJ, Eisen L Beard CB. County-Scale Distribution of *Ixodes scapularis* and *Ixodes pacificus* (Acari: Ixodidae) in the Continental United States. *J Med Entomol.* 2016 Mar;53(2):349-86.

Eisen RJ, Clark RJ, Monaghan AJ, Eisen L, Delorey MJ, Beard CB. Host-Seeking Phenology of *Ixodes pacificus* (Acari: Ixodidae) Nymphs in Northwestern California in Relation to Calendar Week, Woodland Type, and Weather Conditions. *J Med Entomol.* 2017 Jan;54(1):125-131. doi: 10.1093/jme/tjw155.

Cameron DJ, Johnson LB, Maloney EL. Evidence assessments and guideline recommendations in Lyme disease: the clinical management of known tick bites, erythema migrans rashes and persistent disease. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014 Sep;12(9):1103-35. doi: 10.1586/14787210.2014.940900.

National Institute for Health and Care Excellence, (a). Lyme disease: diagnosis and management [C] Evidence reviews for diagnostic tests. NICE guideline 95 Diagnostic evidence review April 2018 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng95/evidence>. Accessed on Aug 5,2019.

National Institute for Health and Care Excellence, (b). Lyme disease: diagnosis and management [D] Evidence review for the management of erythema migrans NICE guideline 95 Evidence review April 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng95/evidence>. Accessed on July 21,2019.

Pages 26-27, lignes 617-622

Les résultats du diagnostic axé autour du patient donnent la priorité au test de sensibilité par rapport aux particularités, car celui-ci conduira à ce que moins de patients se voient refuser des antibiotiques à un moment où ils seraient les plus efficaces. (NICE 2018a). Ce passage prend en compte l'insensibilité du test conventionnel deux-tiers dans le stade précoce de la maladie de Lyme et identifie une approche modifiée du test avec une sensibilité accrue. Toutefois, le passage poursuit en suggérant que le degré d'amélioration de la sensibilité atteint grâce à la méthodologie modifiée deux-tiers (séquence EIAs) est géré suivant les tests particuliers qui ont été utilisés. Si la probabilité de résultats positifs dépend effectivement du fabricant, cela souligne les inexactitudes et la faible reproductibilité des tests sérologiques disponibles.

Etant donné les limitations des tests deux-tiers et l'approche des tests sérologiques au stade précoce, la maladie non soignée et la convalescence, les recommandations devraient rappeler aux cliniciens ainsi qu'aux patients, que malgré les résultats négatifs aux tests, ils ont besoin d'être vigilants en ce qui concerne la possibilité d'une maladie de Lyme en cours d'évolution. Si le doute d'une maladie de Lyme subsiste, le test devrait être reproduit 4 à 6 semaines après.

#### References:

- National Institute for Health and Care Excellence, (a). Lyme disease: diagnosis and management [D] Evidence review for the management of erythema migrans NICE guideline 95 Evidence review April 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng95/evidence>. Accessed on July 21,2019
- National Institute for Health and Care Excellence, (b). Lyme disease: diagnosis and management [C] Evidence reviews for diagnostic tests. NICE guideline 95 Diagnostic evidence review April 2018 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng95/evidence>. Accessed on Aug 5,2019.

### *Quels sont les traitements antibiotiques privilégiés pour soigner un érythème migrant ?*

Page 28, ligne 663

La force de la preuve qui justifie cette recommandation est exagérée. Le NICE et les recommandations de l'ILADS ont évalué la qualité des preuves comme étant faible ou très faible. (NICE 2018 ; Cameron 2014). Etant donné la disparité des éléments de preuve entre NICE et ILADS, et avec les recommandations proposées, ces dernières ont soit besoin de réduire l'évaluation des preuves de ces essais de manière pertinente ou bien d'expliquer pourquoi l'estimation des preuves est considérablement plus élevée que dans les autres sources.

Les conclusions tournées vers les patients en phase critique incluent : 1) Le retour à l'état de santé avant Lyme, 2) La prévention des manifestations persistantes de la maladie de Lyme, 3) La qualité de vie (n'importe quelle mesure), 4) La prévention de la rechute de l'EM, 5) La guérison de l'EM, et 6) la réduction des symptômes de l'EM. (NICE 2018 ; Cameron 2014). Les effets secondaires sont des aboutissements importants des patients. (NICE 2018 ; Cameron 2014). En général, les essais cités dans les grilles d'évaluation de preuves n'ont pas évalué les issues critiques qui peuvent en découler. A la place, ils ont utilisé des marqueurs de substitution, tels que « Patients ayant trouvé des traces objectives de la maladie de Lyme (6 mois après et plus tard) ». (Arnez 1999 ; Arnez 2002 ; Barsic 2000 ; Dattwyler 1990 ; Eliassen 2018 ; Eppes 2002 ; Luft 1996 ; Luger 1995 ; Massarotti 1992 ; Nadelman 1992 ; Strle 1993 ; Strle 1996 ; Weber 1993). Comme telles, toutes ces preuves devraient être déclassées comme indirectes. Notons, un essai plus récent aux Etats-Unis a utilisé la qualité de vie, et pas un substitut, comme objectif de l'aboutissement de l'étude. (Aucott 2013).

Même si « Les patients ont constaté des traces objectives de la maladie de Lyme (à 6 mois et au-delà) » est un substitut insuffisant pour la qualité de la vie, il est utile de regarder le taux de preuve au sein des grilles des 8 tests pour cet objectif. Alors que la céfuroxime/amoxicilline et l'azithromycine versus les grilles d'amoxicilline, ont évalué la teneur des preuves comme modérée à cette issue, la preuve sur les six restant était évalué comme de basse qualité. On devrait noter que les sujets relatifs à l'amoxicilline dans les essais de Massarotti et aussi reçu de la probenecid ; (Massaroti 1992), par conséquent, la preuve dans le tableau de l'azithromycine versus l'amoxicilline devrait être déclassé de deux niveaux sur le motif d'être sérieusement non direct sur ce point.

Neuf des quinze études citées dans le tableau de preuves ont été conduites en Europe (Arnez 1999 ; Arnez 2002 ; Barsic 2000 ; Eliassen 2018 ; Strle 1992 ; Strle 1996 ; Weber 1993). Etant donné que les lésions EM européennes ont bien plus de chance d'être causées par *B.afzelii* plutôt que par *B.burgdorferi* (Makhani 2011) et qu'il n'y a pas de preuves que les constatations des essais européens sont généralisées au patients Nord

Américains, ces études devraient être purement et simplement ignorées ou bien retravaillées comme étant indirectes.

En plus de l'essai de Massarotti, l'essai Dattwyler inclut aussi le traitement d'amoxicilline. (Dattwyler 1990 ; Massarotti 1992). En conséquence, les deux études ont deux sources indirectes et devraient être retravaillées d'au moins deux niveaux.

Une partialité était notée par les deux évaluations de NICE et ILADS. (Cameron 2014 ; NICE 2018). Un essai américain était tendancieux quant à ses hauts scores inachevés ; (Luger 1995). Sa force devrait être réduite d'autant plus. Des sources partiales additionnelles d'un essai clinique à l'autre incluaient de longues périodes d'observation (les périodes de courtes observations ont moins de chance de détecter les rechutes), larges définitions excessives de réussite, l'utilisation de méthodologie statistiques non ITT.

En prenant en compte ces déficiences dans leur globalité, les documents cités sont de pauvre ou très pauvre qualité. En établissant de fortes recommandations à propos du traitement privilégié pour soigner l'EM, le GRADE viole la façon dont le comité GRADE choisit la force des recommandations. Plus spécifiquement, une recommandation faible serait de mise quand : la différence entre les avantages et les inconvénients est mince ou pas claire, la qualité des preuves est faible, et les valeurs et les préférences du patient varient de manière significative ou bien sont incertaines. (Andrew 2013). Les trois fonctionnant à propos des traitements de l'EM, rendant la forte recommandation indéfendable. S'il est vrai que le système GRADE permet une forte recommandation au regard de preuves de basse qualité, cela devrait être pris en considération lorsque le risque-bénéfice privilégie une action particulière telle que la plupart des patients seraient en accord avec ce choix. (Andrews 2013a). Les valeurs des patients concernant les interventions des antibiotiques sont hétérogènes. (NICE 2018 ; Cameron 2014). Par conséquent, les fortes recommandations de certains antibiotiques ne suivent pas le modèle du GRADE au sujet du développement du guide des recommandations. (Andrews 2013a). Ainsi, la force de la recommandation devrait être réduite à « faible ».

## References:

- Arnez M, Radsel-Medvescek A, Pleterski-Rigler D, Ruzic-Sabljić E, Strle F. Comparison of cefuroxime axetil and phenoxymethyl penicillin for the treatment of children with solitary erythema migrans. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 1999; 111(22-23):916-922.
- Arnez M, Pleterski-Rigler D, Luznik-Bufon T, Ruzic-Sabljić E, Strle F. Solitary erythema migrans in children: comparison of treatment with azithromycin and phenoxymethylpenicillin. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2002; 114(13-14):498-504.
- Arnez M, Ruzic-Sabljić E. Azithromycin is equally effective as amoxicillin in children with solitary erythema migrans. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2015; 34(10):1045-1048.
- Aucott JN, Rebman AW, Crowder LA, Kortte KB. Post-treatment Lyme disease syndrome symptomatology and the impact on life functioning: is there something here? *Qual Life Res*. 2013 Feb;22(1):75-84.
- Barsic B, Maretic T, Majerus L, Strugar J. Comparison of azithromycin and doxycycline in the treatment of erythema migrans. *Infection*. 2000; 28(3):153-156.
- Cameron DJ, Johnson LB, Maloney EL. Evidence assessments and guideline recommendations in Lyme disease: the clinical management of known tick bites, erythema migrans rashes and persistent disease. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014 Sep;12(9):1103-35. doi: 10.1586/14787210.2014.940900.
- Dattwyler RJ, Volkman DJ, Conaty SM, Platkin SP, Luft BJ. Amoxicillin plus probenecid versus doxycycline for treatment of erythema migrans borreliosis. *Lancet*. 1990 Dec 8;336(8728):1404-6.
- Eliassen KE, Reiso H, Berild D, Lindbæk M. Comparison of phenoxymethylpenicillin, amoxicillin, and doxycycline for erythema migrans in general practice. A randomized controlled trial with a 1-year follow-up. *Clin Microbiol Infect*. 2018 Dec;24(12):1290-1296. doi: 10.1016/j.cmi.2018.02.028.
- Eppes SC, Childs JA. Comparative study of cefuroxime axetil versus amoxicillin in children with early Lyme disease. *Pediatrics*. 2002; 109(6):1173-1177.
- Luft BJ, Dattwyler RJ, Johnson RC, Luger SW, Bosler EM, Rahn DW et al. Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans. A double-blind, randomized, controlled trial. *Annals of Internal Medicine*. 1996; 124(9):785-791.

Luger SW, Papparone P, Wormser GP, Nadelman RB, Grunwaldt E, Gomez G et al. Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in treatment of patients with early Lyme disease associated with erythema migrans. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1995; 39(3):661-667.

Makhani N, Morris SK, Page AV, Brophy J, Lindsay LR, Banwell BL, Richardson SE. A Twist on Lyme: the Challenge of Diagnosing European Lyme Neuroborreliosis *J Clin Microbiol*. 2011 Jan; 49(1): 455–457.

Massarotti EM, Luger SW, Rahn DW, Messner RP, Wong JB, Johnson RC et al. Treatment of early Lyme disease. *American Journal of Medicine*. 1992; 92(4):396-403.

Nadelman RB, Luger SW, Frank E, Wisniewski M, Collins JJ, Wormser GP. Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in the treatment of early Lyme disease. *Annals of Internal Medicine*. 1992; 117(4):273-280.

National Institute for Health and Care Excellence. Lyme disease: diagnosis and management [D] Evidence review for the management of erythema migrans NICE guideline 95 Evidence review April 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng95/evidence>. Accessed on July 21,2019.

Strle F, Ruzic E, Cimperman J. Erythema migrans: comparison of treatment with azithromycin, doxycycline and phenoxymethylpenicillin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1992; 30(4):543-550.

Strle F, Preac-Mursic V, Cimperman J, Ruzic E, Maraspin V, Jereb M. Azithromycin versus doxycycline for treatment of erythema migrans: clinical and microbiological findings. *Infection*. 1993; 21(2):83-88.

Strle F, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Ruzic-Sabljić E, Cimperman J. Azithromycin and doxycycline for treatment of borrelia culture-positive erythema migrans. *Infection*. 1996; 24(1):64-68.

Weber K, Wilske B, Preac-Mursic V, Thurmayer R. Azithromycin versus penicillin V for the treatment of early Lyme borreliosis. *Infection*. 1993; 21(6):367-372.

## Pages 28-29, lignes 667-670

Les documents cités (Streer 1980 ; Steere 1983 ; Streere 1987) ne soutiennent pas l'affirmation que « les traitements utilisés actuellement ...vont réellement prévenir le développement disséminé des manifestations de la maladie de Lyme. » Dans l'étude datant de 1987, les patients avaient déjà de l'arthrite au moment de l'intervention. Dans le document de 1983, environ 25% avaient des manifestations persistantes pendant 1-2 ans après le traitement. En outre, les traitements utilisés dans cette étude (tétracycline/érythromycine/phénoxyéthyl pénicilline 250mg quatre fois par jour) ne sont pas utilisés actuellement. Dans l'étude de 1980, 8 sujets ont reçu des antibiotiques pourtant, en dépit du fait qu'un traitement par pénicilline a été commencé pendant 2 semaines au début de l'EM, 2 (25%) des patients ont développé une cardite. La prévention du développement de la maladie de Lyme persistante est un résultat critique tourné vers les patients. (NICE 2018 ; Cameron 2014) Etant donné que le taux d'échec dans les deux précédentes études était de 25% (Steere 1980 ; Steere 1983), les documents cités ne démontrent pas que les antibiotiques utilisés actuellement ont des propriétés thérapeutiques suffisantes.

Le bilan ne montre pas les comptes-rendus des essais et des cas des patients qui développent une forme disséminée de la maladie malgré le fait qu'ils ont reçu un traitement antibiotique pour l'EM. Par exemple, les sujets dans les tests par Logigian ont développé des manifestations de la maladie de Lyme au niveau du système nerveux périphérique, en dépit du fait qu'ils avaient pris précédemment un traitement antibiotique. (Logigian 1990 ; Logigian 1999) « Avant d'être inscrits dans notre étude, 15 (83%) de nos 18 patients ont été soignés précédemment avec des antibiotiques, généralement par voie orale, pour un stade précoce d'arthrite de Lyme. » (Logigian 1999)

## References:

Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *N Engl J Med*. 1990 Nov 22;323(21):1438-44.

Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Successful treatment of Lyme encephalopathy with intravenous ceftriaxone. *J Infect Dis*. 1999 Aug;180(2):377-83.

Steere AC, Batsford WP, Weinberg M, Alexander J, Berger HJ, Wolfson S, Malawista SE. Lyme carditis: cardiac abnormalities of Lyme disease. *Ann Intern Med*. 1980 Jul;93(1):8-16.

Steere AC, Hutchinson GJ, Rahn DW, Sigal LH, Craft JE, DeSanna ET, Malawista SE. Treatment of the early manifestations of Lyme disease. *Ann Intern Med.* 1983 Jul;99(1):22-6.

Steere AC, Schoen RT, Taylor E. The clinical evolution of Lyme arthritis. *Ann Intern Med.* 1987 Nov;107(5):725-31.

## ***Pendant combien de temps un patient avec EM devrait être soigné ?***

Page 30, Ligne 700-703

Le durée recommandée et l'estimation de la force des preuves ne sont pas étayées par l'étalon témoin. La force de la preuve qui soutient cette recommandation est exagérée. Les recommandations de NICE et ILADS ont donné un ratio de qualité de la preuve comme étant faible ou très faible. (NICE 2018 ; Cameron 2014). Etant donné la disparité du ratio entre les preuves de NICE et ILADS, et les recommandations proposées, celles-ci ont soit besoin d'être déclassées pour ces tests ou bien on doit expliquer pourquoi l'estimation de ces preuves sont bien plus élevées que dans les autres sources.

Seulement 4 documents sur 5 sont évalués dans le tableau des preuves. (Dattwyler 1997 ; Stupica 2012 ; Wormser 2003). Parmi ceux-ci, 3 des essais ont été menés en Europe. (Eliassen 2018 ; Stupica 2012). Le seul essai qui a étudié 14d d'amoxicilline a été réalisé en Europe. (Stupica 2012). Des deux études citées évaluant 10 jours de doxycycline par rapport à une durée plus longue de la doxycycline (Stupica 2012, Wormser 2003), une seule a été menée en Amérique du Nord. (Wormser 2003).

Aucun des essais cités dans les tableaux d'évaluation des preuves pour cette question n'a examiné l'utilisation de céfuroxime ou d'azithromycine.

Il manque vraisemblablement des tableaux pour les essais faits aux États-Unis, comparant 5 jours d'azithromycine à 10 jours de doxycycline (Massarotti, 1992) ; 5 jours d'azithromycine à 10 jours d'amoxicilline et probénécide (Massarotti, 1992) ; et comparant 7 jours d'azithromycine à 20 jours d'amoxicilline. (Luft 1996). L'information concernant la comparaison les 5 jours d'azithromycine à 10 jours de doxycycline est particulièrement pertinente. Au cours de cet essai, 27 sujets avaient initialement été randomisés dans le groupe traité à la doxycycline, mais 5 ont été exclus par la suite pour non-respect des critères d'entrée. (Massarotti, 1992). Sur les 22 sujets restants, 7 ont été immédiatement re-traités avec des antibiotiques par voie orale et un autre a été re-traité plus tard, au ceftriaxone. (Massarotti, 1992). Sur le plan clinique, les 10 jours de doxycycline ont échoué pour 8 sur 22 (36%) des cas. Ne pas inclure cet essai dans l'évaluation des preuves, biaise et surestime les résultats d'efficacité globaux pour les 10 jours de doxycycline.

L'évaluation des preuves pour les deux essais menés aux États-Unis portant sur la durée du traitement antibiotique (Dattwyler 1997; Wormser 2003) n'a pas pris en compte la qualité de vie ni le retour à l'état de santé antérieur à la maladie de Lyme, des résultats d'importance critique pour les patients. (NICE 2018; Cameron 2014) L'évaluation des preuves pour l'étude Dattwyler a bien pris en compte ce résultat - Les patients présentant des résultats objectifs pour la maladie de Lyme (à 6 mois et plus), mais ce n'est pas le cas pour l'essai Wormser et al. Cette évaluation ne tient compte que de la résolution de l'éruption cutanée de l'EM à 20 jours (remarque: la résolution des symptômes n'était pas un élément de ce résultat) et divers événements indésirables (Wormser 2003).

Bien que le tableau mentionne la «résolution EM à 20 jours» comme résultat crucial, il ne s'agit pas d'un résultat essentiel centré sur le patient. En plus des deux résultats centrés sur le patient mentionnés ci-dessus, des résultats centrés sur le patient incluent la prévention des manifestations persistantes de la maladie de

Lyme, la prévention de la rechute (réapparition) de l'EM, la résolution de l'EM et la réduction de ses symptômes. (NICE 2018; Cameron 2014). Étant donné que cet essai avait une période d'observation de 30 mois, il est très déconcertant que le seul résultat lié à la maladie pris en compte pour l'évaluation soit la résolution de l'EM à 20 jours. Le brouillon des tableaux supplémentaires doit être révisé pour inclure les données des résultats de l'intervalle et du résultat final (30 mois).

L'évaluation de la force des résultats de Dattwyler et al dans le document est «faible», en raison de son caractère indirect et de son imprécision. Il devrait être réduit encore plus en raison de son biais. L'évaluation de la force des résultats à 20 jours de Wormser et al était «élevée», mais cette qualification ne s'appuie pas sur des résultats centrés sur le patient, étant donné que le tableau n'en inclut aucun. L'essai de Wormser et al devrait être déclassé de 2 niveaux pour son grand caractère indirect (utilisation de résultats indirects). L'essai devrait également être déclassé en raison de son taux d'attrition exceptionnellement élevé et de l'utilisation d'une méthodologie statistique de non-ITT. (Intention To Treat)

Il est à noter que le tableau détaillé d'évaluation des preuves NICE relatif à l'essai Wormser (NICE 2018, pages 23 à 24) a mis en évidence plusieurs problèmes qui n'étaient pas notés dans les documents complémentaires. Sur la base de ses multiples paramètres d'évaluation, NICE a évalué la force probante de l'essai comme étant faible / très faible. Les preuves relatives aux résultats individuels ont été dégradées en raison de biais, d'imprécision et, dans certains cas, de caractère indirect (utilisation de résultats indirects).

Pour toutes les raisons énumérées ci-dessus, les directives proposées doivent rétrograder de manière appropriée le niveau de preuve à très bas.

Les patients atteints de lésions d'érythème migrant constituent un groupe hétérogène. Ils diffèrent en ce qui concerne le type et la gravité des symptômes qui leur sont associés, la durée de la maladie, l'infection des espèces de *Borrelia*, la présence de co-infections et leur statut sérologique. (Arnez 1999; Arnez 2002; Barsic 2000; Dattwyler 1990; Eliassen 2018; Eppes 2002; Luft 1996; Luger 1995; Massarotti 1992; Nadelman 1992; Strle 1992; Strle 1993; Strle 1996; Weber 1993).

En aboutissant à une recommandation forte concernant la durée du traitement antibiotique, le groupe de référence viole les recommandations de base de GRADE régissant la manière dont la force d'une recommandation est choisie. En particulier, une recommandation faible s'impose lorsque: l'écart entre avantages et inconvénients est étroit ou peu clair, la qualité des preuves est faible et les valeurs et les préférences des patients varient considérablement ou sont incertaines. Ces trois conditions sont présentes chez les patients présentant un érythème migrant, rendant indéfendable la recommandation forte sur la durée du traitement pour l'érythème migrant.

En outre, cette recommandation forte ne respecte pas le « Manuel IDSA pour l'élaboration de lignes directrices de pratique clinique » disponible sur le site Web IDSA. De la page 51: «Lorsque nous décidons de la direction et du SoR (Stimulus-Organism Response), une étape importante consiste à évaluer notre confiance dans les valeurs et les préférences supposées du patient. Deux facteurs doivent être pris en compte: 1) La variabilité des valeurs et préférences des patients: dans les situations de grande variabilité des valeurs et des préférences, il est moins probable qu'une seule recommandation s'applique uniformément à tous les patients. Si tel est le cas, une recommandation faible est probablement justifiée. 2) La certitude concernant les valeurs

et les préférences: plus l'incertitude entourant les valeurs et les préférences des patients est grande, plus une recommandation faible est susceptible d'être préférée. »

Les priorités du panel sont faussement centrées sur les risques potentiels sans tenir pleinement compte de l'impact que même une amélioration modeste peut avoir sur la qualité de vie, qui est un critère crucial pour les patients. Bien que la méthodologie d'évaluation adoptée pour l'élaboration de ces recommandations et décrite aux lignes 170 à 179 permette de classer les événements indésirables en tant que résultats critiques, elle n'est pas conforme à GRADE ni au Manuel IDSA pour le développement de guides de pratique clinique disponible sur le site Web IDSA. (Andrews 2013b; Manuel IDSA) Le choix de classer les événements indésirables comme étant d'importance critique gonfle indûment l'évaluation de la qualité et accorde indûment plus de poids aux événements indésirables qu'aux effets bénéfiques du traitement. Ainsi, la force de la recommandation ne correspond pas à la qualité réelle des preuves ni aux valeurs du patient.

S'il est vrai que le système GRADE permet de formuler des recommandations fortes en présence de données de faible qualité, cela ne devrait être fait que lorsque le rapport bénéfice / risque favorise une action particulière telle que la plupart des patients seraient d'accord avec ce choix. (Andrews 2013a) La charge de la maladie chez les patients présentant des EM est assez hétérogène, de même que les valeurs des patients en ce qui concerne l'intervention par antibiotiques (Cameron 2014). Ainsi, la forte recommandation contre le retraitement par antibiotiques n'est pas conforme au modèle GRADE dans le développement des recommandations. (Andrews 2013a).

La distinction entre une recommandation forte et une recommandation faible n'est pas une simple question sémantique. Les recommandations fortes limitent de façon stricte les choix thérapeutiques tandis que les recommandations faibles permettent plus d'options de traitement supplémentaires et des soins personnalisés. Plus généralement, les recommandations faibles nécessitent de l'application d'un avis clinique, tandis que les recommandations fortes interdisent son utilisation. Les recommandations, fortes et faibles, sont des jugements formulés au niveau du groupe, mais les résultats moyens des essais cliniques peuvent ou non correspondre aux circonstances particulières d'un patient donné. (Maloney 2009; Kravitz 2008) Une recommandation forte permet essentiellement au panel de supplanter les cliniciens dans leurs décisions pour les patients qu'il n'a jamais vus ou évalués. Les analyses bénéfice / risque spécifiques pour chaque patient sont l'essence même de l'avis clinique, avis qui incombe légitimement au médecin traitant.

Les décisions thérapeutiques exigent que les cliniciens soupèsent une longue liste de variables spécifiques au patient. (Maloney 2009) Pourtant, tous les essais sur l'érythème migrant étaient trop petits pour permettre une analyse en sous-groupes identifiant les patients répondeurs au traitement et les non-répondeurs. (Arnez 1999; Arnez 2002; Barsic 2000; Dattwyler 1990; Eliassen 2018; Eppes 2002; Luft 1996; Luger 1995; Massarotti 1992; Nadelman 1992; Strle 1992; Strle 1993; Strle 1996; Weber 1993)

La décision concernant la durée du traitement antibiotique doit tenir compte du type et de la gravité des symptômes présents, y compris des altérations fonctionnelles ou de qualité de vie; si la maladie semble progresser; statut immunitaire; la présence d'infections concomitantes et de comorbidités; et la tolérance aux médicaments. (Cameron 2014; Maloney 2009) La décision de renoncer à des antibiotiques supplémentaires devrait prendre en considération : si des thérapies alternatives existent ; les risques et les avantages associés aux thérapies alternatives; et les risques associés au fait de ne pas traiter une infection en cours. (Cameron 2014; Maloney 2009)

Deux autres groupes, ILADS et NICE, ont examiné la question de la durée du traitement antibiotique chez les patients atteints d'érythème migrant et leurs recommandations diffèrent nettement de celles proposées dans le présent projet. (NICE 2108; Cameron 2014) ILADS recommande que la durée du traitement antibiotique soit de 4 à 6 semaines et NICE recommande 3 semaines.

#### References:

- Cameron DJ, Johnson LB, Maloney EL. Evidence assessments and guideline recommendations in Lyme disease: the clinical management of known tick bites, erythema migrans rashes and persistent disease. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014 Sep;12(9):1103-35. doi: 10.1586/14787210.2014.940900.
- Eliassen KE, Reiso H, Berild D, Lindbæk M. Comparison of phenoxymethylpenicillin, amoxicillin, and doxycycline for erythema migrans in general practice. A randomized controlled trial with a 1-year follow-up. *Clin Microbiol Infect*. 2018 Dec;24(12):1290-1296. doi: 10.1016/j.cmi.2018.02.028.
- Dattwyler RJ, Luft BJ, Kunkel MJ et al. Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated Lyme disease. *N Engl J Med*, 337(5), 289-294 (1997).
- Luft BJ, Dattwyler RJ, Johnson RC, Luger SW, Bosler EM, Rahn DW et al. Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans. A double-blind, randomized, controlled trial. *Annals of Internal Medicine*. 1996; 124(9):785-791.
- Makhani N, Morris SK, Page AV, Brophy J, Lindsay LR, Banwell BL, Richardson SE. A Twist on Lyme: the Challenge of Diagnosing European Lyme Neuroborreliosis *J Clin Microbiol*. 2011 Jan; 49(1): 455–457.
- Massarotti EM, Luger SW, Rahn DW, Messner RP, Wong JB, Johnson RC et al. Treatment of early Lyme disease. *American Journal of Medicine*. 1992; 92(4):396-403.
- National Institute for Health and Care Excellence. Lyme disease: diagnosis and management [D] Evidence review for the management of erythema migrans NICE guideline 95 Evidence review April 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng95/evidence>. Accessed on July 21,2019.
- Stupica D, Lusa L, Ruzic-Sabljić E, Cerar T, Strle F. Treatment of erythema migrans with doxycycline for 10 days versus 15 days. *Clinical Infectious Diseases*. 2012; 55(3):343-350
- Wormser GP, Ramanathan R, Nowakowski J, McKenna D, Holmgren D, Visintainer P et al. Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of Internal Medicine*. 2003; 138(9):697-704

Page 30, ligne 706

La référence 114 (Tibbles) n'a pas évalué la durée du traitement.

Page 30-31, lignes 708-711.

Il est trompeur d'affirmer qu'«un essai clinique prospectif, randomisé, à double aveugle et contrôlé par placebo de patients avec un EM a montré une efficacité en 10 jours équivalente à 20 jours de traitement à la doxycycline» sans énumérer tous les problèmes identifiés lors de cet essai. (NICE 2018; Cameron 2014) Des problèmes tels que les suivants: biais dûs à un taux de non-achèvement élevé (~ 50%) et à l'utilisation de méthodes statistiques autres que le ITT. Le constat d'efficacité évoqué ne concerne que la résolution de l'EM à 20 jours, ce qui n'est pas un résultat centré sur le patient et ne reflète certainement pas le fait que la maladie de Lyme, telle que décrite page 3 ligne 62, est une "infection clinique complexe".

La deuxième étude comparative sur la durée du traitement par la doxycycline est un essai européen non randomisé. (Stupica 2012) Étant donné que les EM européens sont généralement dus à *B. afzelii* et que ceux d'Amérique du Nord sont presque exclusivement imputables à *B. burgdorferi* (Makhani, 2011), il est faux de supposer que les conclusions de l'essai peuvent être généralisées aux patients nord-américains.

## References:

Cameron DJ, Johnson LB, Maloney EL. Evidence assessments and guideline recommendations in Lyme disease: the clinical management of known tick bites, erythema migrans rashes and persistent disease. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014 Sep;12(9):1103-35. doi: 10.1586/14787210.2014.940900.

Makhani N, Morris SK, Page AV, Brophy J, Lindsay LR, Banwell BL, Richardson SE. A Twist on Lyme: the Challenge of Diagnosing European Lyme Neuroborreliosis *J Clin Microbiol*. 2011 Jan; 49(1): 455–457.

National Institute for Health and Care Excellence. Lyme disease: diagnosis and management [D] Evidence review for the management of erythema migrans NICE guideline 95 Evidence review April 2018.

## Maladie de Lyme Neurologique

Page 32, lignes 747-756

L'encéphalopathie de Lyme, une manifestation bien caractérisée de l'infection à *B. burgdorferi* (Dattwyler 1988; Fallon 2008; Logigian 1990; Logigian 1997; Logigian 1999) peut produire des altérations profondes et invalidantes de la qualité de vie mais elle est fondamentalement ignorée dans ce document. Il n'y a pas de discussion sérieuse ni sur la cause, ni d'examen des données de traitement existantes, ou d'identification des lacunes. Étant donné que de nombreux patients font état de problèmes cognitifs, ce sont des lacunes importantes.

Des descriptions de l'encéphalopathie de Lyme apparaissent pour la première fois dans les années 1980. (Dattwyler 1987; Dattwyler 1988). Un peu plus tard, Logigian le définit comme suit: «L'encéphalopathie de Lyme (EL) est un trouble neuropsychiatrique débutant des mois à des années après le début de l'infection par *Borrelia burgdorferi*. Des preuves objectives de troubles de la mémoire pour les informations verbales et, moins fréquemment, visuelles sont généralement présentes lors des tests neuropsychologiques formels, même si les tests classiques de mémoire au chevet du patient peuvent ne pas être révélateurs. Les autres symptômes et signes associés peuvent inclure une dépression légère, une irritabilité, une fatigue et une somnolence diurne excessive. L'examen du LCR (liquide céphalo-rachidien) peut montrer une réaction en chaîne de la polymérase (PCR) positive pour l'ADN de *B burgdorferi*, la production locale d'anticorps contre *B. burgdorferi* ou la constatation moins spécifique d'une protéine élevée, ou le LCR peut être normal. La pléocytose est rarement retrouvée. » (Logigian 1997).

Bien que les mécanismes physiopathologiques sous-jacents à l'encéphalopathie de Lyme sont encore à définir, cette entité clinique est sous-étudiée. Les explications potentielles incluent une infection subaiguë du SNC, une inflammation du SNC due à des médiateurs inflammatoires produits localement, un afflux de médiateurs inflammatoires provenant de l'extérieur du cerveau, un mimétisme moléculaire et une hypoperfusion cérébrale. (Fallon 2008, Fallon 2010; Logigian 1997; Logigian 1999).

Quels que soient les mécanismes sous-jacents, plusieurs études, généralement de taille modeste, menées aux États-Unis ont mis en évidence une amélioration avec un traitement antibiotique dirigé contre *B. burgdorferi*. (Bloom 1998; Dattwyler 1988; Dattwyler 2005; Fallon 2008; Logigian 1990; Logigian 1997; Logigian 1999). Il est important de noter que plusieurs études ont montré que l'encéphalopathie de Lyme répondait à un traitement antibiotique répété pour la maladie de Lyme. (Bloom 1998; Dattwyler 1988; Logigian 1990; Logigian 1997; Logigian 1999). Dans certains cas, le re-traitement a été entrepris sans constatation objective d'infection en cours. Dans l'étude Logigian 1999, un patient a signalé le retour de symptômes

encéphalopathiques accompagnés d'une baisse des résultats de ses tests neurocognitifs. Malgré le fait que le chercheur reconnaisse que sa rechute n'était pas la preuve d'un échec du traitement, il a été re-traité et s'est amélioré. (Logigian 1999).

#### References:

Bloom BJ; Wyckoff PM; Meissner HC; Steere AC. Neurocognitive abnormalities in children after classic manifestations of Lyme disease. *Pediatric Infectious Disease Journal* 1998; 17(3):189-96.

Dattwyler RJ, Halperin JJ, Pass H, Luft BJ. Ceftriaxone as effective therapy for refractory Lyme disease. *J Infect Dis* 1987;155:1322–5. Dattwyler RJ, Halperin JJ, Volkman DJ, Luft BJ. Treatment of late Lyme borreliosis—randomized comparison of ceftriaxone and penicillin. *Lancet* 1988; 1:1191–4.

Dattwyler RJ, Wormser GP, Rush TJ, et al. A comparison of two treatment regimens of ceftriaxone in late Lyme disease. *Wien Klin Wochenschr* 2005;117:393–7. Fallon BA, Das S, Plutchok JJ, Tager F, Liegner K, Van Heertum R. Functional brain imaging and neuropsychological testing in Lyme disease. *Clin Infect Dis* 1997;25 Suppl 1:S57-63.

Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM, Petkova E, Britton CB, Dwyer E, Slavov I, Cheng J, Dobkin J, Nelson DR, Sackeim HA. A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. *Neurology* 2008;70:992-1003.

Fallon BA, Levin ES, Schweitzer PJ, Hardesty D. Inflammation and central nervous system Lyme disease. *Neurobiol Dis*. 2010 Mar;37(3):534-41. doi: 10.1016/j.nbd.2009.11.016.

Halperin J, Luft B, Anand A, Roque C, Alvarez o, Volkman D, Dattwyler R. Lyme neuroborreliosis: Central nervous system manifestations. *Neurology* 1989; 39:753-759. Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *N Engl J Med* 1990; 323:1438–44.

Halperin JJ, Krupp LB, Golightly MG Halperin JJ, Krupp LB, Golightly MG, Volkman DJ. Lyme borreliosis-associated encephalopathy. *Neurology* 1990;40(9):1340-3.

Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *N Engl J Med* 1990; 323:1438–44.

Logigian EL. Reversible cerebral hypoperfusion in Lyme encephalopathy. *Neurology* 1997;49(6):1661-70.

Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Successful treatment of Lyme encephalopathy with intravenous ceftriaxone. *J Infect Dis* 1999;180:377–83.

## ***XI . Pour quelles cas neurologiques les patients devraient-ils être testés pour la maladie de Lyme?***

Page 36, lignes 839-841

La recommandation forte contre le dépistage chez les patients atteints de SLA, de sclérose en plaques récurrente-rémittente, de maladie de Parkinson ou de démence repose sur des preuves insuffisantes et est inappropriée pour ces groupes de patients. Le panel craint que de faux résultats positifs ne soient générés et que de tels résultats puissent retarder les évaluations et les traitements appropriés et exposer les patients à des antibiotiques inutiles et aux risques que ceux-ci entraîneraient. Cependant, le panel ne pèse pas les inconvénients potentiels des tests par rapport aux avantages potentiels. Les diagnostics considérés ici sont de nature dégénérative et manquent de thérapies curatives. Un vrai résultat positif changerait la vie, un faux positif aurait probablement des conséquences de courte durée.

En aboutissant à une recommandation forte contre le dépistage, le groupe de référence viole les recommandations de base de GRADE régissant la manière dont la force d'une recommandation est choisie. En particulier, une recommandation faible s'impose lorsque: l'écart entre avantages et inconvénients est étroit ou peu clair, la qualité des preuves est faible et les valeurs et les préférences des patients varient considérablement ou sont incertaines.

En outre, cette recommandation forte ne respecte pas le « Manuel IDSA pour l'élaboration de lignes directrices de pratique clinique » disponible sur le site Web IDSA. De la page 51: «Lorsque nous décidons de la direction et du SoR (Stimulus-Organism Reponse), une étape importante consiste à évaluer notre confiance dans les valeurs et les préférences supposées du patient. Deux facteurs doivent être pris en compte: 1) La variabilité des valeurs et préférences des patients: dans les situations de grande variabilité des valeurs et des préférences, il est moins probable qu'une seule recommandation s'applique uniformément à tous les patients. Si tel est le cas, une recommandation faible est probablement justifiée. 2) La certitude concernant les valeurs et les préférences: plus l'incertitude entourant les valeurs et les préférences des patients est grande, plus une recommandation faible est susceptible d'être préférée.

#### References:

Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol.* 2013 Jul;66(7):726-35. doi: 10.1016/j.jclinepi.2013.02.003.

IDSA Handbook on Clinical Practice Guideline Development. Available at: <https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/topics-of-interest/lyme/idsa-handbook-on-cpg-development-10.15.pdf>. Last accessed August 6, 2019.

### ***XIV. Quels sont les traitements antibiotiques préférés pour le traitement des manifestations neurologiques aiguës de la maladie de Lyme sans atteinte parenchymateuse du cerveau ou de la moelle épinière?***

Page 39-40, lignes 915-924

L'évaluation du panel quant à la force des preuves pour cette question, qu'il juge modérée, est exagérée. Les évaluations NICE et Cochrane GRADE ont toutes deux révélé que les preuves étaient très faibles. (Cochrane 2016; NICE 2018) Étant donné la disparité dans l'évaluation des preuves entre celle de NICE et Cochrane et celle des lignes directrices proposées, le panel doit soit rétrograder de façon adéquate l'évaluation des preuves de ces essais, soit expliquer pourquoi son évaluation des preuves fondée sur GRADE est considérablement plus élevée que celle d'autres sources.

NICE inclut les résultats critiques suivants, centrés sur le patient: 1) le retour à l'état de santé antérieur à la maladie de Lyme (guérison), 2) la réduction des symptômes, 3) la qualité de vie (toute mesure validée) et 4) la prévention de la réapparition des symptômes. (NICE 2108) Comme NICE l'indique clairement, les événements indésirables peuvent être importants pour les patients, mais ils ne sont pas cruciaux. (NICE 2018) Par conséquent, les effets indésirables sont relativement moins importants que les avantages potentiels du traitement. En revanche, les résultats du projet n'incluent ni la guérison ou ni la prévention des rechutes.

En ce qui concerne la question examinée dans le cadre de cette évaluation GRADE, les 6 essais analysés ont été menés en Europe. La neuroborréliose européenne est généralement due à *B. garinii* et non à *B. burgdorferi* (l'agent de Lyme aux États-Unis). Rien ne prouve que les résultats du traitement de *B. garinii* puissent être généralisables aux patients nord-américains ; par conséquent, tous les essais devraient être déclassés pour leur caractère indirect. Bien que les informations puissent être utiles, il n'existe pas de tableau comparant deux semaines de ceftriaxone par voie intraveineuse suivies de 100 jours d'amoxicilline par voie orale à deux semaines de ceftriaxone par voie intraveineuse suivies de 100 jours d'amoxicilline par voie orale. (Oksi 1998; Oksi 2007). Le panel a classé les résultats défavorables comme étant d'importance critique, ce qui constitue une erreur significative. Compte tenu de la très faible qualité des preuves concernant les effets du traitement, la «forte recommandation» du panel repose principalement sur un classement exagéré des effets indésirables.

Les patients présentant des manifestations neurologiques aiguës forment un groupe hétérogène. Ils diffèrent par le type et la sévérité de leurs manifestations, le délai avant le diagnostic, la présence de co-infections, l'âge et les comorbidités. Il est important de reconnaître l'existence d'une variation significative des types de patients inclus dans les différentes études.

En aboutissant à une recommandation forte sur le traitement des manifestations neurologiques aiguës sans atteinte parenchymateuse, le groupe de référence viole les recommandations de base de GRADE régissant la manière dont la force d'une recommandation est choisie. En particulier, une recommandation faible s'impose lorsque: l'écart entre avantages et inconvénients est étroit ou peu clair, la qualité des preuves est faible et les valeurs et les préférences des patients varient considérablement ou sont incertaines. (Andrews 2013, b) Ces trois conditions sont présentes chez les patients présentant des manifestations neurologiques aiguës sans atteinte parenchymateuse, rendant indéfendable la recommandation forte contre le retraitement.

En outre, cette recommandation forte ne respecte pas le « Manuel IDSA pour l'élaboration de lignes directrices de pratique clinique » disponible sur le site Web IDSA. De la page 51:

«Lorsque nous décidons de la direction et du SoR, une étape importante consiste à évaluer notre confiance dans les valeurs et les préférences supposées du patient. Deux facteurs doivent être pris en compte: 1) La variabilité des valeurs et préférences des patients: dans les situations de grande variabilité des valeurs et des préférences, il est moins probable qu'une seule recommandation s'applique uniformément à tous les patients. Si tel est le cas, une recommandation faible est probablement justifiée. 2) La certitude concernant les valeurs et les préférences: plus l'incertitude entourant les valeurs et les préférences des patients est grande, plus une recommandation faible est susceptible d'être préférée.

Les priorités du panel sont faussement centrées sur les risques potentiels sans tenir pleinement compte de l'impact que même une amélioration modeste peut avoir sur la qualité de vie, qui est un critère crucial pour les patients. Bien que la méthodologie d'évaluation adoptée pour l'élaboration de ces recommandations et décrite aux lignes 170 à 179 permette de classer les événements indésirables en tant que résultats critiques, elle n'est pas conforme à GRADE ni au Manuel IDSA pour le développement de guides de pratique clinique disponible sur le site Web IDSA. (Andrews 2013b; Manuel IDSA) Le choix de classer les événements indésirables comme étant d'importance critique gonfle indûment l'évaluation de la qualité et accorde indûment plus de poids aux événements indésirables qu'aux effets bénéfiques du traitement. Ainsi, la force de la recommandation ne correspond pas à la qualité réelle des preuves ni aux valeurs du patient.

S'il est vrai que le système GRADE permet de formuler des recommandations fortes en présence de données de faible qualité, cela ne devrait être fait que lorsque le rapport bénéfice / risque favorise une action particulière telle que la plupart des patients seraient d'accord avec ce choix. (Andrews 2013a) La charge de la maladie chez les patients présentant des manifestations neurologiques aiguës sans implication du parenchyme est assez hétérogène, de même que les valeurs des patients en ce qui concerne l'intervention par antibiotiques (Cameron 2014). Ainsi, la forte recommandation contre le retraitement par antibiotiques n'est pas conforme au modèle GRADE dans le développement des recommandations. (Andrews 2013a).

La distinction entre une recommandation forte et une recommandation faible n'est pas une simple question sémantique. Les recommandations fortes limitent de façon stricte les choix thérapeutiques tandis que les recommandations faibles permettent plus d'options de traitement supplémentaires et des soins

personnalisés. Plus généralement, les recommandations faibles nécessitent de l'application d'un avis clinique, tandis que les recommandations fortes interdisent son utilisation. Les recommandations, fortes et faibles, sont des jugements formulés au niveau du groupe, mais les résultats moyens des essais cliniques peuvent ou non correspondre aux circonstances particulières d'un patient donné. (Maloney 2009; Kravitz 2008) Une recommandation forte permet essentiellement au panel de supplanter les cliniciens dans leurs décisions pour les patients qu'il n'a jamais vus ou évalués. Les analyses bénéfice / risque spécifiques pour chaque patient sont l'essence même de l'avis clinique, avis qui incombe légitimement au médecin traitant.

L'avis clinique est essentiel à la gestion des patients présentant des manifestations neurologiques aiguës sans atteinte parenchymateuse. Les décisions thérapeutiques exigent que les cliniciens soupèsent une longue liste de variables spécifiques au patient. (Maloney 2009) Pourtant, tous les essais inclus étaient trop faibles en effectifs pour permettre une analyse par sous-groupe qui identifie les individus répondant au traitement.

### References:

Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol*. 2013 Jul;66(7):719-25. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.03.013. (a)

Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol*. 2013 Jul;66(7):726-35. doi: 10.1016/j.jclinepi.2013.02.003 (b)

Cameron DJ, Johnson LB, Maloney EL. Evidence assessments and guideline recommendations in Lyme disease: the clinical management of known tick bites, erythema migrans rashes and persistent disease. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014 Sep;12(9):1103-35. doi: 10.1586/14787210.2014.940900.

IDSA Handbook on Clinical Practice Guideline Development. Available at: <https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/topics-of-interest/lyme/idsa-handbook-on-cpg-development-10.15.pdf>. Last accessed August 6, 2019.

Maloney EL. The Need for Clinical Judgment in the Diagnosis and Treatment of Lyme Disease. *J Am Physicians and Surgeons* 2009;14(3):28-89.

Kravitz RL, Duan N, Braslow J. Evidenced-based medicine, heterogeneity of treatment effects, and the trouble with averages. *Milbank Q*. 2004;82(4):661-87.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lyme disease diagnosis and management: [F] Evidence review for the management of neuroborreliosis NICE guideline 95 Evidence review April 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng95/evidence/f-management-of-neuroborreliosis-pdf-4792271012>. Last accessed August 6, 2019.

Cadavid D, Auwaerter PG, Rumbaugh J, Gelderblom H. Antibiotics for the neurological complications of Lyme disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Dec 8;12:CD006978. doi: 10.1002/14651858.CD006978.pub2.

Oksi J, Nikoskelainen J, Viljanen MK. Comparison of oral cefixime and intravenous ceftriaxone followed by oral amoxicillin in disseminated Lyme borreliosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*.1998;17(10):715-719.

Oksi J, Nikoskelainen J, Hiekkanen H, Lauhio A, Peltomaa M, Pitkäranta A, et al. Duration of antibiotic treatment in disseminated Lyme borreliosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter clinical study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007, Aug, 26, (8), 571–81.

## Symptômes prolongés après le traitement de la maladie de Lyme

Page 61, lignes 1410-1421:

La prévalence des symptômes persistants à la suite des régimes d'antibiotiques en vigueur pour la maladie de Lyme est inconnue et la gravité de ces symptômes est très variable. Cette incertitude conduit à des opinions divergentes sur les mécanismes sous-jacents des manifestations persistantes et sur la meilleure

façon de les gérer. (Cameron 2104; Maloney 2016) Cependant, la suggestion que ces symptômes peuvent représenter un biais d'ancrage de la part des patients et non une symptomatologie liée à Lyme est contredite par de nombreuses études citées dans cette section. Le langage concernant le biais d'ancrage devrait être éliminé. *(Note du traducteur : le biais d'ancrage -ou biais du point de départ- désigne la difficulté que l'on rencontre à se départir de sa première impression)*

Bien que les études cas-témoins puissent être informatives, ces études sont souvent biaisées; (Dersch 2016), elles ne doivent donc pas être utilisées pour remettre en question le lien entre les symptômes en cours et l'infection à la maladie de Lyme qui les a provoqué. Par exemple, la section doxycycline de l'essai Stupica avait un taux d'attrition de 18%, ce qui biaisait considérablement les résultats. (Stupica 2018) Les sujets témoins ont été recrutés dans les familles des sujets et les enquêteurs «n'ont pas activement recherché d'infection par borrelia dans le groupe témoin». Les auteurs ont spécifiquement noté que leurs résultats n'excluent pas que les symptômes dans le groupe de patients aient été déclenchés par l'infection. (Stupica 2018) Et, bien que l'étude de Bechtold et al soit citée à l'appui de la théorie d'ancrage, cette recherche a effectivement identifié un sous-ensemble de patients - ceux qui ont par la suite satisfait aux critères du PTLDS (Post Treatment Lyme Disease Syndrome), qui différaient «de manière significative des patients du groupe contrôle sur toutes les mesures des symptômes». ". (Bechtold 2017)

Dersch et al ont effectué une revue systématique des études de la prévalence et ont trouvé un taux de prévalence de 28% pour les symptômes persistants après le traitement de la neuroborréliose. (Dersch 2016) Cette même étude a démontré que le taux de prévalence est en corrélation avec le stade de la maladie au moment du traitement. Par conséquent, les résultats de patients EM (Erythème Migrant) idéalement traités ne sont pas généralisables aux patients diagnostiqués plus tard dans la maladie.

De plus, l'étude de Nowakowski et al, qui a suivi des patients traités pour un érythème migrant, ne doit pas être utilisée pour étayer des déclarations concernant les résultats à long terme car, comme les auteurs l'ont indiqué à la page 2, colonne 1, 25% ont été suivis pendant moins d'une année. (Nowakowski 2003) Ce taux d'attrition inacceptablement élevé a une forte probabilité de biaiser les résultats car le biais d'attrition minimise le risque d'échec du traitement. (Nunan 2018; Schulz 2002)

L'affirmation selon laquelle les symptômes s'améliorent avec le temps n'est pas étayée par les études citées, qui souffraient toutes d'un biais d'attrition. L'attrition diminue artificiellement le nombre de patients signalant des symptômes. Dans l'étude de Wills et al (312), (Wills 2016), des taux de non-achèvement inacceptablement élevés ont introduit un biais. (Nunan 2018; Schulz 2002) Par exemple, le tableau supplémentaire 2, qui documente les symptômes au point de suivi de 2 ans, a des réponses manquantes à hauteur de 22/97 (23%) et le tableau supplémentaire 4, qui examine la qualité de vie du SF-36 scores, a 46/94 (47%) réponses manquantes. Les deux études longitudinales de Wormser et al sont entravées par un biais de sélection et / ou d'attrition, car moins de la moitié des sujets inscrits ont rempli l'outil de symptômes désigné pour leur étude particulière.(Wormser 2015a; Wormser 2015b) Le papier sur la fatigue de Wormser et al est également limité par le biais de l'investigateur dans la détermination de l'étiologie de la fatigue d'un sujet. (Wormser 2015a) Il est important de reconnaître que les symptômes persistants peuvent être graves; une étude portant sur plus de 3 000 patients a démontré que les symptômes ressentis étaient sévères, facteur que ces autres études n'ont pas pris en compte. (Johnson 2014)

## References:

- Bechtold KT, Rebman AW, Crowder LA, Johnson-Greene D, Aucott JN. Standardized Symptom Measurement of Individuals with Early Lyme Disease Over Time. *Arch Clin Neuropsychol*. 2017 Mar 1;32(2):129-141. doi: 10.1093/arclin/acw098.
- Cameron DJ, Johnson LB, Maloney EL. Evidence assessments and guideline recommendations in Lyme disease: the clinical management of known tick bites, erythema migrans rashes and persistent disease. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014 Sep;12(9):1103-35. doi: 10.1586/14787210.2014.940900.
- Dersch R, Sommer H, Rauer S, Meerpohl JJ. Prevalence and spectrum of residual symptoms in Lyme neuroborreliosis after pharmacological treatment: a systematic review. *Journal of Neurology*. 2016; 263(1):17-24.
- Johnson L, Wilcox S, Mankoff J, Stricker RB. Severity of chronic Lyme disease compared to other chronic conditions: a quality of life survey. *PeerJ*. 2014 Mar 27;2:e322. doi: 10.7717/peerj.322.
- Maloney EL. Controversies in Persistent (Chronic) Lyme Disease. *J Infus Nurs*. 2016 Nov/Dec;39(6):369-375.
- Nowakowski J, Nadelman RB, Sell R, McKenna D, Cavaliere LF, Holmgren D, Gaidici A, Wormser GP. Long-term follow-up of patients with culture-confirmed Lyme disease. *Am J Med*. 2003 Aug 1;115(2):91-6.
- Nunan D, Aronson J, Bankhead C. *BMJ Evidence-Based Medicine* 2018;23:21–22.
- Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002;359:781–5.
- Stupica D, Velušček M, Blagus R, Bogovic P, Rojko T, Cerar T, Strle F. Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for treatment of multiple erythema migrans: an open-label alternate-treatment observational trial. *J Antimicrob Chemother*. 2018 May 1;73(5):1352-1358. doi: 10.1093/jac/dkx534.
- Wills AB, Spaulding AB, Adjemian J, Prevots DR, Turk SP, Williams C, Marques A. Long-term Follow-up of Patients With Lyme Disease: Longitudinal Analysis of Clinical and Quality-of-life Measures. *Clin Infect Dis*. 2016 Jun 15;62(12):1546-1551. doi: 10.1093/cid/ciw189.
- Wormser GP, Weitzner E, McKenna D, Nadelman RB, Scavarda C, Nowakowski J. Long-term assessment of fatigue in patients with culture-confirmed Lyme disease. *Am J Med*. 2015 Feb;128(2):181-4. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.09.022.
- Wormser QOL Wormser GP, Weitzner E, McKenna D, Nadelman RB, Scavarda C, Molla I, Dornbush R, Visintainer P, Nowakowski J. Long-term assessment of health-related quality of life in patients with culture-confirmed early Lyme disease. *Clin Infect Dis*. 2015 Jul 15;61(2):244-7. doi: 10.1093/cid/civ277.

## ***XXVII. Les patients présentant des symptômes persistants après un traitement standard de la maladie de Lyme devraient-ils recevoir des antibiotiques supplémentaires?***

Pages 61-63, lignes 1424-1472

L'évaluation du panel concernant la force des éléments de preuve pour cette question, que le panel juge modérée, est exagérée. Les évaluations NICE et ILADS GRADE des preuves indiquent généralement que la qualité des preuves est faible ou très faible. (NICE 2108; Cameron 2014) Étant donné la disparité entre l'évaluation des preuves NICE et ILADS et celle des directives proposées, celles-ci doivent soit rétrograder de manière appropriée l'évaluation des preuves pour ces essais, soit expliquer pourquoi son évaluation des preuves fondée sur le GRADE est considérablement plus élevé que les autres sources.

A la fois NICE et ILADS incluent ces résultats critiques centrés sur le patient: 1) Retour à l'état de santé pré-Lyme (guérison), 2) Réduction des symptômes, 3) Qualité de vie (toute mesure validée) et 4) Prévention de la rechute des symptômes. (NICE 2108; Cameron 2014) Comme le montre clairement NICE, les événements indésirables peuvent être importants pour les patients, mais ils ne sont pas d'une importance critique. (NICE 2018) Par conséquent, les événements indésirables sont relativement moins importants que les avantages potentiels du traitement.

En revanche, les résultats de l'IDSA n'incluent pas la guérison ou la prévention de la rechute de la maladie. L'IDSA a classé les résultats défavorables comme étant d'une importance critique, ce qui est une erreur importante. Compte tenu de la très faible qualité des preuves concernant les effets du traitement (détaillées ci-dessous), la «forte recommandation» du panel contre le retraitement repose principalement sur un classement gonflé des événements indésirables.

Les patients présentant des manifestations persistantes constituent un groupe hétérogène. Ils diffèrent en ce qui concerne les types et la gravité de leurs manifestations, le délai de diagnostic, la présence de co-infections, la nature de leur traitement antibiotique antérieur et leur statut sérologique. (Cameron 2014; Maloney 2009) Le degré de diversité des patients rend extrêmement difficile de concevoir des études qui seraient en mesure de démontrer des effets de traitement significatifs dans cette large cohorte. Il est important de reconnaître qu'il y avait une variation significative dans les types de patients qui étaient inscrits dans les différentes études. (Krupp 2003; Fallon 2008; Klempner 2001)

En ce qui concerne la question examinée dans cette évaluation GRADE, il est difficile de savoir pourquoi ni Krupp ni Fallon n'ont été rétrogradés pour un caractère indirect significatif, car leurs résultats ne s'appliquent qu'aux patients séropositifs qui avaient une fatigue sévère (Krupp) ou des troubles cognitifs (Fallon). (Krupp 2003; Fallon 2008) NICE et ILADS ont évalué la force probante des essais Klempner comme étant faible ou très faible. (NICE 2108; Cameron 2014) Les essais de Klempner n'ont pas établi de niveau de gravité des symptômes comme critère d'inclusion. (Klempner 2001) Cette omission a permis l'inclusion potentielle de patients atteints de déficiences très légères. Dans ces conditions, il serait difficile de trouver un effet de traitement faible mais significatif étant donné la petite taille de l'échantillon. (DeLong 2012) Ainsi, les essais Klempner auraient dû être déclassés pour biais. De plus, la méthodologie n'a pas contrôlé les différences de base entre les sujets sur leurs scores SF-36, (Fallon 2012), ce qui aurait dû réduire davantage la qualité des preuves de cette étude.

L'évaluation des preuves pour le résultat de fatigue de Krupp n'est pas synchronisée avec l'évaluation des preuves NICE, qui a évalué la qualité comme étant élevée. L'IDSA a rétrogradé Krupp pour cause de biais sérieux, mais la justification est faible. L'une des raisons invoquées était que Krupp n'avait pas prouvé que les sujets avaient une neuroborréliose. Ni Fallon ni Klempner n'ont offert une telle preuve, mais ces études n'ont pas été déclassées sur ce point. Le «biais d'attrition potentiel» proposé est sans fondement. Krupp a effectué une analyse détaillée de l'attrition et a constaté que cela n'affectait pas les résultats (DeLong 2012; Krupp 2003). La préoccupation concernant «l'aveuglement potentiellement compromis» a été réfutée par d'autres. (DeLong 2012; Fallon 2012) L'étude de Krupp a été jugée imprécise car la FSS-11 (Functional Somatic Syndrome) n'a pas été spécifiquement validée pour la maladie de Lyme. Cependant, l'utilisation de toute mesure largement validée est appropriée.

Le résumé des preuves concernant les essais de retraitement des antibiotiques souffre d'omissions factuelles et d'affirmations mal étayées. L'absence d'effet de traitement démontré chez les sujets Klempner / Kaplan pourrait être due à des défauts de conception tels que le résultat désigné, le changement du score SF-36, nettement supérieur au MCID. (DeLong 2012) L'incapacité à établir des critères d'inclusion pour la déficience de base, et l'incapacité à prendre en compte l'hétérogénéité de base peuvent également avoir contribué à l'incapacité de trouver un effet au traitement. (DeLong 2012; Fallon 2012)

La description de l'essai Krupp omet des faits importants qui peuvent induire en erreur les cliniciens s'occupant de patients souffrant d'une fatigue persistante et importante. Comme les critiques de ces essais l'ont clairement montré, l'essai Krupp était bien conçu sur le paramètre fatigue et le retraitement avec 30 jours de ceftriaxone a entraîné des effets de traitement soutenus, modérés à importants. (DeLong 2012; Fallon 2012; Krupp 2003) Les autres critères d'évaluation étaient mal conçus. (DeLong 2012) Le manque d'efficacité sur les critères d'évaluation mal conçus n'annule pas le résultat positif sur la fatigue. (NICE 2018)

La discussion concernant la conclusion sur la fatigue de l'essai de Fallon est trompeuse. Elle est basée sur une comparaison entre des pommes et des oranges qui ne résiste pas à un examen minutieux. Une fatigue intense n'était pas un critère d'entrée pour l'essai Fallon. (Fallon 2008) Bien qu'il y ait eu une variation interne de ce symptôme, le groupe dans son ensemble n'a pas eu de fatigue intense. (Fallon 2008) Ainsi, il n'est pas surprenant que la cohorte d'étude ne se soit pas amélioré en terme de fatigue. Cependant, une analyse a posteriori des sujets Fallon qui répondaient au critère d'entrée en fatigue de l'étude Krupp a révélé qu'ils avaient une amélioration soutenue de la fatigue comparable à celle observée chez les sujets Krupp. (Fallon 2008) Ainsi, les conclusions de Krupp sur la fatigue ont été corroborées par Fallon. (DeLong 2012; Fallon 2008; Fallon 2012; Krupp 2003)

L'étude de Berende a été réalisée en Europe. (Berende 2016) Compte tenu des différences entre les génospécies européennes et nord-américaines (Stupica 2018), les résultats ne sont pas généralisables. De plus, l'étude était mal conçue - 11% des sujets n'avaient reçu aucun traitement antibiotique antérieur pour la maladie de Lyme, l'inscription incluait des sujets dont les scores SF-36 étaient supérieurs de plus d'un écart-type à la moyenne d'une population saine et il n'y avait pas de véritable groupe placebo car tous les sujets ont reçu deux semaines de ceftriaxone IV. (Berende 2016)

L'amélioration chez les sujets placebo est une constatation courante dans tous les essais, l'objectif d'un essai contrôlé par placebo est de déterminer si le traitement entraîne des améliorations plus significatives. Dans les essais de Krupp et de Fallon, le traitement a clairement surpassé le placebo sur les critères d'évaluation bien conçus et d'une importance cruciale pour les patients. (Krupp 2003; Fallon 2008)

Les événements indésirables sont des résultats importants mais non critiques pour les patients. (NICE 2108; Cameron 2014) La description des événements indésirables graves manque de contexte approprié. Il y avait un total combiné de vingt-deux événements indésirables graves parmi les 501 sujets dans les cinq essais de retraitement discutés dans le projet. (Berende 2016; Fallon 2008; Klempner 2001; Krupp 2003) Cela correspond à un risque de 4,4% d'un événement indésirable grave. Étant donné le niveau important de déficiences de certains patients présentant des symptômes prolongés / des manifestations persistantes de la maladie de Lyme, ce degré de risque peut ne pas être considéré comme excessif pour beaucoup.

En parvenant à une forte recommandation contre le retraitement des antibiotiques, le panel de directives enfreint les directives GRADE de base régissant la façon dont la force d'une recommandation est choisie. Plus précisément, une recommandation faible est requise lorsque : la différence entre les avantages et les inconvénients est faible ou imprécise, la qualité des preuves est faible et les valeurs et préférences des patients varient considérablement ou sont incertaines. (Andrews 2013, b) Ces trois méthodes fonctionnent en

ce qui concerne le retraitement antibiotique pour les patients présentant des symptômes prolongés, ce qui rend la forte recommandation contre le retraitement intenable.

De plus, la forte recommandation n'est pas conforme au Manuel IDSA pour l'élaboration de directives de pratique clinique disponible sur le site Web de l'IDSA. À partir de la page 51:

*«Pour décider de la direction et du SoR (Stimulus-organism Response), une étape importante consiste à évaluer notre confiance dans les valeurs et les préférences des patients. Deux facteurs doivent être pris en considération: 1) Variabilité entre les valeurs et les préférences des patients: dans les situations où il existe une grande variabilité des valeurs et des préférences, il est moins probable qu'une seule recommandation s'applique uniformément à tous les patients. Si tel est le cas, une recommandation faible est probablement justifiée. 2) Certitude concernant les valeurs et les préférences: plus l'incertitude entourant les valeurs et les préférences des patients est grande, plus une recommandation faible est privilégiée.*

Les priorités du panel sont focalisées à tort sur les risques potentiels sans tenir pleinement compte de l'impact que même une amélioration modeste peut avoir sur la qualité de vie, ce qui est un résultat critique pour les patients. Bien que la méthodologie d'évaluation adoptée pour l'élaboration de ces directives et décrite aux lignes 170 à 179, permette de classer les événements indésirables en tant que résultats critiques, le faire, comme indiqué ci-dessus, ne correspond pas à GRADE ou au Manuel IDSA pour l'élaboration de directives de pratique clinique disponible sur le site Web de l'IDSA. (Andrews 2013b; Manuel IDSA) Le choix de classer les événements indésirables comme étant d'une importance critique gonfle de manière inappropriée l'évaluation de la qualité et donne indûment plus d'importance aux événements indésirables qu'aux effets bénéfiques du traitement. Ainsi, la force de la recommandation ne correspond pas à la qualité réelle des données probantes ou aux valeurs des patients.

S'il est vrai que le système GRADE permet une recommandation forte face à des preuves de faible qualité, cela ne devrait être fait que lorsque le rapport bénéfice / risque favorise une action particulière telle que la plupart des patients seraient d'accord avec ce choix. (Andrews 2013a) Le fardeau de la maladie chez les patients présentant des manifestations prolongées / persistantes de la maladie de Lyme est assez hétérogène, tout comme les valeurs des patients en ce qui concerne l'intervention antibiotique. Par conséquent, il est peu probable que la plupart des patients acceptent de suspendre un traitement antibiotique supplémentaire. (Cameron 2014) Ainsi, la forte recommandation contre le retraitement des antibiotiques n'est pas conforme au modèle GRADE sur l'élaboration de recommandations de lignes directrices. (Andrews 2013a)

La distinction entre une recommandation forte et une recommandation faible n'est pas une simple sémantique. Les recommandations fortes limitent strictement les choix thérapeutiques tandis que les recommandations faibles permettent des options de traitement supplémentaires et des soins individualisés. De manière plus large, les recommandations faibles nécessitent l'exercice d'un jugement clinique tandis que les recommandations fortes interdisent son utilisation. Les recommandations des directives, à la fois fortes et faibles, sont des jugements

au niveau du groupe mais les résultats moyens des essais cliniques peuvent ou non se rapporter aux circonstances particulières du patient. (Maloney 2009; Kravitz 2008) L'affirmation d'une recommandation forte permet essentiellement au panel de supplanter les décisions prises par les cliniciens pour les patients que le panel n'a jamais vus ou évalués. Les analyses risques-avantages propres aux patients sont l'essence même du jugement clinique, jugement qui incombe à juste titre au médecin traitant.

Le jugement clinique est particulièrement important pour la prise en charge des patients présentant des manifestations persistantes de la maladie de Lyme après un traitement antibiotique. (Cameron 2014; Maloney 2009) Étant donné que les manifestations de la maladie de Lyme se chevauchent avec celles d'autres maladies et l'absence de tests de guérison, les décisions diagnostiques concernant la probabilité d'une infection en cours par rapport à d'autres conditions reposent exclusivement sur le jugement clinique. Dans certains cas, les cliniciens et les patients peuvent choisir d'effectuer un essai empirique de retraitement des antibiotiques comme moyen de recueillir des preuves diagnostiques supplémentaires. Les décisions thérapeutiques nécessitent que les cliniciens évaluent une longue liste de variables spécifiques au patient. (Maloney 2009) Pourtant, tous les essais de retraitement d'antibiotiques aux États-Unis étaient trop limités pour évaluer l'analyse de sous-groupe identifiant les répondeurs au traitement. (Fallon 2008; Klempner 2001; Krupp 2003) La décision de fournir un traitement antibiotique supplémentaire doit tenir compte du type et de la gravité des symptômes en cours, y compris des altérations fonctionnelles ou de la qualité de vie; si la maladie semble progresser; statut immunitaire; la présence d'infections concomitantes et de comorbidités; la réponse au traitement précédent, y compris des preuves de rechute lorsque le traitement a été interrompu; et la tolérance aux médicaments. (Cameron 2014; Maloney 2009) La décision de renoncer à des antibiotiques supplémentaires devrait considérer s'il existe des thérapies alternatives; les risques et avantages associés des thérapies alternatives; et les risques associés au fait de ne pas traiter une infection en cours. (Cameron 2014; Maloney 2009)

Deux autres groupes, ILADS et NICE (NICE 2108; Cameron 2014) ont examiné la question du retraitement antibiotique chez les patients présentant des manifestations persistantes de la maladie de Lyme et leurs recommandations sont nettement différentes de celle proposée dans ce projet. ILADS recommande que le retraitement antibiotique ainsi que le non retraitement soient discutés avec tous les patients dans le contexte d'une prise de décision médicale partagée. Il propose également des recommandations supplémentaires concernant les schémas thérapeutiques potentiels et la surveillance continue pendant le traitement. (Cameron 2014) Les lignes directrices de NICE recommandent d'envisager un deuxième traitement antibiotique. (NICE 2108) Lorsque le retraitement est entrepris, le traitement doit utiliser un antibiotique de Lyme efficace différent de celui utilisé initialement.

La question initiale concernant le retraitement des antibiotiques semble ignorer les réalités concernant la population de patients qu'elle tente de traiter. Compte tenu de l'hétérogénéité dans le groupe des symptômes prolongés, une question plus appropriée serait : existe-t-il des sous-groupes spécifiques de patients présentant des symptômes prolongés après un traitement standard de la maladie de Lyme qui bénéficieraient d'antibiotiques supplémentaires ? Ici, les résultats de l'analyse des sous-groupes de Krupp et Fallon s'appliquent. (NICE 2108; Cameron 2014) Les deux essais ont révélé que les patients souffrant de fatigue sévère qui recevaient de la ceftriaxone supplémentaire présentaient une amélioration modérée à importante de la fatigue qui était endurée. (Krupp 2003; Fallon 2008) L'identification de sous-groupes est un objectif de recherche valable qui pourrait potentiellement conduire à des thérapies spécifiques aux symptômes et, potentiellement, éviter les risques de sous-traitement et de sur-traitement antibiotiques.

#### References:

- Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol.* 2013 Jul;66(7):719-25. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.03.013. (a)
- Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol.* 2013 Jul;66(7):726-35. doi: 10.1016/j.jclinepi.2013.02.003 (b)

Berende A, ter Hofstede HJ, Vos FJ, van Middendorp H, Vogelaar ML, Tromp M, et al. Randomized Trial of Longer-Term Therapy for Symptoms Attributed to Lyme Disease. *N Engl J Med*. 2016 Mar 31;374(13):1209-20. doi: 10.1056/NEJMoa1505425.

Cameron DJ, Johnson LB, Maloney EL. Evidence assessments and guideline recommendations in Lyme disease: the clinical management of known tick bites, erythema migrans rashes and persistent disease. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014 Sep;12(9):1103-35. doi: 10.1586/14787210.2014.940900.

DeLong Delong AK, Blossom B, Maloney EL, Phillips SE. Antibiotic retreatment of Lyme disease in patients with persistent symptoms: a biostatistical review of randomized, placebo-controlled, clinical trials. *Contemp Clin Trials*. 2012 Nov;33(6):1132-42. doi: 10.1016/j.cct.2012.08.009.

DeLong AK, Blossom B, Maloney E, Phillips SE. Potential benefits of retreatment highlight the need for additional Lyme disease research. *Am J Med*. 2014 Feb;127(2):e9-e10. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.08.028.

Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM, Petkova E, Britton CB, Dwyer E et al. A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. *Neurology*. 2008; 70(13):992-1003.

Fallon 2012 BA, Petkova E, Keilp JG, Britton CB. A reappraisal of the U.S. clinical trials of post-treatment Lyme disease syndrome. *Open Neurol J* 2012;6:79-87.

IDSA Handbook on Clinical Practice Guideline Development. Available at: <https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/topics-of-interest/lyme/idsa-handbook-on-cpg-development-10.15.pdf>. Last accessed August 6, 2019.

Kravitz RL, Duan N, Braslow J. Evidenced-based medicine, heterogeneity of treatment effects, and the trouble with averages. *Milbank Q*. 2004;82(4):661-87.

Klempner MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *New England Journal of Medicine*. 2001; 345(2):85-92.

Klempner MS, Baker PJ, Shapiro ED, Marques A, Dattwyler RJ, Halperin JJ et al. Treatment trials for post-lyme disease symptoms revisited. *American Journal of Medicine*. 2013; 126(8):665-669.

Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, Coyle PK, Melville P, Ahnn S et al. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. *Neurology*. 2003; 60(12):1923-30.

Liegner KB, Duray P, Agricola M, Rosenkilde C, Yannuzzi L, Ziska M et al. Lyme Disease and the Clinical Spectrum of Antibiotic-Responsive Chronic Meningoencephalomyelitides. *J Spirochetal Tick-borne Dis* 1997,4, 61–73.

Maloney EL. The Need for Clinical Judgment in the Diagnosis and Treatment of Lyme Disease. *J Am Physicians and Surgeons* 2009;14(3):28-89.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lyme disease: diagnosis and management [L] Evidence review for the management of ongoing symptoms related to Lyme disease. NICE guideline 95 Evidence review April 2018. Available at <https://www.nice.org.uk/guidance/ng95/evidence/l-management-of-ongoing-symptoms-related-to-lyme-disease-pdf-172521756184>. Last accessed on August 4, 2019.

Stupica D, Velušček M, Blaguc R, Bogovic P, Rojko T, Cerar T, Strle F. Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for treatment of multiple erythema migrans: an open-label alternate-treatment observational trial. *J Antimicrob Chemother*. 2018 May 1;73(5):1352-1358. doi: 10.1093/jac/dkx534.

Pages 64-65, lignes 1478-1498

Initialement, les déclarations collectives semblent plaider en faveur de la maladie de Lyme chronique en tant qu'entité et de l'intérêt de fournir un traitement antibiotique supplémentaire à ceux qui ont reçu ce diagnostic. Cependant, à y regarder de plus près, la logique du panel est gravement faussée. Les auteurs notent à juste titre qu'il n'existe pas de définition largement acceptée de la maladie de Lyme chronique, qu'elle décrit une population de patients hétérogènes et qu'elle est parfois appliquée à tort à des patients individuels. Pourtant, aucun de ces faits n'invalide réellement le diagnostic. L'absence de tests diagnostiques définitifs pour la maladie de Lyme chronique / les manifestations persistantes de la maladie de Lyme entraîne une incertitude diagnostique et des erreurs de diagnostic; certains seront étiquetés par erreur Lyme chronique lorsqu'ils ont une condition différente et certains cas de maladie de Lyme dus à une infection en cours seront diagnostiqués à tort comme autre chose.

Le panel rejette apparemment le concept / diagnostic de la maladie de Lyme chronique en raison d'un manque de preuves «convaincantes» de la maladie en cours. Logiquement, on pourrait s'attendre à ce que les symptômes de prétraitement associés à des résultats positifs au test à deux niveaux soient admissibles s'ils persistaient après le traitement, mais le panel accepte uniquement les résultats objectifs comme preuve d'une infection en cours. La sérologie ne sera pas utile après le traitement. (Maloney 2016) Des élévations prolongées des niveaux d'anticorps peuvent être observées après un traitement efficace et une intervention

antibiotique au début de la maladie peut entraîner des titres négatifs après le traitement. Étant donné qu'il est difficile d'obtenir des preuves directes de l'infection dans les cas non traités de la maladie de Lyme, il serait excessif de l'exiger chez les patients qui restent malades après le traitement. Cela ne veut pas dire que la preuve directe de l'infection n'est jamais obtenue après le traitement. (Cassarino 2003; Chancelier 1993; Coyle 1995; Hudson 1998; Lawrence 1995) Le panel vante la nécessité d'identifier le diagnostic le plus adapté, mais ignore la possibilité que la maladie de Lyme chronique soit la mieux adaptée pour certains patients.

Le panel affirme à tort que l'absence d'effet thérapeutique démontrable dans les essais de retraitement d'antibiotiques aux États-Unis prouve qu'il n'y a pas d'infection chronique. Cette affirmation est erronée sur deux points: 1) les essais de retraitement aux États-Unis n'ont enquêté que sur la ceftriaxone IV seule ou la ceftriaxone IV suivie de doxycycline; (Fallon 2008; Klempner 2001; Krupp 2003) preuves à peine suffisantes pour affirmer qu'aucun autre régime ne fonctionnerait et 2) Krupp et Fallon ont constaté un effet positif du traitement sur la fatigue. (Fallon 2008; Krupp 2003) Il est important de noter que l'essai Logigian sur l'encéphalopathie de Lyme était essentiellement une étude de retraitement puisque 83% des sujets avaient reçu des antibiotiques pour un stade antérieur de la maladie de Lyme; 22% avaient reçu de la ceftriaxone IV. (Logigian 1999) Ces sujets ont présenté une amélioration significative et durable de leur encéphalopathie après une cure de ceftriaxone de 30 jours, amélioration que les chercheurs ont attribuée au succès du traitement d'une infection active à *B. burgdorferi*.

#### References:

- Cassarino DS, Quezado MM, Ghatak NR, Duray PH. Lyme-associated parkinsonism: a neuropathologic case study and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2003, 127(9), 1204–6.
- Chancellor MB, McGinnis DE, Shenot PJ, Kiilholma P, Hirsch IH. Urinary dysfunction in Lyme disease. *J Urol* 1993;149:26-30.
- Coyle PK, Schutzer SE, Deng Z, Krupp LB, Belman AL, Benach JL, Luft BJ. Detection of *Borrelia burgdorferi*-specific antigen in antibody-negative cerebrospinal fluid in neurologic Lyme disease. *Neurology* 1995;45(11):2010–5.
- Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM, Petkova E, Britton CB, Dwyer E et al. A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. *Neurology*. 2008; 70(13):992-1003.
- Hudson BJ, Stewart M, Lennox VA, Fukunaga M, Yabuki M, Macorison H, Kitchener-Smith J. Culture-positive Lyme borreliosis. *Med J Aust* 1998;168:500-2.
- Klempner MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *New England Journal of Medicine*. 2001; 345(2):85-92.
- Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, Coyle PK, Melville P, Ahnn S et al. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. *Neurology*. 2003; 60(12):1923-30.
- Lawrence C, Lipton, R.B.; Lowy, F.D.; Coyle, P.K. Seronegative chronic relapsing neuroborreliosis. *Eur Neurol* 1995;35:113-7.
- Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Successful treatment of Lyme encephalopathy with intravenous ceftriaxone. *J Infect Dis*. 1999 Aug;180(2):377-83.1999.
- Maloney EL. Controversies in Persistent (Chronic) Lyme Disease. *J Infus Nurs*. 2016 Nov/Dec;39(6):369-375.

Page 65, ligne 1499

Besoins de recherche: Étant donné que plusieurs mécanismes potentiels, avec divers degrés de preuve, ont été proposés comme base physiopathologique des manifestations persistantes de la maladie de Lyme après un traitement antibiotique, l'élaboration de méthodologies diagnostiques permettant d'identifier et de distinguer l'infection en cours et d'autres mécanismes potentiels serait cliniquement bénéfique.

L'identification de sous-groupes est un objectif de recherche valable qui pourrait potentiellement conduire à des thérapies spécifiques aux symptômes et, potentiellement, éviter les risques de sous-traitement et de sur-traitement antibiotiques. L'analyse en sous-groupe pourrait également identifier des patients qui répondent bien à une thérapie ciblée.

Étant donné qu'il n'existe pas de schémas antibiotiques qui fonctionne pour tous les stades de la maladie, et que de nombreux protocoles sont basés sur des preuves de très faible qualité, il est important d'identifier le traitement optimal pour les différents stades : pour une maladie précoce, localisée, aiguë, tardive disséminée, et pour la forme persistante post-traitement.