

GUIDES ET NORME

Du diagnostic au traitement de la maladie de Lyme aux stades localisé et disséminés

Rapport en soutien aux outils d'aide à la décision clinique sur le
diagnostic et le traitement

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

Direction du médicament



Du diagnostic au traitement de la maladie de Lyme aux stades localisé et disséminés

Rapport en soutien aux outils d'aide à la décision clinique sur le
diagnostic et le traitement

Rédigé par
Geneviève Morrow
Fatiha Karam

Coordination scientifique
Mélanie Tardif
Éric Potvin

Sous la direction de
Sylvie Bouchard



Les recommandations du présent document ont été présentées au Comité d'excellence clinique en usage optimal du médicament de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) en avril 2019.

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

Membres de l'équipe de projet

Auteures principales

Geneviève Morrow, Ph. D.
Fatiha Karam, Ph. D.

Collaborateurs internes

Paula Louise Bush, Ph. D.
Olivier Demers-Payette, Ph. D.
Adriana Freitas, Ph. D.
Gaëlle Gernigon, Pharm. D., M. Sc.
Hélène Guay, Ph. D.
Phuong Hua, M. Sc.

Coordonnatrice scientifique

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

Directrice

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

Repérage d'information scientifique

Caroline Dion, M.B.S.I., *bibl. prof.*
Mathieu Plamondon, M.S.I.
Flavie Jouandon, *tech. doc.*

Soutien administratif

Ginette Petit

Équipe de l'édition

Patricia Labelle
Denis Santerre
Hélène St-Hilaire

Sous la coordination de
Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de
Littera Plus, révision linguistique
Mark A. Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2019
Bibliothèque et Archives Canada, 2019
ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) ISBN 978-2-550-84153-1 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2019

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

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Du diagnostic au traitement de la maladie de Lyme aux stades localisé et disséminés. Rapport en soutien aux outils d'aide à la décision clinique sur le diagnostic et le traitement. Rapport rédigé par Geneviève Morrow et Fatiha Karam. Québec, Qc : INESSS; 2019.191 p.

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

Comité consultatif sur la maladie de Lyme

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

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

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

M. Claude Cartier, patient partenaire, Estrie

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

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

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

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

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

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

D^{re} Louise Lambert, médecin de famille, Direction de santé publique, CISSS de la Montérégie-Centre

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sous-comité consultatif sur le protocole médical national relatif à la prophylaxie post-exposition en prévention de la maladie de Lyme

D^{re} Geneviève Baron, FRCPC, M. Sc., médecin-conseil, Direction de santé publique du CIUSSS de l'Estrie – CHUS, professeure titulaire, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

M^{me} Lyne Bérard, B. Sc. inf., GMF Centre médical AJC, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec

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

M^{me} Julie Coderre, pharmacienne, Jean Coutu, Cowansville

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

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

D^{re} Alejandra Irace-Cima, FRCPC, médecin-conseil, INSPQ

D^{re} Louise Lambert, médecin de famille, Direction de santé publique, CISSS de la Montérégie-Centre

M^{me} Nancy Wade, B. Sc. inf., conseillère-cadre en soins infirmiers, CISSS de l'Outaouais

Comité de suivi

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

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

D^r Michel Caron, représentant de l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ)

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

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

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

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

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

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

M. Francois Sanschagrin, représentant de la DBBM, MSSS

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

Lecteurs externes

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

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

D^{re} Sophie Michaud, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital Brome-Missisquoi-Perkins, CIUSSS de l'Estrie – CHUS

Associations de patients

La mission de l'Association québécoise de la maladie de Lyme (AQML) est de faire connaître la maladie et les co-infections transmises par les tiques et d'agir dans le but d'obtenir de la part des autorités médicales, gouvernementales, publiques et privées des services adéquats de prévention, de dépistage, de diagnostic, de traitement et de soutien concernant tous les stades et aspects de ces maladies. L'AQML a exprimé publiquement et à maintes reprises un point de vue critique sur les aspects concernant la maladie de Lyme au Québec.

Pour ces travaux, les représentants suivants de l'AQML ont été consultés pour collecter des savoirs expérientiels, mais ils n'ont pas participé à l'élaboration des recommandations :

M^{me} Chantal Barabé

M^{me} Catherine Breton

M. Robert Huneault

M^{me} Sophie Legault

M^{me} Annie Roussy

L'INESSS tient également à les remercier pour leur contribution à titre de futurs utilisateurs potentiels lors de l'évaluation du format et de la convivialité des outils cliniques développés.

Patients, usagers, proches aidants et citoyens

Huit patients ont été consultés par le biais d'entrevues individuelles pour recueillir des savoirs expérientiels, dont six ont accepté que leur nom apparaisse dans les documents de l'INESSS :

M. Jules Bessette

M^{me} Mélanie Jolin

M. Denis Henri

M. Raymond Lord

M^{me} Elsie Salter

M. Yves Thérien

L'INESSS tient également à les remercier pour leur contribution à titre de futurs utilisateurs potentiels lors de l'évaluation du format et de la convivialité des outils cliniques destinés aux patients qui ont été développés.

Comité d'excellence clinique – Usage optimal du médicament

D^r Pierre Ernst (président), FRCPC, pneumologue, Université McGill

M. Georges-Émile Bourgault, pharmacien, CIUSSS de la Capitale-Nationale

D^{re} Maryse Cayouette, FRCPC, microbiobiologiste-infectiologue, CISSS de Lanaudière, Direction de santé publique

M. Benoît Cossette, pharmacien, CIUSSS de l'Estrie – CHUS

D^{re} Lucie Deshaies, FCMFC, médecin de famille, Centre de santé et de services sociaux de la Vieille-Capitale

D^r Mathieu Forster, FCMFC, médecin de famille, CISSS de la Côte-Nord

M. Jean-Simon Fortin, consultant en éthique, doctorant (bioéthique), Université de Montréal

M^{me} Karina Gauthier, pharmacienne, CISSS de Laval

M. Frédéric Grondin, conseiller-cadre clinicien, CIUSSS de l'Estrie – CHUS

D^r Maxime Lamarre-Cliche, FRCPC, interniste, Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM)

D^r Howard Margolese, FRCPC, psychiatre, Université McGill, CUSM, CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal

M. Jean-François Proteau, citoyen

Comité de gouvernance

M. Dominic Bélanger, directeur par intérim, Direction des affaires pharmaceutiques et du médicament (DAPM), MSSS

M. Luc Boileau, président-directeur général, INESSS

M^{me} Sylvie Bouchard, directrice du médicament, INESSS

M^{me} Manon Lambert, directrice générale, OPQ

D^{re} Lucy Opatrny, sous-ministre adjointe, Direction générale des services hospitaliers, de la médecine spécialisée et universitaire (DGSHMSU), MSSS

M^{me} Lucie Poitras, directrice générale adjointe, DGSHMSU, MSSS

D^r Yves Robert, directeur général et secrétaire, CMQ

M. Marco Thibault, président-directeur général, Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ)

Autres contributions

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

AMOQ, Association des médecins ophtalmologistes du Québec

M. Simon Bélanger, INESSS

M^{me} Julie Bordeleau, Centre d'excellence sur le partenariat avec les patients et le public (CEPPP), participation de mars 2018 à septembre 2018

M^{me} Jessica Campanelli, patiente partenaire de mai 2018 à septembre 2018

M. Jean-Marc Daigle, INESSS

M^{me} Samia Daddi-Oubekka, INESSS (jusqu'en novembre 2018)

D^r Laurent Delorme, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital Charles-Le Moyne, CISSS de la Montérégie-Centre

M^{me} Isabelle Ganache, INESSS

M^{me} Audrey L'Espérance, CEPPP

M^{me} Brigitte Martin, pharmacienne du Centre Image, CHU Sainte-Justine

D^r Philippe Martin, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHUS, CIUSSS de l'Estrie

M^{me} Karen Médina, INESSS (jusqu'en juin 2018)

D^{re} Sophie Michaud, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital Brome-Missisquoi-Perkins, CIUSSS de l'Estrie – CHUS

M^{me} Emmanuelle Tchekanda, INESSS

M. Éric Tremblay, INESSS

M^{me} Caroline Wong, CEPPP

L'INESSS remercie également les personnes suivantes, qui ont contribué, à titre de futurs utilisateurs potentiels, à l'évaluation du format et de la convivialité des outils cliniques développés par l'INESSS dans le cadre du présent projet :

M. Christophe Augé, M.Sc., Ph.D., FOPQ, pharmacien, rédacteur en chef adjoint et responsable de chronique de la revue Québec Pharmacie

D^r Denis Boucher, médecin de famille, Centre médical Saint-Jean, Lévis

D^{re} Marie Dominic Breault, médecin au service des urgences, Hôpital de Chandler, CISSS de la Gaspésie

M^{me} Amy-Lee Champagne, M. Sc., infirmière praticienne spécialisée en soins de première ligne, CISSS de la Montérégie-Est

M. Jacques Gendron, pharmacien communautaire, pharmacie Jacques Gendron, Îles des Soeurs

Dr Alexandre Faguy, FRCPC, spécialiste en médecine d'urgence, Hôpital Pierre-Boucher, Longueuil, CISSS de la Montérégie-Est

M^{me} Marie-Ève Jacques, infirmière praticienne spécialisée en première ligne, CLSC des Sources – Asbestos, CIUSSS de l'Estrie

Dr Pierre La Rochelle, M.Sc., médecin au service des urgences, Hôpital Notre-Dame-de-Fatima de La Pocatière, CISSS du Bas-St-Laurent

M. Simon Dumont Laviolette, B. Pharm, DESS Gestion, pharmacien, Pharmacie Farmer, Dupuis et Bergeron, Joliette

M^{me} Isabelle Levasseur, infirmière praticienne spécialisée en première ligne, CISSS de Laval

M^{me} Valérie Paquet, pharmacienne, GMF Jacques-Cartier, CIUSSS de l'Estrie

M^{me} Estelle Rancourt, infirmière praticienne spécialisée en première ligne, GMF-U des Etchemins, Ste-Justine

Déclaration de conflits d'intérêts

Les membres de l'équipe de projet de l'INESSS déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts. Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de ce projet. Les membres du comité consultatif sur la maladie de Lyme, les membres du sous-comité consultatif sur le protocole médical national relatif à la prophylaxie post-exposition à une piqûre de tique en prévention de la maladie de Lyme, les membres du comité de suivi, les représentants de l'AQML consultés et les lecteurs externes qui ont déclaré avoir des conflits d'intérêts sont mentionnés ci-dessous.

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

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

Responsabilité

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

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY	IV
SIGLES ET ACRONYMES	VII
GLOSSAIRE	XI
INTRODUCTION	1
1. MÉTHODOLOGIE	5
1.1 Question décisionnelle	5
1.2 Questions d'évaluation	5
1.3 Recherche et méthode de synthèse des données scientifiques puis de l'information et des recommandations cliniques publiées	8
1.4 Recherche et méthode de synthèse de l'information contextuelle et des savoirs expérientiels	14
1.5 Approche d'intégration de l'ensemble de la preuve	18
1.6 Méthode délibérative et de formulation des recommandations	19
1.7 Méthode d'élaboration des outils de transfert des connaissances	20
1.8 Validation	21
1.9 Mise à jour	21
2. DESCRIPTION DES DOCUMENTS	22
2.1. Données scientifiques, information et recommandations cliniques publiées	22
3. LA MALADIE DE LYME	33
3.1. Cycle enzootique des bactéries causant la maladie de Lyme	33
3.2. Les génoespèces du complexe <i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i>	34
3.3. Aperçu de l'évolution clinique de la maladie de Lyme	35
4. DÉFINITIONS	36
4.1. Maladie de Lyme	36
4.2. Stade localisé	38
4.3. Stades disséminés	39
4.4. Symptômes persistants post-traitement de la maladie de Lyme	41
4.5. Érythème migrant isolé	43
4.6. Érythème migrant isolé typique	45
4.7. Érythème migrant multiple	46
4.8. Cardite de Lyme	46
4.9. Neuroborréliose	47
4.10. Arthrite de Lyme	48
5. ANAMNÈSE	50
5.1. Secteurs géographiques à risque d'exposition aux tiques	50
5.2. Facteurs de risque d'exposition aux tiques	51
5.3. Évaluation du risque d'exposition aux tiques	54
5.4. Manifestations évocatrices de la maladie de Lyme	56
5.5. Autres aspects à considérer lors de l'évaluation du patient	62

5.6. Exclusion des autres conditions cliniques	63
6. ÉTABLISSEMENT DU DIAGNOSTIC	67
6.1. Valeur diagnostique des symptômes et signes	67
6.2. Valeur diagnostique de l'analyse des tiques	92
6.3. Valeur diagnostique des analyses de laboratoire	93
6.4. Interprétation des résultats de sérologie et information à transmettre	108
7. CONDUITE THÉRAPEUTIQUE	112
7.1. Indications de l'antibiothérapie	112
7.2. Choix de l'antibiothérapie - paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques	114
7.3. Choix de l'antibiothérapie - efficacité et innocuité	115
7.4. Antibiotiques étudiés dans le contexte de la cardite de Lyme	121
7.5. Antibiotiques étudiés dans le contexte de la neuroborréliose	121
7.6. Antibiotiques étudiés dans le contexte d'une atteinte oculaire de Lyme non neurologique ..	123
7.7. Antibiotiques étudiés dans le contexte de l'arthrite de Lyme	123
7.8. Antibiotiques étudiés dans le contexte des symptômes persistants post-traitement	124
7.9. Choix de l'antibiothérapie - modalités d'usage dans le traitement de l'érythème migrant associé à la maladie de Lyme	128
7.10. Choix de l'antibiothérapie - modalités d'usage dans le traitement de l'érythème migrant multiple associé à la maladie de Lyme	135
7.11. Choix de l'antibiothérapie - modalités d'usage dans le traitement de la neuroborréliose ...	138
7.12. Choix de l'antibiothérapie - modalités d'usage dans le traitement de la cardite de Lyme ..	141
7.13. Choix de l'antibiothérapie - modalités d'usage dans le traitement des atteintes oculaires non neurologiques	143
7.14. Choix de l'antibiothérapie - modalités d'usage dans le traitement de l'arthrite de Lyme (phase active)	144
7.15. Choix de l'antibiothérapie - modalités d'usage dans le traitement de l'arthrite de Lyme - symptômes persistants	148
7.16. Choix de l'antibiothérapie et coûts	149
7.17. Choix de l'antibiothérapie - antécédent de réaction allergique aux pénicillines	151
7.18. Traitement de soutien pour soulager les symptômes	152
7.19. Information et consignes à transmettre aux patients	153
8. SUIVI, RAISONS DE LA CONSULTATION D'UN MÉDECIN SPÉCIALISTE OU DE L'ORIENTATION DES PATIENTS VERS LES SERVICES SPÉCIALISÉS	157
8.1. Guides de pratique clinique et lignes directrices	157
8.2. Données contextuelles et expérientielles	157
DISCUSSION	159
CONCLUSION	163
RECOMMANDATIONS CLINIQUES	164
RÉFÉRENCES	176
ANNEXE A DIFFÉRENCES DES GÉNOESPÈCES DU COMPLEXE DES <i>BORRELIA</i> <i>BURGDORFERI</i> S.L.	190

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1	Critères d'inclusion et d'exclusion des documents pour la réalisation des revues systématiques de données scientifiques	10
Tableau 2	Critères d'inclusion et d'exclusion des documents pour la réalisation de la revue systématique des documents contenant de l'information et des recommandations cliniques publiées.....	12
Tableau 3	Appréciation globale du niveau de preuve scientifique	14
Tableau 4	Sommaire des sources d'information selon les aspects à documenter.....	19
Figure 1	Le cycle de vie des tiques à pattes noires	34
Tableau 5	Prévalence des atteintes de la maladie de Lyme.....	56
Tableau 6	Manifestations de la maladie de Lyme selon les GPC	57
Tableau 7	Principales manifestations évocatrices de la maladie de Lyme selon les membres du comité consultatif.....	60
Tableau 8	Principaux symptômes que le patient doit surveiller après une piqûre de tique, si l'option d'observation a été choisie par le clinicien ou s'il a reçu une antibiothérapie pour traiter la maladie de Lyme	61
Tableau 9	Liste non exhaustive des autres conditions à considérer selon le tableau clinique du patient.....	66
Tableau 10	Valeur diagnostique de l'érythème migrant dans le contexte de la maladie de Lyme	69
Tableau 11	Effets indésirables les plus fréquents des antibiotiques issus des monographies.....	133
Tableau 12	Coût des traitements de l'érythème migrant chez l'adulte	150
Tableau 13	Coût des traitements de l'arthrite de Lyme chez l'adulte	151
Tableau A1	Différences des géoespèces du complexe des <i>Borrelia burgdorferi</i> s.l.....	190
Tableau A2	Manifestations cliniques de la maladie de Lyme selon la géoespèce bactérienne en cause.....	191

RÉSUMÉ

Introduction

La maladie de Lyme, maladie à transmission vectorielle par les tiques à pattes noires, est en progression au Québec. Le nombre de cas confirmés ou probables inclus au registre des maladies à déclaration obligatoire du Québec a doublé entre 2013 et 2017 (143 vs 329 cas). Alors que le stade localisé de la maladie semble faire l'unanimité dans la communauté médicale et scientifique quant à sa définition et ses caractéristiques, la situation est différente pour les stades disséminés précoces et tardifs. En effet, la distinction entre les stades disséminés, le syndrome post-traitement de la maladie de Lyme et la forme controversée de la maladie (parfois dite chronique) manque de clarté tant sur le plan de la pratique médicale que de la littérature scientifique. Afin de pallier l'absence de lignes directrices claires concernant la prise en charge des patients atteints de la maladie de Lyme au Québec, la Direction générale adjointe de la protection de la santé publique (DGAPSP), en collaboration avec la Direction de la biovigilance et de la biologie médicale (DBBM) et celle des affaires pharmaceutiques et du médicament (DAPM) du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), a sollicité l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) afin d'établir des recommandations et des outils de transfert de connaissances concernant la prophylaxie post-exposition (PPE) en prévention de la maladie de Lyme, la reconnaissance, le diagnostic et le traitement des patients atteints de cette maladie. Cet exercice permettra d'outiller les professionnels de la santé québécois, particulièrement ceux en première ligne, afin qu'ils puissent faire face à cette maladie en émergence. Il a été convenu, avec le demandeur, que les travaux seraient réalisés en deux volets, le premier devant aborder la PPE ainsi que les stades localisés et disséminés de la maladie et le deuxième ayant comme sujet la forme controversée de la maladie de Lyme (parfois dite chronique) et les co-infections transmises par les tiques. La publication de ce deuxième volet est prévue en 2020.

Méthodologie

Pour réaliser la partie du mandat portant précisément sur la reconnaissance, l'établissement du diagnostic et le traitement, l'INESSS a colligé les données scientifiques, les recommandations de bonne pratique clinique publiées par des sociétés savantes et des agences d'évaluation, l'information contextuelle et les savoirs expérientiels pour documenter les aspects physiopathologiques, épidémiologiques, technologiques, pharmacologiques, cliniques, professionnels et organisationnels de même que les enjeux des patients.

Pour ce faire, l'INESSS a réalisé une recherche systématique de la littérature scientifique publiée en français, en anglais et en allemand sur les aspects à documenter, puis des guides de pratique et lignes directrices publiés en Amérique du Nord, en Europe et en Océanie. Une recherche complémentaire au moyen du moteur de recherche Google a aussi été effectuée afin de repérer des rapports, normes de pratique, règlements et

lignes directrices publiés puis elle s'est étendue aux sites Web gouvernementaux des agences de santé publique et ministères de la santé canadiens, états-unien, français, britanniques, néozélandais et australiens. Les sites Web des directions de santé publique régionales québécoises, de l'Institut national en santé publique du Québec (INSPQ) puis de la Direction générale de santé publique du MSSS ainsi que les documents publics de l'Association québécoise de la maladie de Lyme (AQML) ont aussi été consultés.

Pour recueillir les savoirs expérientiels, l'INESSS a créé un comité consultatif formé de cliniciens, dont des médecins spécialistes dans différentes disciplines, d'un expert en analyse de laboratoire et en surveillance acarologique, puis de deux patients partenaires qui ont reçu un diagnostic de maladie de Lyme. Des consultations avec des représentants de l'AQML puis des entrevues avec huit patients qui ont contracté la maladie de Lyme ont complété la collecte des savoirs expérientiels.

Pour que les recommandations ainsi que les outils d'aide à la décision clinique soient contextualisés par rapport aux besoins du Québec, ils ont été élaborés avec le comité consultatif à partir de l'analyse et de la triangulation des données scientifiques, contextuelles et expérientielles de même que des standards de pratiques recommandées par différentes sociétés savantes et agences d'évaluation au Canada et à l'international. Pour s'assurer de la conformité à la loi et aux règlements qui encadrent les activités professionnelles réservées, puis de la faisabilité, de l'applicabilité et de l'acceptabilité des recommandations destinées aux décideurs et à différentes parties prenantes de même que pour vérifier que les impacts potentiels de la mise en œuvre ont été considérés, un comité de suivi formé de représentants de la DGAPSP, de la DBBM et d'Info-santé du MSSS, de l'INSPQ, du Collège des médecins, de l'Ordre des infirmières et infirmiers du Québec, de l'Ordre des pharmaciens du Québec ainsi que des fédérations des omnipraticiens et des médecins spécialistes a aussi été créé. Le Comité d'excellence clinique en usage optimal du médicament et le comité de gouvernance de la DAPM du MSSS ont aussi été mis à contribution pour soulever d'autres enjeux dans une perspective sociétale et stratégique.

Résultats

L'établissement du diagnostic est l'enjeu principal de la maladie de Lyme.

La présentation de la maladie varie d'un patient à l'autre, tant en ce qui concerne le type des manifestations que leur intensité et la vitesse de progression de la maladie. Comme les manifestations de la maladie de Lyme peuvent être compatibles avec une variété d'autres maladies, il convient en leur présence d'évaluer la possibilité d'exposition aux tiques, de faire un examen physique complet à la recherche d'autres manifestations évocatrices de la maladie et de considérer les autres conditions cliniques possibles. La seule manifestation de la maladie de Lyme qui permet d'établir le diagnostic chez un patient dont le tableau clinique est compatible est l'érythème migrant isolé typique. Puisque l'érythème migrant isolé n'a pas toujours un aspect typique et qu'il n'est pas toujours présent ni remarqué, son absence ne doit pas conduire à l'exclusion du diagnostic.

La sérologie à deux volets a une sensibilité faible au début de l'infection. Cette dernière augmente avec la progression de la maladie de sorte qu'elle est élevée chez les patients atteints d'arthrite de Lyme. Le niveau de preuve scientifique de la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets est cependant faible ou insuffisant compte tenu principalement du devis des études. En raison des limites des tests sérologiques, leurs résultats servent à compléter le tableau clinique et ne devraient pas à eux seuls servir à établir le diagnostic ou à l'exclure.

La conduite thérapeutique à tenir pour traiter la maladie de Lyme aux stades localisé et disséminés ne semble pas poser un enjeu particulier lorsque le diagnostic a été établi. Les antibiotiques recommandés sont généralement comparables d'un guide de pratique à l'autre, mais les preuves scientifiques sont de faible niveau. Les variations se situent plutôt à l'égard de la durée du traitement, de la voie d'administration et de la hiérarchie des intentions de traitement.

Il ressort de l'analyse qu'une bonne évaluation de l'état général du patient est cruciale avant de choisir l'antibiotique et ses modalités d'usage puisque la présence de manifestations du stade disséminé précoce non repérées pourrait entraîner un mauvais choix d'antibiotique ou une durée de traitement inappropriée à la condition du patient. Par ailleurs, en présence de doutes à propos du diagnostic de maladie de Lyme, la décision d'une conduite thérapeutique devrait être prise conjointement avec un ou des médecins spécialistes ou collègues expérimentés. La prise en charge de patients qui se présentent avec un stade disséminé précoce ou tardif, ou des symptômes persistants post-traitement qui ne peuvent s'expliquer par d'autres conditions cliniques, aurait aussi avantage à être faite par un ou des médecins spécialistes.

Conclusion

La maladie de Lyme peut poser un défi clinique lorsqu'elle se présente par des atteintes cutanées atypiques ou des symptômes multisystémiques, et elle peut se complexifier si le diagnostic et le traitement surviennent tardivement. À l'exception des régions à haut risque comme l'Estrie et la Montérégie, l'expérience des cliniciens québécois en ce qui a trait à cette maladie émergente est somme toute limitée. C'est pourquoi les recommandations et les outils d'aide à la décision clinique élaborés par l'INESSS sont une première étape qui pourrait amener des changements dans la pratique afin d'offrir une expérience de soins améliorée.

SUMMARY

Localized and disseminated stages of Lyme disease: from diagnosis to treatment - Report in support of the diagnosis and treatment decision support tools

Introduction

Lyme disease, a vector-borne disease transmitted by the black-legged tick, is on the rise in Québec. The number of confirmed or probable cases recorded in Québec's reportable diseases (MADO, maladies à déclaration obligatoire) registry doubled between 2013 and 2017 (143 vs. 329 cases). While there seems to be a consensus in the medical and scientific community regarding the definition and features of the localized stage of the disease, this is not the case for the early and late disseminated stages. Indeed, the distinction between the disseminated stages, post-treatment Lyme disease syndrome and the controversial form of the disease (sometimes referred to as "chronic") is not altogether clear, both with regard to medical practice and in the scientific literature. To address the lack of clear guidance on managing patients with Lyme disease in Québec, the Direction générale adjointe de la protection de la santé publique (DGAPSP), in collaboration with the Direction de la biovigilance et de la biologie médicale (DBBM) and the Direction des affaires pharmaceutiques et du médicament (DAPM) of the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), asked the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) to make recommendations and create knowledge transfer tools concerning post-exposure prophylaxis (PEP) for preventing Lyme disease and the identification, diagnosis and treatment of patients with this disease. This will help Québec's health professionals, especially those in primary care, to deal with this emerging disease. It was agreed with the requester that the project would be carried out in two parts. The first would address PEP and the localized and disseminated stages of the disease, while the second would concern the controversial form of Lyme disease (sometimes referred to as "chronic") and tick-borne coinfections. Publication of the second part is scheduled for 2020.

Methodology

To carry out that part of the project specifically dealing with identification, diagnosis and treatment, INESSS gathered scientific data, best clinical practice recommendations published by learned societies and health technology assessment agencies, contextual information and experiential knowledge in order to document the pathophysiological, epidemiological, technological, pharmacological, clinical and professional and organizational aspects and the patient-related issues.

To this end, a systematic search of the scientific literature published in French, English and German was conducted on these aspects and for clinical practice guidelines and guidance documents published in North America, Europe and Oceania. An additional search, using the Google search engine, was conducted for reports, practice standards, regulations and guidance documents. This search was extended to include the

government websites of Canadian, American, French, British, New Zealand and Australian public health agencies and departments of health. The websites of Québec's regional public health departments, the Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), the MSSS's Direction générale de santé publique and public documents from the Association québécoise de la maladie de Lyme (AQML) were consulted as well.

To gather experiential knowledge, INESSS created an advisory committee consisting of clinicians, including specialists in different disciplines, an expert in laboratory tests and acarological surveillance, and two patient partners who had been diagnosed with Lyme disease. This was supplemented by consultations with representatives from the AQML and interviews with eight patients who had contracted Lyme disease.

To ensure that the recommendations and clinical decision support tools would be contextualized to Québec's needs, they were developed with the advisory committee using analysis and triangulation of the scientific, contextual and experiential data and the practice standards recommended by different learned societies and health technology assessment agencies in Canada and abroad. To ensure compliance with the statute and regulations governing reserved professional activities, as well as the feasibility, applicability and acceptability of the recommendations intended for decision-makers and different stakeholders, and to check that the potential impact of implementation was taken into consideration, a follow-up committee consisting of representatives from the INSPQ, the Collège des médecins, the Ordre des infirmières et infirmiers du Québec, the Ordre des pharmaciens du Québec, the federations of general practitioners and medical specialists as well as the MSSS's DGAPSP, DBBM and Info-Santé was created. INESSS's Comité d'excellence clinique en usage optimal du médicament and the governance committee of the MSSS's DAPM were invited to raise other issues from a societal and strategic perspective.

Results

Making the diagnosis is the main challenge in Lyme disease. Its clinical presentation varies from patient to patient, both in terms of the type of manifestations and their severity and the pace of disease progression. Since the manifestations of Lyme disease can be consistent with an array of other diseases, the clinician should, in the presence of these manifestations, examine the possibility of tick exposure, perform a complete physical examination in search of other manifestations suggestive of Lyme disease, and consider the other possible clinical conditions. The only manifestation of Lyme disease from which the diagnosis can be made in a patient whose clinical picture is consistent is the typical isolated erythema migrans. Since isolated erythema migrans does not always have a typical appearance and is not always present or notice its absence should not lead the clinician to rule out Lyme disease. Two-tier serology has low sensitivity during the onset of the infection but increases as the disease progresses, with the result that it is high in patients with Lyme arthritis. However, the level of scientific evidence for the diagnostic value of two-tier serology is low or insufficient, mainly because of the studies' designs. Because of the limitations of the serological tests, their results are used mainly

to complement the clinical picture and should not be used alone to make or rule out the diagnosis.

The approach to treating localized or disseminated stage Lyme disease does not seem to pose any particular problems once a diagnosis has been made. The recommended antibiotics are generally similar from one guideline to the next, but the scientific evidence is weak. The differences reside mainly in the duration of treatment, the route of administration and the ranking of the lines of therapy.

The analysis shows that it is crucial to properly assess the patient's overall condition before deciding on the antibiotic and the manner in which it will be administered, since failure to notice manifestations of the early disseminated stage could lead to the wrong choice of antibiotic or a duration of treatment that is inappropriate for the patient's condition. As well, if there are any doubts about the diagnosis of Lyme disease, the treatment approach decision should be made jointly with one or more medical specialists or experienced colleagues. It would be advisable for patients with the early or late disseminated stage or persistent symptoms post-treatment that cannot be explained by other clinical conditions to be managed by one or more specialists.

Conclusion

Lyme disease can be clinically challenging when it exhibits atypical cutaneous manifestations or multisystem symptoms, and it can become more complex if diagnosed and treated late. With the exception of the high-risk regions, such as the Eastern Townships and the Montérégie, Québec clinicians' experience with this emerging disease is, on the whole, limited. The recommendations and clinical decision support tools developed by INESSS are therefore a first step that could lead to practice changes for a better care experience.

SIGLES ET ACRONYMES

AACODS	<i>Authority, accuracy, coverage, objectivity, date and significance</i>
AAFP	American Academy of Family Physicians
AAP	American Academy of Pediatrics
ACP	American College of Physicians
AGREE	<i>Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation</i>
AHPPC	Australian Health Protection Principal Committee
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ALAT	Alanine aminotransférase
AMMI	Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie
AQML	Association québécoise de la maladie de Lyme
ASAT	Aspartate aminotransférase
ASC-ROC	Aire sous la courbe ROC
ASPC	Agence de la santé publique du Canada
BID	<i>Bis in die</i> : deux fois par jour
CASP	<i>Critical Appraisal Skills Programme</i>
CC	Comité consultatif
CCNMI	Centre de collaboration nationale des maladies infectieuses
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CEC	Comité d'excellence clinique
CEC-UOM	Comité d'excellence clinique – usage optimal du médicament
CEPPP	Centre d'excellence sur le partenariat avec les patients et le public
CHU	Centre hospitalier universitaire
CHUS	Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke
CISSS	Centre intégré de santé et de services sociaux
CIUSSS	Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux
CLSC	Centre local de services communautaires
CMQ	Collège des médecins du Québec
CRDS	Centre de répartition des demandes de service
CS	Comité de suivi
CUSM	Centre universitaire de santé McGill
DAPM	Direction des affaires pharmaceutiques et du médicament
DBBM	Direction de la biovigilance et de la biologie médicale

DESS	Diplôme d'études supérieures spécialisées
DGAPSP	Direction générale adjointe de la protection de la santé publique
DGSHMSU	Direction générale des services hospitaliers, de la médecine spécialisée et universitaire
DIE	<i>Diebus</i> : une fois par jour
DSP	Direction de santé publique
EBM	<i>Reviews Evidence-Based Medicine Reviews</i>
eCPS	<i>Electronic Compendium of Pharmaceuticals and Specialties</i>
ECRA	Essai comparatif à répartition aléatoire
ELISA	Dosage immuno-enzymatique, de l'anglais <i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
EM	Érythème migrant
ETS	Évaluation des technologies de santé
FCMFC	<i>Fellow</i> du Collège des médecins de famille du Canada
FDA	Food and Drug Administration
FMOQ	Fédération des médecins omnipraticiens du Québec
FMSQ	Fédération des médecins spécialistes du Québec
FOPQ	<i>Fellow</i> de l'Ordre des pharmaciens du Québec
GAPAH	German Academy for Pediatrics and Adolescent Health
GPC	Guide de pratique clinique
GMF	Groupe de médecins de famille
HAS	Haute Autorité de Santé
IC	Intervalle de confiance
IDSA	Infectious Diseases Society of America
Ig	Immunoglobuline
ILADS	International Lyme and Associated Diseases Society
IM	Intramusculaire
IMAGe	Info-médicaments en allaitement et grossesse
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
IPSPL	Infirmière praticienne spécialisée en soins de première ligne
IV	Intraveineux
j	Jour
kg	Kilogramme
LCR	Liquide céphalorachidien

LD	Ligne directrice
LDDWG	Lyme Disease Diagnostic Working Group
LN	Laboratoire national de microbiologie
LS	Liquide synovial
LSPQ	Laboratoire de santé publique du Québec
MADO	Maladies à déclaration obligatoire
mg	Milligramme
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NST	Nombre de sujets à traiter
OIIQ	Ordre des infirmières et infirmiers du Québec
OMS	Organisation mondiale de la Santé
OPQ	Ordre des pharmaciens du Québec
PCR	Réaction en chaîne de la polymérase (de l'anglais <i>polymerase chain reaction</i>)
PO	<i>Per os</i>
PPE	Prophylaxie post-exposition
PSEID	Polish Society of Epidemiology and Infectious Diseases
QID	<i>Quater in die</i> : quatre fois par jour
QUADAS	<i>Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies</i>
RA	Risque absolu
R-AMSTAR	<i>Revised Assessing Methodological Quality of Systematic Reviews</i>
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RC	Rapport de cotes
RP	Ratio de prévalence
RPAM	Régime public d'assurance médicaments
RR	Risque relatif
RRR	Réduction relative du risque
RRA	Réduction du risque absolu
RS	Revue systématique
RVN	Rapport de vraisemblance négatif
RVP	Rapport de vraisemblance positif
SAD	Société allemande de dermatologie
SAN	Société allemande de neurologie
SAPMJ	Société allemande de pédiatrie et de médecine de la jeunesse

SCC-POC	Sous-comité consultatif sur le protocole médical national et le modèle d'ordonnance collective
SCP	Société canadienne de pédiatrie
SNC	Système nerveux central
SNP	Système nerveux périphérique
SPML	Syndrome post-maladie de Lyme
SREA	Société de rhumatologie pour enfants et adolescents
SSID	Swiss Society of Infectious Diseases
TID	<i>Ter in die</i> : trois fois par jour
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive
U	unité

GLOSSAIRE

Les définitions concernant la maladie de Lyme présentées dans le glossaire ont été élaborées dans le cadre du présent projet à partir des données et de l'information extraites de la littérature et du savoir expérientiel des membres du comité consultatif, puis contextualisées à la pratique québécoise. Les autres définitions proviennent de dictionnaires et glossaires spécialisés.

Arthrite de Lyme

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

Atteinte oculaire non neurologique associée à la maladie de Lyme

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

Cardite de Lyme

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

Diagnostic

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

Diagnostic clinique

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

ELISA

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

Érythème migrant isolé

Lésion cutanée érythémateuse isolée qui apparaît habituellement entre 3 et 30 jours suivant la transmission des bactéries par la tique infestée et qui persiste voire évolue pendant plusieurs jours. L'érythème migrant s'étend généralement de façon concentrique à partir du site de la piqûre, il a un diamètre supérieur à 5 cm et il est peu ou pas associé

à la douleur ou à la démangeaison. Toutefois, ses caractéristiques (étendue, forme et apparence) et sa durée varient considérablement d'un individu à l'autre. Bien qu'une lésion en forme de cible (rougeurs concentriques) ne soit pas toujours due à la maladie de Lyme, elle en est hautement suggestive lorsque l'exposition a eu lieu en région à risque.

Érythème migrant isolé typique

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

Érythème migrant multiple

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

Génoespèce

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

Immunobuvardage

1. Technique immunologique (*Western-Blot* ou *immunoblot*) permettant l'identification de protéines.
2. Transfert de protéines séparées par électrophorèse sur un support approprié, généralement une membrane de nitrocellulose.

Maladie de Lyme

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

Médecin signataire

Le ou les médecins signataires sont les médecins qui adhèrent à l'ordonnance collective et qui, de ce fait, donnent leur approbation et permettent à un professionnel ou à une personne habilitée d'exercer une activité professionnelle auprès des patients visés par l'ordonnance.

Neuroborréliose

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

Ordonnance collective

Ordonnance qui vise un groupe de personnes ou une ou plusieurs situations cliniques, et qui peut être exécutée par des professionnels légalement habilités à le faire et désignés dans l'ordonnance. Elle permet à un professionnel ou une personne habilitée, désigné dans l'ordonnance, d'exercer certaines activités médicales sans avoir à obtenir une ordonnance individuelle du médecin, et ce, dans les circonstances cliniques et aux conditions qui y sont précisées.

Prévalence

Nombre de personnes dans une population qui ont une maladie ou un problème de santé particulier à un moment donné, habituellement exprimé en proportion du nombre de personnes atteintes par rapport à la population totale.

Prophylaxie post-exposition

Traitement préventif (p. ex. vaccin, antibiotique) débuté rapidement après l'exposition à un agent pathogène afin d'empêcher le développement d'une infection ou de certaines atteintes.

Protocole médical national

Document de référence que les professionnels ou les personnes habilitées doivent utiliser pour établir le contenu clinique des ordonnances. Seuls les protocoles publiés par l'INESSS sont obligatoires. Ces protocoles médicaux nationaux sont disponibles sur le site Web de l'INESSS.

Sensibilité

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

Sérologie

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

Sérologie à deux volets

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

Séropositivité

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

Souche bactérienne

Une souche est une partie d'une génoespèce bactérienne différente des autres bactéries de la même génoespèce par une différence mineure mais identifiable.

Spécificité

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

Stade disséminé précoce

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

Stade disséminé tardif

Stade de la maladie de Lyme qui correspond généralement à la complication du stade disséminé précoce et qui survient généralement lorsque l'infection n'a pas été détectée ni traitée efficacement. Il débute quelques mois après la transmission des bactéries par la tique infestée. L'arthrite de Lyme est la principale manifestation observée en Amérique du Nord.

Stade localisé

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

Symptômes persistants post-traitement de la maladie de Lyme

Persistance des symptômes plusieurs semaines voire plusieurs mois après un traitement approprié chez un individu qui a reçu un diagnostic reconnu de maladie de Lyme. Ces symptômes ne peuvent être expliqués par aucune autre cause. Selon l'état actuel des connaissances conféré par des études faites chez l'humain, ils seraient dus aux dommages causés par l'infection (p. ex. altération du fonctionnement du système immunitaire et du système nerveux) plutôt qu'à une infection active qui subsiste. Note : cette définition est sujette à changement avec l'avancement des connaissances et la disponibilité de meilleurs tests diagnostiques.

INTRODUCTION

Problématique

La maladie de Lyme résulte de l'infection par les bactéries du complexe *Borrelia burgdorferi sensu lato* à la suite d'une piqûre de tique à pattes noires (ce complexe inclus 21 génoespèces de bactéries). Son diagnostic est complexifié par le fait que la majorité des patients ne se souviennent pas d'avoir été piqués, qu'une proportion non négligeable des patients ne verra apparaître des manifestations cliniques de la maladie qu'à un stade avancé et que les tests sérologiques ont des limites importantes. De plus, d'autres conditions cliniques, y compris d'autres maladies infectieuses transmises par les tiques, peuvent provoquer des signes et symptômes similaires à ceux de la maladie de Lyme, ce qui constitue une autre difficulté pour établir le diagnostic.

Alors que le stade précoce de la maladie semble faire l'unanimité dans la communauté médicale et scientifique quant à sa définition et ses caractéristiques, la situation est différente pour les stades ultérieurs. En effet, la distinction entre les stades disséminés, le syndrome post-traitement de la maladie de Lyme et une forme dite chronique de la maladie manque de clarté tant sur le plan de la pratique médicale que sur celui de la littérature scientifique. D'ailleurs, cette forme de la maladie fait l'objet d'une controverse, son existence étant remise en cause par de nombreux professionnels de la santé et chercheurs, et ce, à l'échelle internationale.

Pour le grand public, la maladie de Lyme est méconnue. Des associations de patients travaillent pour faire reconnaître une forme dite chronique de la maladie et réclament de meilleures conditions de prise en charge. Croyant à la méconnaissance de la maladie de Lyme par les professionnels de la santé québécois, des patients se tournent vers des laboratoires privés aux États-Unis pour recevoir un diagnostic de la maladie de Lyme et ainsi obtenir la reconnaissance de leur condition. Or, certains de ces laboratoires ne respectent pas les critères d'interprétation des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) et les résultats positifs émis sont largement remis en question, notamment en ce qui a trait à la fiabilité et à la validité des tests utilisés pour établir un diagnostic [Gregson *et al.*, 2015]. De plus, de nombreuses croyances circulent au sujet de la maladie à travers les sites Web et les médias sociaux, ce qui contribue à alimenter la confusion autour de cette pathologie.

Contexte de l'amorce des travaux

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

(143 cas) et 2017 (329 cas)¹. Des 301 cas inclus en 2018, 219 ont contracté la maladie en sol québécois². Le nombre de cas inclus au registre MADO varie selon les régions sociosanitaires. Alors que seules trois régions n'ont eu aucun cas de maladie de Lyme en 2018 (Nord-du-Québec, Nunavik et Terres-Cries-de-la-Baie-James), cinq autres régions ont eu seulement des cas de personnes qui avaient contracté la maladie à l'extérieur du Québec.

Les tiques à pattes noires sont présentement installées dans quatre régions sociosanitaires du Québec, soit la Montérégie, l'Estrie, l'Outaouais et le Centre-du-Québec [INSPQ, 2018]. On dit qu'une tique est installée lorsque les trois stades de maturation de la tique ont pu être observés dans une région donnée. Une fois établie, la tique est là pour rester. Compte tenu des changements climatiques et avec l'aide des animaux forestiers et des oiseaux migrateurs, il est prévisible que les populations de tiques à pattes noires poursuivront leur installation dans d'autres secteurs de la province.

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

Afin de pallier l'absence de lignes directrices claires concernant la prise en charge des patients atteints de la maladie de Lyme au Québec, la DGAPSP, en collaboration avec la Direction de la biovigilance et de la biologie médicale (DBBM) et celle des affaires pharmaceutiques et du médicament (DAPM) du MSSS, a sollicité l'INESSS afin d'établir des recommandations et des outils de transfert de connaissances concernant la prophylaxie post-exposition (PPE) en prévention de la maladie de Lyme, la reconnaissance, l'établissement du diagnostic et le traitement des patients atteints de cette maladie. Le but est d'outiller les professionnels de la santé, particulièrement ceux en première ligne, afin qu'ils puissent faire face à cette maladie en émergence. Il a été convenu, avec les demandeurs, que les travaux seraient réalisés en deux volets, le premier devant aborder la PPE ainsi que les stades localisés et disséminés de la maladie et le deuxième ayant comme sujet la forme controversée de la maladie de Lyme (parfois dite chronique) et les co-infections transmises par les tiques. La publication de ce deuxième volet est prévue en 2020.

¹ Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Maladie de Lyme. Tableau des cas humains - Archives 2013 à 2017 [site Web]. Disponible à : <http://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/zoonoses/maladie-lyme/tableau-des-cas-humains-lyme-archives/> (consulté le 5 février 2019).

² Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Maladie de Lyme. Tableau des cas humains – Bilan 2018 [site Web]. Disponible à : <http://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/zoonoses/maladie-lyme/tableau-des-cas-humains-bilan/> (consulté le 5 février 2019).

Livrables

Les travaux sur le premier volet ont produit cinq principaux livrables, à savoir :

- un avis incluant des constats et des recommandations destinées aux décideurs et autres parties prenantes ciblées par les travaux;
- un rapport en soutien aux outils de transfert de connaissances portant sur la PPE à la suite d'une piqure de tique qui s'est produite dans un secteur géographique à haut risque – comprenant un outil d'aide à la décision clinique, un outil d'aide à la décision partagée, un protocole médical national et un modèle d'ordonnance collective;
- un état des pratiques sur l'usage de la doxycycline en prévention de la maladie de Lyme par les assurés au régime public d'assurance médicaments (RPAM) du Québec;
- un rapport en soutien aux outils de transfert de connaissances portant sur la prise en charge globale des patients atteints de la maladie de Lyme aux stades localisé ou disséminés, du diagnostic au traitement – comprenant un outil d'aide à la décision pour établir le diagnostic de la maladie de Lyme aux stades localisé et disséminés, deux guide d'usage optimal pour l'antibiothérapie selon l'âge du patient, une fiche de suivi pour les patients et une fiche outil sur la sérologie à deux volets;
- un état des connaissances sur la valeur diagnostique des analyses de laboratoire.

Objectifs

Ce rapport en soutien présente l'information et l'argumentaire qui ont servi à l'élaboration des recommandations cliniques et à la création des outils de transfert de connaissances, lesquels ont pour objectif :

- d'harmoniser la terminologie sur la maladie de Lyme;
- de démystifier les différentes manifestations cliniques de celle-ci;
- de démystifier les analyses de laboratoire pour une utilisation optimale;
- de soutenir les cliniciens dans :
 - l'évaluation des risques d'exposition aux tiques;
 - leur prise de décision au regard des requêtes d'analyse sérologique concernant la maladie de Lyme;
 - leur démarche pour établir le diagnostic;
 - leur choix de l'antibiothérapie selon la présentation clinique;
 - la détermination des raisons qui requièrent une discussion avec un ou des médecins spécialistes ou l'orientation des patients vers des services spécialisés;
- d'améliorer la prise en charge globale des patients;
- de mieux informer les patients de leur condition.

Aspects exclus

Le principe d'offrir la PPE au Québec ainsi que les critères d'accès à celle-ci, la méthodologie à appliquer pour construire une carte du risque de contracter la maladie de Lyme, les moyens pour prévenir les piqûres de tiques et la surveillance de la maladie sont des aspects exclus de l'analyse effectuée puisqu'ils sont assurés par la DGAPSP et l'INSPQ. La forme controversée de la maladie de Lyme (parfois dite chronique) et les co-infections transmises par les tiques (y compris l'infection par *Borrelia miyamotoi*) seront traitées ultérieurement, c'est pourquoi la prise en charge spécialisée en troisième et quatrième ligne des patients qui présentent des symptômes persistants post-traitement n'a pas fait l'objet d'une analyse exhaustive pour ce premier volet des travaux. Par ailleurs, les atteintes cutanées et neurologiques du stade disséminé tardif, soit le lymphocytome borrélien, l'acrodermatite chronique atrophique et les encéphalites, ont été exclues, car elles sont rares et plus fréquemment observées en Europe.

1. MÉTHODOLOGIE

1.1 Question décisionnelle

Quelles sont les recommandations qui permettent d'optimiser le processus menant au diagnostic, au traitement et à la prise en charge des enfants et adultes québécois atteints du stade précoce ou disséminé de la maladie de Lyme par les professionnels de la santé en première et en deuxième ligne au Québec?

1.2 Questions d'évaluation

Les questions d'évaluation ont été élaborées afin de répondre à la question décisionnelle indiquée précédemment, de contextualiser la maladie de Lyme et de fournir l'information requise pour formuler les recommandations cliniques destinées aux cliniciens, aux demandeurs et autres parties prenantes.

Les questions présentées ci-dessous excluent celles concernant la PPE puisqu'elles sont traitées dans un autre document publié par l'INESSS dans le cadre des travaux sur la maladie de Lyme [INESSS, 2019b]. Les questions portant sur la valeur diagnostique des symptômes et signes, celle des analyses de laboratoire puis celles sur l'efficacité et l'innocuité des traitements pharmacologiques ont été formulées en tenant compte des éléments du modèle PICOTS (population à l'étude, intervention, comparateurs, paramètre d'intérêt évalué [*outcomes*], temporalité [*timing*] et contexte clinique de l'intervention [*setting*]) alors que celles concernant les modalités de bonne pratique clinique ont été énoncées en fonction des éléments du modèle PIPOH (population, interventions d'intérêt, professionnels à qui les travaux s'adressent, objectif escompté par les interventions ciblées et le contexte clinique où elles s'appliquent [*health setting*]). Les questions d'évaluation portant sur la perspective des patients, proches aidants et cliniciens ont été formulées en tenant compte des éléments du modèle SPICE (contexte clinique [*setting*], perspective, phénomène d'intérêt, comparateurs et évaluation). Les tableaux PICOTS et PIPOH sont présentés à la section intitulée « Sélection des documents » alors que les tableaux SPICE sont présentés dans l'état des connaissances sur la perspective des patients, proches aidants et cliniciens [INESSS, 2019c].

Définitions et aspects physiopathologiques

1. Comment sont définies la maladie de Lyme et ses différentes manifestations?
2. Quelles sont les bactéries du genre *Borrelia* qui causent la maladie de Lyme au Québec et quels sont les mécanismes associés à la physiopathogenèse?

Aspects épidémiologiques

3. Quel sont les secteurs géographiques à risque de contracter la maladie de Lyme et quels sont les paramètres qui influent sur l'exposition aux tiques?

4. Quelle est la prévalence de la maladie de Lyme et de ses différentes manifestations au Québec?
5. Quel est le risque de contracter la maladie de Lyme après une piqûre par *Ixodes scapularis* dans un secteur géographique à haut risque pour cette maladie et quels sont les paramètres qui influent sur la transmission?

Aspects cliniques - anamnèse

Pour établir le bon diagnostic et offrir une expérience de soins optimale :

6. Que devrait comprendre le questionnaire d'évaluation du risque d'exposition aux tiques?
7. Quels sont les symptômes et signes associés aux différentes manifestations de la maladie de Lyme, dont ceux qui influent sur la qualité de vie des patients?
8. Quelles sont les autres conditions cliniques à exclure selon la présentation clinique?

Aspects cliniques et technologiques - établissement du diagnostic

9. Pour limiter le surdiagnostic et le sous-diagnostic, sur quoi devrait reposer le diagnostic de la maladie de Lyme en fonction des différentes présentations cliniques? Plus précisément :
 - Quels sont les symptômes et signes associés aux différentes manifestations de la maladie de Lyme qui ont une valeur diagnostique?
 - Quelle est la valeur diagnostique des analyses de tiques et des tests de laboratoire (y compris les tests sérologiques et la réaction en chaîne de la polymérase [PCR, de l'anglais *polymerase chain reaction*]) pour les différentes manifestations de la maladie de Lyme comparativement au diagnostic clinique ou à d'autres modalités diagnostiques reconnues par des sociétés savantes?
10. Pour une utilisation optimale des analyses de laboratoire, quelles sont les situations qui requièrent :
 - des tests sérologiques (dépistage et confirmation)?
 - une PCR?
 - d'autres tests?
11. Pour une intégration judicieuse des résultats dans l'établissement du diagnostic, comment les cliniciens devraient-ils interpréter un résultat de confirmation négatif selon la présentation clinique?

Aspects cliniques et pharmacologiques - conduite thérapeutique

Pour favoriser un usage optimal des médicaments :

12. Dans quelles circonstances un antibiotique pourrait-il être prescrit sans qu'il y ait de résultat de laboratoire?
13. Est-ce qu'il y a des antibiotiques plus efficaces que d'autres dans le traitement des différentes manifestations cliniques de la maladie de Lyme?
14. Quels sont les effets indésirables associés aux antibiotiques étudiés en prévention ou traitement de la maladie de Lyme liée à *Borrelia burgdorferi sensu stricto* chez les adultes ou les enfants par rapport au placebo, à l'absence de traitement ou à un autre

Aspects cliniques et pharmacologiques - conduite thérapeutique

- antibiotique?
15. Quels sont les effets indésirables associés à l'usage de la doxycycline orale (quelle que soit l'indication) chez l'enfant exposé in utero, lors de l'allaitement ou avant l'âge de 8 ans par rapport au placebo, à l'absence de traitement ou à un autre antibiotique?
 16. Pour des patients chez qui l'usage de la doxycycline est contre-indiqué et qui ont un antécédent d'allergie aux pénicillines, quels seraient les antibiotiques à privilégier pour traiter la maladie de Lyme de façon sécuritaire en fonction de la sévérité de la réaction allergique antérieure et du risque de réaction croisée?
 17. Quelles devraient être les modalités d'usage des antibiotiques prescrits par un professionnels de la santé pour traiter les différents stades de la maladie de Lyme (p. ex. type, mode d'administration, posologies, durée, contre-indications, précautions) chez les patients pour qui le diagnostic de maladie de Lyme a été établi?
 18. Quels sont les impacts en termes d'expérience de soins et de coûts de l'usage d'un antibiotique intraveineux prescrit en ambulatoire chez un patient pour qui le diagnostic de la maladie de Lyme a été établi?
 19. Y-a-t-il des médicaments qui pourraient être prescrits pour soulager des symptômes en concomitance avec un traitement antibiotique?
 20. Y-a-t-il des classes de médicaments qui seraient à éviter ou à considérer avec prudence lors d'une antibiothérapie chez un patient pour qui le diagnostic de maladie de Lyme a été établi?
 21. Pour favoriser l'atteinte des objectifs thérapeutiques, quelles devraient être l'information et les consignes à transmettre aux patients qui reçoivent une prescription d'antibiotique pour traiter la maladie de Lyme?

Aspects cliniques - suivi

22. Pour optimiser la prise en charge globale et l'expérience de soins vécue par les patients :
 - Dans quelles circonstances un professionnel de la santé de première ligne (c.-à-d. infirmière praticienne spécialisée, omnipraticien, urgentiste) devrait 1) consulter un ou des spécialistes et 2) orienter son patient vers un médecin spécialiste?
 - Quel serait le suivi optimal à faire pour des patients dont le diagnostic a été établi et le traitement prescrit?

Les méthodes appliquées pour traiter les questions d'évaluation respectent les normes de qualité de l'INESSS et incluent la triangulation de données scientifiques, contextuelles et expérientielles. L'analyse des données a été effectuée dans une perspective de contextualisation de la pratique au Québec, notamment par le biais de consultations avec différentes parties prenantes. Le détail de la méthodologie est décrit à la section ci-dessous en fonction du type d'information recensée, à l'exception de celle employée pour réaliser les revues systématiques des données scientifiques concernant la perspective des patients, des proches aidants et des cliniciens, qui sera détaillée dans un état des connaissances à publier ultérieurement par l'INESSS [INESSS, 2019c], puis celle sur la valeur diagnostique de l'ensemble des analyses de laboratoire étudiées dans

le contexte de la maladie de Lyme aux stades localisé et disséminés, qui fait partie d'un état des connaissances distinct [INESSS, 2019d].

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

Pour les questions d'évaluation portant sur l'aspect physiopathologique et celles relatives à l'épidémiologie, des revues non systématiques de la littérature ont été réalisées avec des synthèses qualitatives. Pour les questions d'évaluation portant sur la valeur diagnostique des symptômes et signes, des analyses sérologiques et celles par réaction en chaîne de la polymérase (de l'anglais *polymerase chain reaction* [PCR]) puis sur l'efficacité et l'innocuité des antibiotiques étudiés pour traiter les patients dont le diagnostic de maladie de Lyme au stade localisé ou disséminé a été établi, une mise à jour de la littérature scientifique de revues systématiques récentes et une nouvelle analyse des études primaires incluses ont été effectuées, avec une synthèse qualitative. Pour les questions d'évaluation sur les aspects cliniques et les modalités d'usage des antibiotiques, une revue systématique des documents présentant de l'information et des recommandations cliniques a été effectuée, avec une synthèse qualitative. Pour documenter la littérature scientifique au regard de la perspective des patients, des proches aidants et des cliniciens, des revues systématiques avec synthèse thématique ont été réalisées. Pour les aspects utilisateurs, professionnels et organisationnels, se référer à la section sur la recherche et la méthode de synthèse de l'information contextuelle et des savoirs expérientiels.

Pour le détail de la méthodologie de repérage, de l'analyse des données scientifiques et de l'information ainsi que des recommandations cliniques, consulter les documents d'annexes complémentaires à ce rapport ainsi que celui en soutien aux outils sur la PPE ou les états des connaissances sur la valeur diagnostique des analyses de laboratoire et celui sur la perspective des patient, des proches aidants et des cliniciens (ce dernier sera publié ultérieurement par l'INESSS [2019c]) en fonction du type d'information recensée.

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

La stratégie de recherche de l'information pour répondre à toutes les questions d'évaluation pour l'ensemble des travaux sur la maladie de Lyme a été élaborée en collaboration avec un spécialiste en information scientifique. Afin de diminuer les biais de divulgation, la recherche a été effectuée dans plus d'une base de données, soit PubMed, Embase, *Evidence-based medicine Reviews* (EBM Reviews), Cochrane, *NHS Economic Evaluation* (uniquement pour les aspects économiques) et *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL, uniquement pour la perspective des patients) et dans un registre d'études cliniques en cours, en anglais et en français. L'objectif était de repérer une revue systématique de qualité méthodologique jugée suffisante pour la mettre à jour. Dans un tel cas, les études primaires publiées dans l'intervalle de temps non couvert par la revue systématique ont été recherchées. Le détail des différentes stratégies de recherche est disponible dans les documents d'annexes complémentaires

à ce document (annexe A), au rapport en soutien aux outils sur la PPE ainsi qu'aux états des connaissances sur la valeur diagnostique des analyses de laboratoire et sur la perspective des patients, des proches aidants et des cliniciens.

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

Le moteur de recherche Google a aussi été interrogé par un professionnel scientifique afin de répertorier les documents qui n'ont pas été publiés dans des périodiques ayant un processus de révision par les pairs ainsi que pour repérer des documents provenant des agences réglementaires nord-américaines (dont la Food and Drug Administration (FDA) et Santé Canada).

Les monographies officielles des antibiotiques administrés pour le traitement de la maladie de Lyme, homologués par Santé Canada, ont été consultées via l'*Electronic Compendium of Pharmaceuticals and Specialties* (eCPS). Les documents publiés par l'INESSS concernant les antécédents d'allergie aux pénicillines ont également été consultés.

La bibliographie des publications retenues a été consultée afin de répertorier d'autres documents pertinents.

Pour l'aspect physiopathologique, la recherche de documentation a été effectuée dans la base de données PubMed par un professionnel scientifique (GM) à l'aide de mots clés tels que : *lyme disease, incidence, Borrelia, tick, risk factor* et *endemic areas*. Toutefois, seules les revues de la littérature traitant principalement du sujet à l'étude, publiées entre le 1^{er} janvier 2015 et le 10 avril 2018, ont été visées. Pour les données concernant les régions où la tique à pattes noires est endémique, la prévalence et l'incidence de la maladie de Lyme, une recherche sur les sites Web du Laboratoire de santé publique du Québec (LSPQ), de l'INSPQ, de l'Agence de santé publique du Canada et des CDC a été effectuée par un professionnel scientifique. Pour les données de nature épidémiologique, une recherche manuelle a été effectuée jusqu'en février 2019.

1.3.2 Sélection des documents

La sélection des documents sur l'aspect physiopathologique a été effectuée par un professionnel scientifique (GM) à partir du critère suivant : une revue spécialisée dans la thématique et publiée dans un journal révisé par les pairs. Les opinions d'experts, les éditoriaux et les études primaires ont été exclus. Seules les revues qui présentaient des théories fondées sur la validation chez l'humain ont été retenues.

Pour la réalisation des revues systématiques portant sur la valeur diagnostique des symptômes et signes, sur les analyses de laboratoire, sur l'efficacité et l'innocuité des

antibiotiques (à visée préventive ou curative), une première sélection à partir des titres et résumés des documents recensés par la recherche de la littérature scientifique a été faite de façon indépendante par deux professionnels scientifiques (FK, GG, GM ou PH) en se basant sur les critères d'inclusion et d'exclusion présentés aux tableaux 1 et 2 ainsi que dans le rapport en soutien aux outils sur la PPE [INESSS, 2019b]. La deuxième sélection a été faite de façon indépendante à partir de la lecture complète des publications. Les divergences d'opinions ont toutes été réglées par consensus, l'avis d'une troisième personne n'a donc pas été requis. Dans le cas de publications multiples, seule la version la plus récente a été retenue pour analyse. Des diagrammes de flux selon le modèle de PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) [Moher *et al.*, 2009] illustrant le processus de sélection des études et les raisons des exclusions sont présentés dans les documents d'annexes complémentaires à ce rapport (annexe B) et à celui en soutien aux outils sur la PPE ainsi qu'aux états des connaissances sur la valeur diagnostique des analyses de laboratoire et sur la perspective des patients, des proches aidants et des cliniciens.

Tableau 1 Critères d'inclusion et d'exclusion des documents pour la réalisation des revues systématiques de données scientifiques

Critères d'inclusion	
Question sur la valeur diagnostique des symptômes et signes	
Population	Enfants et adultes chez qui la maladie de Lyme est soupçonnée
Intervention	Symptômes et signes évocateurs de la maladie de Lyme : • érythème migrant isolé; • arythmie ou bloc cardiaque; • paralysie faciale ou méningite lymphocytaire ou radiculonévrite; • arthrite oligoarticulaire ou arthrite monoarticulaire ou arthrite migratrice; • conjonctivite ou uvéite ou kératite ou iritis ou sclérite; • symptômes systémiques généraux.
Comparateur	• Diagnostic clinique • Test sérologique • Pléiocytose et anticorps dans le LCR pour les atteintes neurologiques
Paramètres évalués (outcomes)	• Valeur diagnostique des signes seuls, combinés ou combinés à un test diagnostique : sensibilité, spécificité, VPP, VPN, RC, RVP, RVN et ASC-ROC • Validité analytique (accord avec le comparateur)
Temporalité (timing)	Stade localisé Stade disséminé précoce Stade disséminé tardif
Devis	RS et études observationnelles
Année de publication	2000-2018 RS : après le 1 ^{er} janvier 2012 Études primaires : selon la recherche documentaire dans le cas d'une mise à jour de RS et après le 1 ^{er} janvier 2000 dans le cas d'une RS <i>de novo</i> .

Question sur la valeur diagnostique des analyses sérologiques et de la PCR	
Population	Échantillons de prélèvements chez des enfants et des adultes chez qui la maladie de Lyme est soupçonnée (sérum, sang, LS ou LCR)
Intervention	- Sérologie à deux volets (ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique de VlsE ou la protéine entière et immunobuvardage) - PCR
Comparateur	Autres analyses de laboratoire Diagnostic clinique
Paramètres évalués (outcomes)	- Valeur diagnostique : sensibilité, spécificité, VPP, VPN, RC, RVP, RVN et ASC-ROC - Validité analytique (accord avec le comparateur)
Temporalité (timing)	Stade localisé Stade disséminé précoce Stade disséminé tardif
Devis	RS, études observationnelles
Année de publication	2007-2018 RS : après le 1 ^{er} janvier 2012 Études primaires : selon la recherche documentaire dans le cas d'une mise à jour de RS et après le 1 ^{er} janvier 2007 dans le cas d'une RS <i>de novo</i> .
Question sur l'efficacité et l'innocuité des antibiotiques	
Population	Enfants et adultes dont le diagnostic de la maladie de Lyme a été posé
Intervention	Antibiotiques (posologie, mode d'administration et durée)
Comparateur	Autres antibiotiques que l'intervention, placebo
Paramètres évalués (outcomes)	Efficacité : - Non-apparition des signes et symptômes de la maladie de Lyme; - réduction ou résolution des signes et symptômes (aux stades précoce, tardif et postmaladie de Lyme); - récidive des signes et symptômes. Innocuité (effets indésirables et cas de décès)
Devis	RS, essais comparatifs à répartition aléatoire (ECRA), cohortes
Année de publication	Aucune limite d'année RS : après le 1 ^{er} janvier 2012 Études primaires : selon la recherche documentaire dans le cas d'une mise à jour de RS et aucune limite de temps dans le cas d'une RS <i>de novo</i> .
Critères d'exclusion	
Population	Autres que diagnostic de maladie de Lyme au stade localisé ou disséminé
Intervention	Autres que celles incluses, tests maison, tests commerciaux européens, tests commerciaux pour lesquels aucune étude n'a été répertoriée depuis 2009
Type de publication	Études primaires analytiques autres que les ECRA, de cohortes et cas-témoins; étude cas-témoins dont le nombre de cas < 10 Études descriptives; éditoriaux, mémoires, thèses, résumés de congrès en l'absence de méthodologie permettant d'apprécier les limites et biais

Sigles et acronymes : ECRA : essai comparatif à répartition aléatoire; LCR : liquide céphalorachidien; LS : liquide synovial; RS : revue systématique.

¹ Conjonctivite, uvéite, kératite, iritis et sclérite.

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

Critères d'inclusion	
Questions associées aux modalités de pratique, à l'utilisation des tests de laboratoire et à l'usage des médicaments	
Population	Maladie de Lyme au stade localisé ou disséminé contractée en Amérique du Nord ou en Europe
Intervention	Information clinique et recommandations de bonne pratique
Professionnel	Première, deuxième et troisième ligne
Objectif	Prise en charge optimale des patients qui ont contracté la maladie de Lyme
Contexte clinique	Ambulatoire et établissement
Année de publication	2012-2018
Critères d'exclusion	
Année de publication	Avant 2012, sauf si absence de document concernant la population ciblée

1.3.3 Évaluation de la qualité méthodologique

L'évaluation de la qualité des documents sélectionnés pour réaliser les revues systématiques a été effectuée de façon indépendante par deux professionnels scientifiques (FK, GM, SOD, PH, PLB ou HG). Les grilles ou outils d'évaluation de la qualité méthodologique qui ont été utilisés sont les suivants :

- AGREE II (*Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation*) [Brouwers et al., 2010] pour évaluer la qualité des documents comportant des recommandations cliniques;
- R-AMSTAR (*Revised Assessing Methodological Quality of Systematic Reviews*) [Kung et al., 2010] pour évaluer la qualité des revues systématiques;
- QUADAS-2 (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*) [Whiting et al., 2011] pour les études diagnostiques;
- la liste de vérification AACODS (*authority, accuracy, coverage, objectivity, date and significance*) [Tyndall, 2008] pour les revues narratives et la littérature grise;
- la liste *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP) [2018] pour les essais comparatifs à répartition aléatoire (ECRA).

1.3.4 Extraction de l'information scientifique puis de l'information et des recommandations cliniques

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

testés sur quelques publications afin d'en assurer la validité. L'information extraite a été validée par un deuxième professionnel scientifique.

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

Pour les autres types de documents contenant de l'information permettant de répondre aux questions d'évaluation et qui faisaient l'objet d'une revue non systématique de la littérature scientifique, un seul professionnel scientifique a extrait les données.

1.3.5 Analyse et synthèse des données scientifiques

Les données primaires, les indices d'efficacité calculés par les auteurs et les conclusions ont été extraits des revues systématiques, des ECRA et des études de cohortes, analysés et présentés en fonction des paramètres de résultat d'intérêt, des manifestations cliniques, des analyses de laboratoire (si pertinent), des antibiotiques (si pertinent) et du continent où les études primaires ont été réalisées.

1.3.5.1 Appréciation du niveau de preuve scientifique

L'appréciation du niveau de preuve scientifique des énoncés répondant aux questions d'évaluation repose sur l'examen de l'ensemble des données scientifiques disponibles par paramètre d'intérêt évalué selon quatre critères. Pour les énoncés en lien avec la valeur diagnostique des symptômes et signes et des analyses de laboratoire, les critères sont les limites méthodologiques et scientifiques des études, la cohérence/fiabilité, la précision et la généralisabilité. Pour les énoncés sur l'efficacité et l'innocuité des antibiotiques les mêmes critères s'appliquent à l'exception du critère de précision qui est remplacé par le critère d'impact clinique. Ces critères d'appréciation établis pour juger de la qualité des données scientifiques sont décrits à l'annexe C du document d'annexes complémentaires à ce rapport. Par la suite, pour appuyer les énoncés scientifiques, un niveau de preuve scientifique global a été attribué selon une échelle à quatre niveaux, soit élevé, modéré, faible et insatisfaisant (tableau 3). Le niveau de preuve scientifique global reflète l'intégration des résultats des quatre critères d'appréciation de la preuve scientifique en vue de rapporter la confiance dans les résultats des données scientifiques. La qualité des données scientifiques a été appréciée par les professionnels scientifiques qui ont effectué la revue systématique de la littérature.

Tableau 3 Appréciation globale du niveau de preuve scientifique

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

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

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

1.4 Recherche et méthode de synthèse de l'information contextuelle et des savoirs expérientiels

À la suite de la recension de l'information contextuelle et des savoirs expérientiels par différentes méthodes, une synthèse qualitative a été effectuée et présentée en fonction des aspects à documenter dans le présent rapport.

1.4.1 Repérage de l'information contextuelle à partir de documents destinés aux cliniciens et édités au Québec ou au Canada

Un professionnel scientifique (GM, FK ou GG) a utilisé le moteur de recherche Google pour repérer des documents rédigés par des associations, des ordres professionnels et d'autres organisations du Québec, y compris le MSSS et l'INSPQ, qui permettaient de répondre aux questions d'évaluation. Les sites Web du MSSS et des directions régionales de santé publique de l'Estrie et de la Montérégie ont aussi été consultés.

Un professionnel scientifique a participé aux réunions du groupe de travail canadien sur le diagnostic de la maladie de Lyme (LDDWG). Les parties prenantes consultées ont aussi été invitées à partager toute information ou tout document permettant de répondre aux questions d'évaluation. Les avis au ministre issus de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (EMFI) et les listes de médicaments (Établissements et Régime public d'assurance médicaments publiées par la Régie de l'assurance maladie du Québec [RAMQ]) ont aussi été consultés. Les documents du MSSS sur l'accès priorisé aux services spécialisés ont également été examinés, tout comme les documents et sites Web des gouvernements fédéral et provincial, y compris les agences de santé publique, portant sur la maladie de Lyme (p. ex. plan d'action et cadre fédéral). Le moteur de recherche Google a aussi été interrogé par un professionnel scientifique afin de répertorier les dépliants des trousse diagnostiques évaluées dans le cadre des présents travaux.

1.4.1.1 Extraction

Un seul professionnel scientifique a extrait l'information recensée et aucune validation par une deuxième personne n'a été effectuée.

1.4.1.2 Analyse et synthèse

L'information repérée a été extraite dans des tableaux afin de pouvoir la comparer et de repérer les similarités et les différences. Une synthèse qualitative a été faite en fonction des aspects à documenter.

1.4.2 Repérage des savoirs expérientiels à partir de consultations avec différentes parties prenantes

Les recommandations cliniques élaborées par l'INESSS sont le fruit de la triangulation des données issues de la littérature scientifique avec le savoir expérientiel d'experts ou de cliniciens québécois, de patients ou de représentants de patients, et d'éléments contextuels propres au Québec. Ces données expérientielles et contextuelles ont été obtenues principalement par la consultation avec différentes parties prenantes : groupes de travail constitués spécialement pour le projet, comités existants de l'INESSS, association de patients, patients et informateurs clés.

1.4.2.1 Comités de l'INESSS

Afin de l'accompagner dans ses travaux sur la maladie de Lyme, l'INESSS a formé un comité consultatif, composé de professionnels de la santé et d'experts reconnus dans le domaine, et de deux patients partenaires. Les modalités de recrutement des patients partenaires ont été discutées et élaborées en collaboration avec le Centre d'excellence sur le partenariat avec les patients et le public (CEPPP). Des critères ont été conçus pour repérer des candidats correspondant au profil recherché, à savoir des patients atteints aux stades disséminés de la maladie de Lyme et dont le diagnostic a été établi au Québec (document d'annexes complémentaires de l'avis). Pour le repérage de candidats potentiels, l'INESSS a fait appel au CEPPP ainsi qu'à des microbiologistes-

infectiologues pratiquant dans une région à haut risque mais qui ne faisaient pas partie du comité consultatif. Par ailleurs, à la suite de la commission parlementaire sur la maladie de Lyme tenue en mars 2018, un candidat a manifesté à l'INESSS son intérêt pour collaborer au projet. Le CEPMP a ensuite réalisé une série d'entrevues avec les candidats potentiels, et le choix des patients partenaires a reposé sur l'appréciation globale des critères de présélection prédéfinis (document d'annexes complémentaires de l'avis).

Le mandat du comité consultatif a été d'assurer la crédibilité scientifique et la pertinence clinique des travaux, et de contribuer à l'applicabilité puis à l'acceptabilité professionnelle et sociale des recommandations cliniques et de mise en œuvre ainsi que des outils de transfert de connaissances qui ont émané des travaux. Les membres ont accompli ce mandat en fournissant de l'information, de l'expertise, des opinions et des perspectives essentielles à la réalisation des travaux, tout en offrant de la rétroaction à différentes étapes du projet. Les patients partenaires ont par ailleurs sensibilisé l'équipe de projet aux préoccupations émergentes, particulièrement à propos des symptômes persistants post-traitement, et ils l'ont éclairée sur des enjeux liés à l'applicabilité et à l'acceptabilité sociale des recommandations et outils élaborés.

L'INESSS a également formé un comité de suivi, composé de représentants des différents regroupements professionnels (ordres, associations, fédérations et organisations), ainsi que de représentants de la DGAPSP, de la DBBM et d'Info-Santé du MSSS puis de l'INSPQ. Le mandat de ce comité était notamment de s'assurer que l'orientation des travaux et le déroulement du projet étaient en phase avec les besoins du milieu.

Le comité d'excellence clinique (CEC) en usage optimal du médicament a par ailleurs été consulté. Le mandat de ce comité est de contribuer à assurer la rigueur scientifique ainsi que l'acceptabilité professionnelle et sociale des productions de l'INESSS relatives à l'usage des médicaments.

Les principaux constats issus des échanges avec les membres de ces comités sont synthétisés dans les paragraphes relatifs aux données expérientielles ou contextuelles dans la section sur les résultats du présent rapport, lorsque pertinents. La composition de ces comités est présentée dans les pages liminaires du présent document.

1.4.2.2 Comité du MSSS

Enfin, le comité de gouvernance de la DAPM du MSSS, dont le mandat a une portée stratégique, a été consulté afin d'aborder les différents enjeux relatifs au projet, et de favoriser la mise en œuvre efficace des recommandations et des mesures à privilégier parmi celles proposées par l'INESSS.

1.4.2.3 Association de patients

Une rencontre avec les représentants de l'Association québécoise de la maladie de Lyme (AQML) a été tenue le 6 décembre 2018, et suivie de l'échange de courriels, afin de recueillir les enjeux identifiés, la perspective et les besoins de cette association concernant la prise en charge de la maladie de Lyme au Québec. Les questions qui leur ont été adressées se trouvent dans le document d'annexes complémentaires de l'avis.

Lorsque des constats issus de ces échanges étaient liés aux questions d'évaluation, ils ont été synthétisés dans le présent rapport aux sections correspondantes. Une seconde rencontre avec les représentants a été tenue le 12 mars 2019 afin de partager les résultats des travaux du premier volet.

1.4.2.4 Patients

Afin de documenter l'expérience de soins vécue par les patients au Québec, huit entrevues semi-dirigées avec des personnes ayant eu la maladie de Lyme (diagnostic posé au Québec) ont été réalisées. Des critères ont été élaborés pour identifier des candidats correspondant au profil recherché, à savoir des patients atteints du stade localisé ou disséminé de la maladie de Lyme et dont le diagnostic a été posé au Québec (document d'annexes complémentaires de l'avis). Ces patients ont été recrutés par le biais de médecins spécialistes membres ou non du comité consultatif et de la Direction de santé publique (DSP) de la Montérégie, via le registre MADO. Les patients ont d'abord été contactés par leur médecin ou par un médecin de santé publique. À la suite de leur accord, l'équipe de l'INESSS a pris contact avec eux pour planifier les entrevues et pour discuter du formulaire de consentement que tous les patients devaient signer avant leur participation au projet. Le schéma de l'entrevue portait sur l'expérience personnelle de la maladie de Lyme sur les plans du diagnostic, du traitement, de la prise en charge et de la qualité de vie (document d'annexes complémentaires de l'avis). L'analyse narrative de ces entrevues a fait émerger une série de constats sur l'expérience de soins dans le système de santé québécois et la perception du fardeau de la maladie. Lorsque ces constats issus des entrevues étaient en lien avec des questions d'évaluation, ils ont été synthétisés dans le présent rapport aux sections correspondantes.

1.4.2.5 Informateurs clés

Les responsables des laboratoires désignés responsables du test de dépistage ont été consultés au début des travaux afin de recueillir des données contextuelles sur les analyses de laboratoire.

Le Centre Info-Médicaments en Allaitement et Grossesse (IMAGe) du Centre hospitalier universitaire (CHU) Sainte-Justine a été consulté relativement aux données concernant l'usage de la doxycycline chez la femme enceinte.

1.4.2.6 Confidentialité et considérations éthiques

Toute information de nature personnelle ou médicale fournie par les parties prenantes consultées a été rendue anonyme afin de protéger l'identité des participants. Les membres de l'équipe de projet ainsi que toutes les parties prenantes consultées ont également été tenus de respecter le devoir de réserve, de confidentialité, d'intégrité et de respect dicté par l'INESSS. Chaque membre de l'INESSS et chaque collaborateur participant aux travaux ont pris connaissance du code d'éthique et se sont engagés à le respecter.

1.4.2.7 Prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles

Toutes les personnes qui ont collaboré à ce dossier, à l'exception des informateurs clés qui ont été interrogés de façon ponctuelle et spécifique sur les aspects précités, ont dû déclarer au préalable leurs intérêts personnels susceptibles de les placer dans une situation propice au développement de conflits d'intérêts (commerciaux, financiers, relatifs à la carrière, relationnels ou autres). Les différentes activités professionnelles ou les rôles qui pouvaient les placer dans une situation propice au développement de conflits de rôles ont également été dévoilés. Une telle déclaration a été faite sur la base du formulaire standardisé de l'INESSS.

Les déclarations remplies ont fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS. Cette évaluation a permis de déterminer les modalités de gestion à appliquer, selon les situations déclarées. Aucune modalité particulière n'a dû être appliquée.

L'ensemble des conflits d'intérêts et de rôles est divulgué publiquement dans les pages liminaires de ce document, de l'avis [INESSS, 2019a] et du rapport en soutien aux outils d'aide à la décision pour la PPE [INESSS, 2019b].

1.4.3 Analyse et synthèse de l'information contextuelle et des savoirs expérientiels

La contribution des parties prenantes a été documentée en utilisant des fiches d'interaction ainsi que des comptes rendus de réunion consignés dans un espace de travail commun. Les consultations de groupes ont été enregistrées avec l'accord des participants. Les méthodes de consultation et de délibération privilégiées ainsi que le processus décisionnel qui a mené aux conclusions ont aussi été documentés.

1.5 Approche d'intégration de l'ensemble de la preuve

Le tableau 4 présente une vue d'ensemble des sources d'information employées pour documenter les différents aspects qui répondent aux questions d'évaluation. Pour chacune des questions d'évaluation, l'ensemble des données recueillies a été colligé dans un tableau de preuve distinct : le tableau résumant l'énoncé des données scientifiques et le niveau de preuve associé a été repris, lorsque adéquat, en y ajoutant d'autres données scientifiques et cliniques pertinentes ainsi que l'information contextuelle et les savoirs expérientiels relatifs à chacune des questions d'évaluation portant sur les démarches cliniques, l'utilisation des analyses de laboratoire et les modalités d'usage des antibiotiques. De plus, chacun des tableaux de preuve a été accompagné d'une synthèse narrative soulignant les éléments de convergence et de divergence.

Pour élaborer les recommandations cliniques, l'ensemble de la preuve a été analysé selon les critères suivants (annexe D du document d'annexe complémentaire du présent rapport) :

- l'énoncé et le niveau de la preuve scientifique si pertinent;
- les aspects physiopathologiques;
- les aspects épidémiologiques;

- les aspects cliniques;
- les aspects pharmacologiques;
- les aspects professionnels, organisationnels et la perspective des patients;
- l'applicabilité de l'intervention;
- l'acceptabilité de l'intervention;
- les impacts potentiels de la mise en œuvre.

Tableau 4 Sommaire des sources d'information selon les aspects à documenter

Aspects	SOURCES D'INFORMATION		
	Littérature scientifique	Littérature grise	Consultations avec des parties prenantes
Physiopathologique	Études primaires, revues systématiques ou non	GPC, LD, agences de santé publique	CC
Épidémiologique	Études primaires, revues systématiques ou non	INSPQ, LSPQ, ASPC, CDC, DSP Montérégie	CC
Clinique	Études primaires, revues systématiques	GPC, LD, agences de santé publique, dépliant des trousseaux d'analyse de laboratoire	CC, SCC-POC, CS, CEC-UOM, LDDWG, AQML, patients
Pharmacologique	Études primaires, revues systématiques	GPC, LD, monographies via eCPS, agences réglementaire (Santé Canada et FDA)	CC, SCC-POC, CEC-UOM, AQML, patients, centre Image
Professionnel et organisationnel et perspective des patients	Études primaires	GPC, LD, agences de santé publique	CC, CS, CEC-UOM, AQML, patients, laboratoires désignés

Sigles et acronymes : ASPC : Agence de santé publique du Canada; CC : comité consultatif; CEC-UOM : Comité d'excellence clinique – usage optimal du médicament; CDC : Centers for Disease Control and Prevention; CS : comité de suivi; FDA : Food and Drug Administration; GPC : guide de pratique clinique; INSPQ : Institut national de santé publique du Québec; LD : lignes directrices; LSPQ : Laboratoire de santé publique du Québec; SCC-POC : sous-comité consultatif sur le protocole médical national et le modèle d'OC; s.o. : sans objet.

1.6 Méthode délibérative et de formulation des recommandations

Pour chaque question de recherche relative au diagnostic, au traitement et à la prise en charge, un tableau mettant en parallèle 1) les données scientifiques, 2) les données contextuelles, 3) les données expérientielles et 4) les constats préliminaires formulés par l'équipe de projet à la suite de l'analyse de l'ensemble de la preuve a été présenté au comité consultatif. Les membres du comité ont par la suite échangé sur l'ensemble de la preuve dans un processus délibératif informel, en vue de formuler des recommandations initiales et de juger de la « force » de celles-ci se traduisant par le choix du temps du verbe et le niveau de consensus (annexe D du document d'annexes complémentaires de ce rapport). Dans un deuxième temps, les membres du comité ont dû se prononcer sur les recommandations finales, soit en délibéré ou par courriel, selon le degré de divergence des opinions initiales. Les recommandations ont été retenues si elles obtenaient l'approbation de la majorité des membres du comité consultatif. Une

approbation de l'ensemble des participants a été considérée comme unanime, une approbation d'au moins 80 % des participants a été considérée comme un consensus et une approbation de 51 % à 79 % a été considérée comme un avis partagé.

À la suite des rencontres des membres du comité consultatif, une version des recommandations a été transmise par courriel aux membres du comité de suivi pour obtenir leurs commentaires, puis les recommandations ont été présentées aux membres du CEC en usage optimal du médicament.

1.7 Méthode d'élaboration des outils de transfert des connaissances

Les différentes parties prenantes consultées ont été invitées à indiquer les besoins et à déterminer le type d'outil clinique qui pourrait être utile et pertinent afin de soutenir les professionnels de la santé en première et en deuxième ligne. Par la suite, en considérant les aspects documentés dans le cadre de ces consultations, les grandes sections des outils cliniques ainsi que leur contenu ont été déterminés, dont les définitions. Des tableaux mettant en parallèle l'information clinique et les définitions ont été extraits de sites Web dédiés à la maladie de Lyme et les données extraites des GPC, lignes directrices et revues endossées ainsi que des propositions ont été discutés avec les membres du comité consultatif. L'équipe de projet a par la suite tenu compte de l'ensemble des commentaires pour proposer de nouvelles définitions et de l'information clinique sur lesquelles les membres du comité consultatif ont dû se prononcer à nouveau.

À partir des définitions, de l'information et des recommandations cliniques élaborées avec les membres, des versions préliminaires des outils de transfert de connaissances leur ont été proposées. Ces membres ont alors été invités à formuler des commentaires et à proposer des modifications selon leur expertise et leur expérience. À la suite de la réception des commentaires, une autre version des outils a été réalisée, sur laquelle les membres ont été invités à se prononcer de nouveau. Après l'obtention de l'accord des membres à au moins 80 %, les outils ont été présentés aux autres parties prenantes.

Huit principaux outils de transfert des connaissances destinés aux cliniciens ont été élaborés pour soutenir la pratique :

- l'outil *Aide à la décision clinique* qui a pour but d'orienter et de soutenir la pratique des professionnels de la santé concernés par la prescription de la PPE à la maladie de Lyme;
- l'outil *Dialogue avec votre patient* qui a pour but de servir de soutien à la discussion entre le professionnel de la santé et la personne qui réunit les critères pour recevoir la PPE, et d'intégrer les préférences et valeurs de cette personne ainsi que sa perception du risque de la maladie de Lyme dans sa décision de prendre ou non la PPE;
- le protocole médical national sur la PPE et un modèle d'ordonnance collective;
- l'outil *Aide à la décision clinique* qui a pour but d'orienter et de soutenir la pratique des professionnels de la santé pour établir le diagnostic de la maladie de Lyme aux stades localisé et disséminés;

- le *Guide d'usage optimal* des antibiotiques chez l'adulte qui a pour but d'orienter la conduite thérapeutique à privilégier par les professionnels de la santé;
- le *Guide d'usage optimal* des antibiotiques chez l'enfant qui a pour but d'orienter la conduite thérapeutique à privilégier par les professionnels de la santé;
- la *Feuille de suivi* qui vise à informer les patients de leur condition et de la conduite à tenir selon l'évolution de celle-ci;
- la *Fiche outil* sur la sérologie à deux volets qui a pour but de soutenir les cliniciens dans l'utilisation optimale des tests sérologiques et l'interprétation des résultats.

Les photos d'érythèmes migrants ont été recensées à partir de différentes sources : des documents issus de la recherche systématique de la littérature, la banque d'images libres de droit Shutterstock® et les médecins spécialistes du comité consultatif.

Les microbiologistes-infectiologues et les dermatologues de ce comité se sont ensuite prononcés sur la qualité, la pertinence et l'utilité de ces photos en vue de soutenir les futurs utilisateurs des outils de transfert de connaissances. Pour les photos provenant d'articles scientifiques ou d'ouvrages de référence, les auteurs ont été joints afin d'obtenir l'autorisation de les utiliser. La source des différentes photos est présentée à l'annexe E du document d'annexes complémentaires à ce rapport.

Afin de s'assurer que ces outils de transfert de connaissances seront utiles à la pratique et adaptés à la réalité du terrain, plusieurs futurs utilisateurs potentiels appartenant à différentes régions du Québec ont été consultés. Un sondage en ligne a été effectué au mois d'avril 2019 afin de recueillir leurs commentaires sur les outils. Les participants aux sondages relatifs à l'outil d'aide au diagnostic et aux guides d'usage optimal sont listés dans les pages liminaires du présent document et les questions posées ainsi que les résultats sont détaillés à l'annexe F du document d'annexes complémentaires à ce rapport. Les commentaires de ces futurs utilisateurs ont été analysés et intégrés dans les outils, le cas échéant, par l'équipe de projet.

1.8 Validation

Le rapport en soutien aux outils de transfert de connaissances a été envoyé à trois lecteurs externes afin qu'ils évaluent la pertinence du contenu et la qualité scientifique globale de ces documents. Les lecteurs externes ont été choisis en fonction de leur expertise ou de leur engagement dans le domaine concerné. Le nom et l'affiliation des lecteurs externes sont présentés dans les pages liminaires du présent document.

Leurs commentaires ont été analysés par l'équipe de projet et intégrés au document final, s'il y avait lieu. Ces commentaires sont reproduits dans des tableaux récapitulatifs présentés à l'annexe G du document d'annexes complémentaires à ce rapport.

1.9 Mise à jour

La pertinence de mettre à jour les travaux de l'INESSS relatifs à la prise en charge clinique, de l'établissement du diagnostic au traitement de la maladie de Lyme, sera évaluée à intervalles réguliers à partir des nouveaux guides de pratique clinique et des nouvelles lignes directrices qui auront été publiés et selon l'état d'avancement des données scientifiques.

2. DESCRIPTION DES DOCUMENTS

2.1. Données scientifiques, information et recommandations cliniques publiées

La recherche de l'information scientifique pour répondre à l'ensemble des questions d'évaluation relatives aux travaux sur la maladie de Lyme a permis de répertorier 15 653 références (hors doublons) des bases de données et 22 références issues de la recherche de la littérature grise scientifique (voir le diagramme de flux à l'annexe B du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

2.1.1. Guides de pratique clinique et lignes directrices

La recherche de l'information scientifique a permis de sélectionner 15 GPC, lignes directrices ou revues endossées contenant des définitions des différentes manifestations de la maladie de Lyme, des facteurs de risque de contracter la maladie ou des recommandations de bonne pratique clinique pour la prise en charge d'adultes ou d'enfants :

- 6 GPC, lignes directrices ou revues endossées nord-américains élaborés par :
 - l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) [Wormser *et al.*, 2006];
 - l'International Lyme and Associated Diseases Society (ILADS) [Cameron *et al.*, 2014];
 - l'American Academy of Family Physicians (AAFP) [Wright *et al.*, 2012];
 - la Société canadienne de pédiatrie (SCP) [Onyett, 2014];
 - l'American College of Physicians (ACP) [Hu, 2016];
 - le Centre de collaboration nationale des maladies infectieuses (CCNMI) [Habegger, 2014].
- 8 GPC, lignes directrices ou revues endossées européens élaborés par :
 - la Société allemande de dermatologie (SAD) [Hofmann *et al.*, 2017];
 - la Haute Autorité de Santé (HAS) [HAS, 2018a];
 - le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [NICE, 2018a];
 - la German Academy for Pediatrics and Adolescent Health (GAPAH) [Huppertz *et al.*, 2012];
 - la Société allemande de neurologie (SAN) [Rauer *et al.*, 2018].
 - la Polish Society of Epidemiology and Infectious Diseases (PSEID) [Pancewicz *et al.*, 2015];
 - la Swiss Society of Infectious Diseases (SSID) [Nemeth *et al.*, 2016];

- la Société de rhumatologie pour enfants et adolescents (SREA) et la Société allemande de pédiatrie et de médecine de la jeunesse (SAPMJ) [Huppertz et Tzaribachev, 2013].
- 1 ligne directrice océanienne élaborée par :
 - l’Australian Health Protection Principal Committee (AHPPC) [Lum *et al.*, 2015].

Après une appréciation subjective à partir de la grille AGREE II [Brouwers *et al.*, 2010], conçue par l’équipe internationale de concepteurs de lignes directrices et de chercheurs du même nom, la qualité méthodologique a été jugée :

- très faible pour le document endossé par la PSEID [Pancewicz *et al.*, 2015];
- faible pour les documents de l’IDSA [Wormser *et al.*, 2006], la GAPAH [Huppertz *et al.*, 2012] et l’AAFP [Wright *et al.*, 2012];
- modérée pour les documents de l’ILADS [Cameron *et al.*, 2014], la SAD [Hofmann *et al.*, 2017] et la HAS [2018a];
- excellente pour le GPC du NICE [2018a].

Les documents de la SCP [Onyett, 2014], de l’ACP [Hu, 2016], du CCNMI [Habegger, 2014] et de la SSID [Nemeth *et al.*, 2016] ont été consultés et soumis à la liste de vérification AACODS. Mais, dans la mesure où ces documents ne concordent pas avec la définition d’un GPC telle que définie par l’équipe AGREE, leur qualité méthodologique n’a pas été évaluée. Le document de la SAN et celui de la SREA/SAPMJ n’ont pas été évalués puisqu’ils étaient écrits en allemand. Les résultats de l’évaluation de la qualité méthodologique de ces documents sont présentés à l’annexe H du document d’annexes complémentaires à ce rapport.

2.1.2. Ouvrages de référence clinique

Trois ouvrages spécialisés sur l’usage des médicaments lors de la grossesse ou de l’allaitement ont été consultés [Briggs *et al.*, 2017; Taketomo *et al.*, 2014; Ferreira *et al.*, 2013]. Leur qualité méthodologique n’a pas été évaluée.

2.1.3. Revues systématiques

2.1.3.1. Valeur diagnostique des symptômes et signes

La revue systématique du NICE portant sur la valeur diagnostique des symptômes et signes de la maladie de Lyme [NICE, 2018b] a été retenue et jugée de qualité méthodologique modérée selon la grille R-AMSTAR (annexe I du document d’annexes complémentaires à ce rapport). Un total de 12 études de cohortes, 2 études cas-témoins et 2 études de devis mixtes (cohortes et cas-témoins) ont été incluses dans cette revue systématique : 7 portaient sur les adultes [Tjernberg *et al.*, 2011; Aucott *et al.*, 2009; Ogrinc *et al.*, 2008; Lipsker *et al.*, 2001; Sangha *et al.*, 1998; Engervall *et al.*, 1995; Nadelman *et al.*, 1990] et 9 portaient sur les enfants [Skogman *et al.*, 2015; Sundin *et al.*, 2012; Tveitnes *et al.*, 2012; Waespe *et al.*, 2010; Skogman *et al.*, 2008; Avery *et al.*,

2005; Shah *et al.*, 2005; Pikelj-Pečnik *et al.*, 2002; Peltomaa *et al.*, 1998]. La sensibilité et la spécificité de différents symptômes et signes sont présentées et une méta-analyse, à partir de deux ou trois études, a pu être réalisée pour certains d'entre eux. Ces résultats, ainsi que les caractéristiques de la revue systématique, sont présentés à l'annexe I du document d'annexes complémentaires à ce rapport.

Aucune revue systématique abordant la valeur diagnostique des symptômes systémiques généraux, des atteintes oculaires non neurologiques ainsi que de l'arthrite monoarticulaire, oligoarticulaire et migratrice pour la maladie de Lyme n'a été repérée.

2.1.3.2. Valeur diagnostique des analyses de laboratoire

La recherche de l'information scientifique a permis de repérer cinq revues systématiques relatives à la valeur diagnostique des analyses de laboratoire à différents stades de la maladie de Lyme [NICE, 2018c; HAS, 2018b; Cook et Puri, 2016; Leeflang *et al.*, 2016; Waddell *et al.*, 2016] et une revue systématique portant sur le dosage de CXCL13 dans le liquide céphalorachidien [Yang *et al.*, 2017]. Les six documents ont été jugés par l'INESSS comme étant de qualité méthodologique modérée selon la grille R-AMSTAR (annexe J du document d'annexes complémentaires à ce rapport). La majorité des études incluses dans les revues systématiques concernent le dosage immunoenzymatique (ELISA, de l'anglais *enzyme-linked immunosorbent assay*), le test d'immunobuvardage et la sérologie à deux volets. Le nombre d'études incluses varie de 7 à 123 [NICE, 2018c] selon les revues systématiques. Le détail des études incluses est présenté dans *Valeur diagnostique des analyses de laboratoire pour la maladie de Lyme* [INESSS, 2019d]. De façon générale, les revues systématiques présentent des données de sensibilité et de spécificité et, dans certains cas, des résultats de méta-analyse. Ces résultats ainsi que les caractéristiques des revues systématiques sont présentés à l'annexe J du document d'annexes complémentaires à ce rapport.

Les conclusions des revues systématiques du NICE [2018c], de la HAS [2018b], de Cook et Puri [2016] et de Yang et ses collaborateurs [2017] n'ont pas été utilisées pour étayer la preuve scientifique puisque la provenance des patients et le type de test de référence n'étaient pas des critères d'inclusion des études. Toutefois, les études incluses dans ces revues systématiques qui répondaient aux critères de sélection de l'INESSS ont été retenues pour faire les tableaux d'énoncés de preuve scientifique. Par ailleurs, les conclusions de la revue systématique de Leeflang [2016] n'ont pas été retenues puisqu'elles concernent des tests sérologiques commerciaux européens et que ces tests sont différents de ceux utilisés en Amérique du Nord. Finalement, les conclusions de la revue systématique de Waddell [2016] n'ont pas été retenues puisque la recherche documentaire datait de 2013. Toutefois, les études incluses dans ce document ont été considérées et une mise à jour de la littérature publiée jusqu'en mai 2018 a été faite.

La recherche documentaire a couvert l'ensemble des tests de laboratoire qui peuvent être utilisés afin de diagnostiquer la maladie de Lyme, mais les tests sérologiques faits maison et les tests à propos desquels aucune publication n'a été repérée depuis 2009 (p. ex. PCR sur des biopsies synoviales) ont été exclu compte tenu de la faible

probabilité qu'ils soient utilisés dans les laboratoires québécois. Les résultats de cette revue systématique sont présentés dans *Valeur diagnostique des analyses de laboratoire pour la maladie de Lyme* [INESSS, 2019d]. Dans ce rapport, seule la valeur diagnostique de la réaction en chaîne de la polymérase (PCR, de l'anglais *polymerase chain reaction*) et de la sérologie à deux volets, dont la modalité est la même que celle utilisée au Québec, est présentée.

2.1.3.3. Efficacité et innocuité des antibiotiques

2.1.3.3.1. Érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme

La revue systématique du NICE portant sur l'antibiothérapie dans le traitement de l'érythème migrant a été retenue et jugée de qualité méthodologique élevée selon la grille R-AMSTAR [NICE, 2018d]. Un total de 18 ECRA et 2 études à répartition non aléatoire ont été inclus dans cette revue systématique; 15 portaient sur les adultes [Stupica *et al.*, 2012; Cerar *et al.*, 2010; Wormser *et al.*, 2003; Barsic *et al.*, 2000; Dattwyler *et al.*, 1997; Breier *et al.*, 1996; Luft *et al.*, 1996; Luger *et al.*, 1995; Weber *et al.*, 1993; Massarotti *et al.*, 1992; Nadelman *et al.*, 1992; Strle *et al.*, 1992; Dattwyler *et al.*, 1990; Weber *et al.*, 1990; Steere *et al.*, 1983] et 5 sur les enfants [Arnež et Ružić-Sabljić, 2015; Nizič *et al.*, 2012; Arnež *et al.*, 2002; Eppes et Childs, 2002; Arnež *et al.*, 1999]. Un indice d'efficacité a été calculé pour chacune des comparaisons, et dans quelques cas une méta-analyse a pu être réalisée à partir de deux ou trois études. Ces résultats, ainsi que les caractéristiques de la revue systématique, sont présentés à l'annexe K du document d'annexes complémentaires à ce rapport. De plus, une revue systématique réalisée par la HAS a été publiée quelques mois après celle du NICE, et les études incluses ont été comparées [HAS, 2018b]. La HAS avait inclus 19 études dont 15 étaient communes à la revue du NICE. Les quatre études considérées par la HAS mais non par le NICE ont été exclues pour des raisons concernant les issues évaluées, un devis ou encore une intervention jugés inappropriés selon les critères du NICE. Aucun indice d'efficacité n'a été calculé par la HAS.

Considérant que le NICE a combiné les résultats des études pourtant hétérogènes pour décider des niveaux de preuve scientifique à la base de sa recommandation, que certaines études incluses par la HAS avaient été exclues, que deux études supplémentaires ont été publiées après la date limite de la recherche bibliographique du NICE et qu'il est important de bien comprendre les populations incluses dans les études, il a été jugé opportun d'analyser les études primaires des deux revues systématiques individuellement.

2.1.3.3.2. Neuroborréliose

La revue systématique du NICE sur l'antibiothérapie de la neuroborréliose a été retenue et jugée de qualité méthodologique élevée selon la grille R-AMSTAR [NICE, 2018f]. Aucune étude primaire supplémentaire publiée après la période de recherche documentaire de la revue du NICE et répondant aux critères d'inclusion fixés pour la présente revue n'a été repérée dans la recherche systématique de la littérature. Dans son guide de pratique clinique publié quelque mois après celui du NICE, la HAS présente

une revue systématique qui ne porte que sur les atteintes neurologiques tardives, bien que les publications retenues incluent à la fois des formes précoces et tardives. De plus, la HAS a inclus des études selon lesquelles il n'existait qu'une suspicion d'atteintes neurologiques de la neuroborréliose (ou une forme possible), les définitions de ces atteintes n'ayant été faites qu'à partir de la description clinique des formes précoces [Feder *et al.*, 2007]. Quant au NICE, il n'y a pas eu de distinction entre ces deux formes et les études retenues devaient inclure des patients qui présentaient des manifestations cliniques compatibles avec la neuroborréliose. Il n'a donc pas été jugé nécessaire de comparer les études retenues par ces deux institutions. Cinq ECRA portant sur une population adulte uniquement [Ljøstad et Mygland, 2010; Ljøstad *et al.*, 2008; Karlsson *et al.*, 1994; Pfister *et al.*, 1991; Kohlhepp *et al.*, 1989; Pfister *et al.*, 1989] et une étude de cohortes comprenant enfants et adultes [Jowett *et al.*, 2017] ont été inclus dans la revue systématique du NICE. Un indice d'efficacité a été calculé pour chacune des comparaisons, mais aucune méta-analyse n'a pu être réalisée puisque les comparaisons ne reposaient que sur une seule étude. Considérant que plusieurs caractéristiques des études primaires ne se trouvaient pas dans les tableaux du NICE, il a été jugé opportun de les analyser individuellement. Les caractéristiques et les résultats de chacune des études sont présentés à l'annexe L du document d'annexes complémentaires à ce rapport.

2.1.3.3.3. Cardite de Lyme

Aucune revue systématique portant sur l'efficacité des antibiotiques dans le contexte de la cardite de Lyme n'a été répertoriée.

2.1.3.3.4. Atteinte oculaire de Lyme non neurologique

Aucune revue systématique portant sur l'efficacité des antibiotiques dans le contexte de l'atteinte oculaire de Lyme non neurologique n'a été répertoriée.

2.1.3.3.5. Arthrite de Lyme

La revue systématique du NICE sur l'antibiothérapie de l'arthrite de Lyme a été retenue et jugée de qualité méthodologique élevée selon la grille R-AMSTAR [NICE, 2018g].

Aucune étude primaire supplémentaire publiée après la période de recherche documentaire de la revue du NICE et répondant aux critères d'inclusion fixés pour la présente revue n'a été repérée dans la recherche systématique de la littérature. Toutefois, une revue systématique réalisée par la HAS a été publiée quelques mois après celle du NICE et les études incluses ont été comparées.

Trois ECRA ont été inclus dans la revue systématique du NICE, dont un ne ciblant que des adultes [Caperton *et al.*, 2010]. Les deux autres ont inclus des adolescents [Steere *et al.*, 1994] et un seul a inclus des enfants à partir de 8 ans [Steere *et al.*, 1985]. Un indice d'efficacité a été calculé pour chacune des comparaisons, mais aucune méta-analyse n'a pu être réalisée puisque cette comparaison ne repose que sur un seul essai.

Ces résultats ainsi que les caractéristiques de cette revue systématique sont présentés à l'annexe M du document d'annexes complémentaires à ce rapport.

La revue systématique de la HAS a inclus cinq études cliniques de plus que celle du NICE, dont quatre avaient été exclues par le NICE pour des raisons de population ou de comparaison incorrecte selon leurs critères prédéfinis. Aucun indice d'efficacité n'a été calculé par la HAS.

Considérant que certaines études incluses par la HAS avaient été exclues et que plusieurs caractéristiques des études primaires ne se trouvaient pas dans les tableaux du NICE, il a été jugé opportun d'analyser individuellement les études primaires des deux revues systématiques. Des huit études primaires, quatre ont été retenues sur la base des critères d'inclusion fixés par la présente revue, à savoir les trois incluses dans la revue du NICE et une provenant de la revue de la HAS [Dattwyler *et al.*, 1988].

Les caractéristiques et les résultats de chacune des études ainsi que des tableaux montrant les différences entre les revues systématiques publiées et celles de l'INESSS sont présentés à l'annexe M du document d'annexes complémentaires à ce rapport.

Les études incluses ont toutes été faites aux États-Unis, elles sont de faible qualité méthodologique (biais, petit nombre de patients, etc.) et sont hétérogènes – certaines ont inclus des patients avec d'autres manifestations tardives comme des manifestations neurologiques ou cardiaques. Aucune étude retenue ne s'est intéressée spécifiquement à l'efficacité des antibiotiques, en termes de choix de la molécule, de la voie d'administration et de la durée, chez les personnes qui présentaient des symptômes persistants après deux traitements antibiotiques d'une arthrite de Lyme diagnostiquée et n'avaient pas de signe d'une infection active.

2.1.3.3.6. Symptômes persistants post-traitement

La revue systématique du NICE sur l'antibiothérapie des symptômes persistants été retenue et jugée de qualité méthodologique élevée selon la grille R-AMSTAR [NICE, 2018e]. Un total de cinq études primaires, toutes issues de la revue systématique du NICE, ont été retenues pour juger de l'efficacité des antibiotiques sur les symptômes persistants post-traitement. Quatre ont été faites aux États-Unis et une aux Pays-Bas. Elles sont en général de faible qualité méthodologique, excepté celle réalisée en Europe dont la qualité est bonne. Les caractéristiques et les résultats de chacune des études sont présentés à l'annexe N du document d'annexes complémentaires à ce rapport.

2.1.4. Études primaires

2.1.4.1. Valeur diagnostique des symptômes et signes

2.1.4.1.1. Érythème migrant isolé

Quatre études incluses dans la revue systématique du NICE [2018b] sur la valeur diagnostique des symptômes et signes ont été retenues pour examiner celle de l'érythème migrant dans le contexte de la maladie de Lyme [Tveitnes *et al.*, 2012; Aucott

et al., 2009; Avery *et al.*, 2005; Peltomaa *et al.*, 1998]. Une recherche de la littérature a été faite afin de repérer les études qui ont abordé le diagnostic de la maladie de Lyme publiées entre 2017 et 2018 dans le but de mettre à jour la revue systématique du NICE [2018b], mais aucune étude primaire supplémentaire n'a été repérée.

Les études retenues présentaient toutes un risque de biais élevé et un risque de problème d'applicabilité faible lorsqu'évaluées à l'aide de l'outil révisé pour l'évaluation de la qualité des études diagnostiques QUADAS-2.

Les résultats et les caractéristiques des études primaires incluses sont présentés à l'annexe I du document d'annexes complémentaires à ce rapport.

2.1.4.1.2. Symptômes systémiques généraux

La recherche documentaire relative à la valeur diagnostique des symptômes et signes couvrant la période de 2000 à 2018 a permis de repérer neuf études primaires abordant la valeur diagnostique d'un ou plusieurs symptômes systémiques généraux dans le contexte de la maladie de Lyme. La qualité méthodologique des études primaires retenues, évaluée à l'aide de l'outil QUADAS-2, était la suivante :

- trois études présentaient un risque de biais modéré et un risque de problème d'applicabilité faible [Zomer *et al.*, 2018; Barstad *et al.*, 2017; Sundin *et al.*, 2012];
- quatre études présentaient un risque de biais élevé et un risque de problème d'applicabilité faible [Remy *et al.*, 2017; Picha *et al.*, 2016; Aucott *et al.*, 2009; Shah *et al.*, 2005];
- une étude présentait un risque de biais très élevé et un risque de problème d'applicabilité faible [Skogman *et al.*, 2008];
- une étude présentait un risque de biais élevé et un risque de problème d'applicabilité modéré [Ogrinc *et al.*, 2008].

Les résultats et les caractéristiques de ces études sont présentés à l'annexe I du document d'annexes complémentaires à ce rapport.

2.1.4.1.3. Arythmie et bloc cardiaque

Deux études incluses dans la revue systématique du NICE sur les symptômes et signes [NICE, 2018b] ont été retenues pour examiner la valeur diagnostique de l'arythmie et du bloc cardiaque dans le contexte de la maladie de Lyme [Ogrinc *et al.*, 2008; Pikelj-Pečnik *et al.*, 2002]. Une recherche de la littérature a été faite afin de trouver des études abordant le diagnostic de la maladie de Lyme qui ont été publiées entre 2017 et 2018 dans le but de mettre à jour la revue systématique du NICE [2018b], mais aucune étude primaire supplémentaire n'a été repérée.

L'étude de Ogrinc et ses collaborateurs [2008] présentait un risque de biais élevé ainsi qu'un risque de problème d'applicabilité modéré alors que l'étude de Pikelj-Pečnik et ses collaborateurs [2002] présentait un risque de biais modéré et un risque de problème d'applicabilité faible lorsqu'elles ont été évaluées à l'aide de l'outil QUADAS-2.

Les résultats et les caractéristiques de ces études sont présentés à l'annexe I du document d'annexes complémentaires à ce rapport.

2.1.4.1.4. Paralyse faciale, méningite lymphocytaire et radiculonévrite

Trois études incluses dans la revue systématique du NICE sur les symptômes et signes [NICE, 2018b] ont été retenues pour examiner la valeur diagnostique de la paralysie faciale dans le contexte de la maladie de Lyme [Sundin *et al.*, 2012; Tjernberg *et al.*, 2011; Skogman *et al.*, 2008]. La recherche documentaire relative à la valeur diagnostique des symptômes et signes couvrant la période de 2000 à 2018 a permis de repérer sept études primaires supplémentaires qui ont abordé la valeur diagnostique de la paralysie faciale (mise à jour de la revue systématique), de la méningite lymphocytaire et de la radiculonévrite, dont certaines étaient incluses dans la revue du NICE pour d'autres symptômes et signes [Barstad *et al.*, 2017; Gyllemark *et al.*, 2017; Remy *et al.*, 2017; Picha *et al.*, 2016; Cohn *et al.*, 2012; Ogrinc *et al.*, 2008; Shah *et al.*, 2005].

La qualité méthodologique des études primaires retenues évaluée à l'aide de l'outil QUADAS-2 était la suivante :

- deux études présentaient un risque de biais modéré et un risque de problème d'applicabilité faible [Barstad *et al.*, 2017; Sundin *et al.*, 2012];
- quatre études présentaient un risque de biais élevé et un risque de problème d'applicabilité faible [Remy *et al.*, 2017; Picha *et al.*, 2016; Tjernberg *et al.*, 2011; Shah *et al.*, 2005];
- deux études présentaient un risque de biais élevé et un risque de problème d'applicabilité modéré [Cohn *et al.*, 2012; Ogrinc *et al.*, 2008];
- deux études présentaient un risque de biais très élevé et un risque de problème d'applicabilité faible [Gyllemark *et al.*, 2017; Skogman *et al.*, 2008].

Les résultats et les caractéristiques de ces études sont présentés à l'annexe I du document d'annexes complémentaires à ce rapport.

2.1.4.1.5. Conjonctivite, uvéite, kératite, iritite ou sclérite

Aucune étude primaire abordant la valeur diagnostique des atteintes oculaires non neurologiques dans le contexte de la maladie de Lyme n'a été retenue à la suite de la recherche documentaire couvrant la période de 2000 à 2018.

2.1.4.1.6. Arthrite monoarticulaire, oligoarticulaire et migratrice

Aucune étude primaire abordant la valeur diagnostique de l'arthrite monoarticulaire, oligoarticulaire et migratrice dans le contexte de la maladie de Lyme n'a été retenue à la suite de la recherche documentaire couvrant la période de 2000 à 2018.

2.1.4.2. Valeur diagnostique des analyses de laboratoire selon la présentation clinique

Comme mentionné précédemment, ce rapport présente seulement la valeur diagnostique de la PCR et de la sérologie à deux volets dont la modalité est la même que celle utilisée au Québec (ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique ou la protéine entière de VlsE et immunobuvardage). La valeur diagnostique de l'ensemble des tests disponibles et qui ont le potentiel d'être utilisés dans les laboratoires québécois est présentée dans l'état des connaissances sur la valeur diagnostique des analyses de laboratoire [INESSS, 2019d].

Vingt-et-une études primaires incluses dans les revues systématiques du NICE, de la HAS ou de Waddell et ses collaborateurs ont été retenues pour examiner la valeur diagnostique de la PCR [Moniuszko *et al.*, 2015; De Leeuw *et al.*, 2014; Molins *et al.*, 2014; O'Rourke *et al.*, 2013; Eshoo *et al.*, 2012; Liveris *et al.*, 2012; Cerar *et al.*, 2008; Schnarr *et al.*, 2001; Lebech *et al.*, 2000; Van der Heijden *et al.*, 1999; Brettschneider *et al.*, 1998; Lebech *et al.*, 1998; Vasiliu *et al.*, 1998; Picken *et al.*, 1997; Priem *et al.*, 1997; Rijpkema *et al.*, 1997; Jaulhac *et al.*, 1996; Von Stedingk *et al.*, 1995; Moter *et al.*, 1994; Nocton *et al.*, 1994; Lebech et Hansen, 1992] et cinq études pour la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets dont la modalité est la même que celle utilisée au Québec [Molins *et al.*, 2016; Lahey *et al.*, 2015; Molins *et al.*, 2014; Branda *et al.*, 2013; Wormser *et al.*, 2013]. La recherche documentaire relative à la valeur diagnostique des analyses de laboratoire couvrant la période de 2007 à 2018 a permis de repérer trois études primaires supplémentaires pour la PCR [Barstad *et al.*, 2018; Forselv *et al.*, 2018; Deanehan *et al.*, 2013] et trois études supplémentaires pour la sérologie à deux volets [Eckman *et al.*, 2018; Branda *et al.*, 2017; Wormser *et al.*, 2014].

La qualité méthodologique des études primaires retenues évaluée à l'aide de l'outil QUADAS-2 était la suivante :

- deux études présentaient un risque de biais faible et un risque de problème d'applicabilité faible [Deanehan *et al.*, 2013; Picken *et al.*, 1997];
- deux études présentaient un risque de biais modéré et un risque de problème d'applicabilité faible [De Leeuw *et al.*, 2014; Liveris *et al.*, 2012];
- douze études présentaient un risque de biais élevé et un risque de problème d'applicabilité faible [Eckman *et al.*, 2018; Forselv *et al.*, 2018; Molins *et al.*, 2016; Moniuszko *et al.*, 2015; Molins *et al.*, 2014; Branda *et al.*, 2013; O'Rourke *et al.*, 2013; Eshoo *et al.*, 2012; Van der Heijden *et al.*, 1999; Brettschneider *et al.*, 1998; Rijpkema *et al.*, 1997; Von Stedingk *et al.*, 1995];
- dix études présentaient un risque de biais très élevé et un risque de problème d'applicabilité faible [Lahey *et al.*, 2015; Wormser *et al.*, 2013; Cerar *et al.*, 2008; Schnarr *et al.*, 2001; Lebech *et al.*, 2000; Vasiliu *et al.*, 1998; Priem *et al.*, 1997; Jaulhac *et al.*, 1996; Moter *et al.*, 1994; Lebech et Hansen, 1992];
- une étude présentait un risque de biais élevé et un risque de problème d'applicabilité modéré [Barstad *et al.*, 2018];

- une étude présentait un risque de biais élevé et un risque de problème d'applicabilité élevé [Nocton *et al.*, 1994];
- trois études présentaient un risque de biais très élevé et un risque de problème d'applicabilité élevé [Branda *et al.*, 2017; Wormser *et al.*, 2014; Lebech *et al.*, 1998].

Les résultats et les caractéristiques de ces études sont présentés à l'annexe J du document d'annexes complémentaires à ce rapport.

2.1.4.3. Efficacité et innocuité des antibiotiques

2.1.4.3.1. Érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme

La recherche bibliographique du NICE s'étant arrêtée en juillet 2017, l'INESSS a procédé à une mise à jour et deux études primaires supplémentaires ont ainsi pu être repérées par la recherche systématique [Eliassen *et al.*, 2018; Stupica *et al.*, 2018]. L'étude de Stupica [2018] portait uniquement sur des personnes présentant un érythème migrant multiple, contrairement aux études retenues par la revue systématique du NICE dont les populations sélectionnées pouvaient présenter aussi bien des érythèmes migrants isolés que multiples. Cette étude a été jugée de faible qualité méthodologique selon la grille CASP-ECRA. Les caractéristiques et les résultats de cette étude sont présentés à l'annexe O du document d'annexes complémentaires à ce rapport. Dans la mesure où les résultats de l'étude d'Eliassen [2018] ne différaient pas des conclusions issues de la revue systématique du NICE, les données de celle-ci n'ont pas été extraites et sa qualité méthodologique n'a pas été évaluée.

2.1.4.3.2. Neuroborréliose

Aucune étude primaire n'a été ajoutée à celles répertoriées par la revue systématique du NICE dans ce contexte [NICE, 2018f].

2.1.4.3.3. Cardite de Lyme

Aucune étude primaire portant sur l'efficacité des antibiotiques dans le contexte de la cardite de Lyme n'a été répertoriée.

2.1.4.3.4. Atteinte oculaire de Lyme non neurologique

Aucune étude primaire portant sur l'efficacité des antibiotiques dans ce contexte n'a été répertoriée.

2.1.4.3.5. Arthrite de Lyme

Aucune étude primaire n'a été ajoutée à celles répertoriées par la revue systématique du NICE et à celle sélectionnée par la revue systématique de la HAS dans ce contexte [NICE, 2018g; HAS, 2018b].

2.1.4.3.6 Symptômes persistants post-traitement

Aucune étude primaire n'a été ajoutée à celles répertoriées par la revue systématique du NICE dans ce contexte [NICE, 2018e].

2.1.4.4. Innocuité de la doxycycline chez les moins de 8 ans, pendant la grossesse et l'allaitement

La description des études primaires est disponible dans le rapport en soutien aux outils cliniques sur la PPE [INESSS, 2019b].

3. LA MALADIE DE LYME

Rappel de la question
Quelles sont les bactéries du genre <i>Borrelia</i> qui causent la maladie de Lyme au Québec et quels sont les mécanismes associés à la physiopathogénèse?

3.1. Cycle enzootique des bactéries causant la maladie de Lyme

Les génoespèces de bactéries causant la maladie de Lyme (complexe *Borrelia burgdorferi sensu lato* [*B. burgdorferi s.l.*]) sont des bactéries spiralées motiles de la classe des spirochètes, qui se distinguent par leur dépendance aux arthropodes pour leur transmission et leur maintenance chez des hôtes vertébrés sensibles [Cutler *et al.*, 2017; Hodzic, 2015].

Jusqu'à récemment, quatre espèces de tiques du genre *Ixodes* étaient connues pour être responsables de la dispersion des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* dans l'environnement, soit *I. scapularis* au Nord-Est de l'Amérique, *I. pacificus* au Nord-Ouest de l'Amérique, *I. ricinus* en Europe et *I. persulcatus* en Asie [Kilpatrick *et al.*, 2017]. Toutefois, une étude récente a démontré que quinze espèces de tiques (comprenant *I. scapularis* et *I. pacificus*) pourraient contribuer à la dispersion des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* au Canada [Scott *et al.*, 2018].

Les tiques se développent en trois stades et prennent un seul repas sanguin avant chaque métamorphose (larve et nymphe) et avant de se reproduire [Kilpatrick *et al.*, 2017] (figure 1). Les larves se nourrissent sur une grande variété d'animaux (p. ex. souris, écureuils et oiseaux) et elles acquièrent les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* lorsque leur hôte est infesté. À la suite de la métamorphose, la nymphe transmet les bactéries à un hôte, généralement un petit mammifère, à l'occasion de son repas sanguin. Les adultes, quant à eux, se nourrissent principalement sur des animaux plus gros (p. ex. chevreuil), qui ne sont pas des hôtes compétents pour la multiplication des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* [Kilpatrick *et al.*, 2017; Hodzic, 2015].

Bien que les tiques puissent se nourrir à partir de sang humain à leurs trois stades de développement, la majorité des infections chez l'être humain sont dues aux nymphes. En effet, les larves ne sont généralement pas infestées par les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* (la transmission verticale serait inexistante pour ces bactéries, bien qu'elle soit possible pour d'autres *Borrelia* n'appartenant pas à ce complexe [Rollend *et al.*, 2013]) et les adultes sont remarqués plus facilement que les nymphes et souvent enlevés avant de s'être attachés sur une assez longue période pour que les bactéries soient transmises [Kilpatrick *et al.*, 2017; Hodzic, 2015].

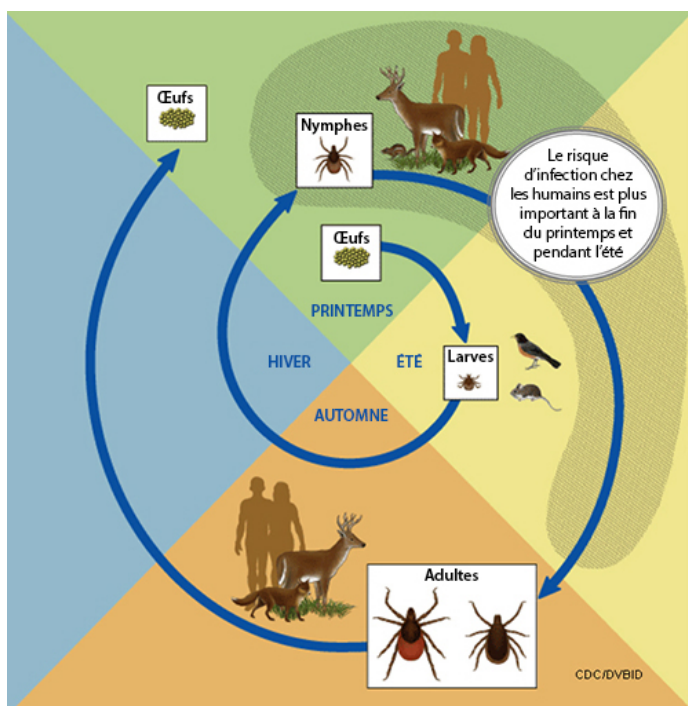


Figure 1 Le cycle de vie des tiques à pattes noires

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Ticks. How ticks spread disease [site Web]. Disponible à : https://www.cdc.gov/ticks/life_cycle_and_hosts.html.

3.2. Les génoespèces du complexe *Borrelia burgdorferi sensu lato*

Le complexe *B. burgdorferi s.l.* est composé de 21 génoespèces [Cutler *et al.*, 2017]. Il a récemment été suggéré d'utiliser le genre *Borrelliella* pour distinguer ces bactéries des autres *Borrelia* dont celles causant la fièvre récurrente. Toutefois, cette nouvelle nomenclature est controversée et ne sera donc pas employée dans le présent rapport et dans les autres documents produits par l'INESSS [Stevenson *et al.*, 2019; Adeolu et Gupta, 2014].

Les différentes génoespèces se distinguent les unes des autres non seulement par leur réservoir principal, leur vecteur et leur localisation géographique, mais aussi par leur pathogénicité chez l'être humain, laquelle dépend principalement de différences au sein de leur ADN (annexe A du présent document). En effet, bien que les génoespèces du complexe *B. burgdorferi s.l.* contiennent un chromosome linéaire hautement conservé, elles possèdent aussi plusieurs plasmides linéaires et circulaires qui varient en séquence et en nombre d'une génoespèce à l'autre et d'une souche bactérienne à l'autre [Steere *et al.*, 2016; Petzke et Schwartz, 2015]. Cette hétérogénéité contribuerait à la variabilité clinique de la maladie de Lyme [Hyde, 2017; Caine et Coburn, 2016; Kraiczy, 2016; Oosting *et al.*, 2016; Steere *et al.*, 2016; Petzke et Schwartz, 2015] (annexe A du présent document).

3.3. Aperçu de l'évolution clinique de la maladie de Lyme

Le système immunitaire est généralement en mesure de développer une réponse innée et acquise contre les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* pour contrôler et enrayer l'infection. La présence d'anticorps spécifiques dans le sérum est en fait le reflet de cette réponse. Les personnes qui, malgré tout, développent la maladie de Lyme se rétablissent habituellement rapidement et complètement lorsque l'antibiothérapie est administrée tôt au cours de l'infection [CDC, 2018b].

Au stade localisé, la maladie de Lyme est une condition aiguë caractérisée par la présence d'un érythème migrant au site de la piqûre. À défaut de traitement, la maladie peut évoluer vers les stades disséminés. Le stade disséminé précoce peut être marqué par des atteintes systémiques générales (fièvre, douleurs articulaires, myalgie et céphalées), cutanées (érythème migrant multiple), neurologiques (neuroborréliose) et cardiaques (cardite de Lyme), alors que le stade disséminé tardif est caractérisé par des atteintes articulaires (arthrite de Lyme).

4. DÉFINITIONS

Rappel de la question

Comment sont définies la maladie de Lyme et ses différentes manifestations?

La revue de la littérature et des sites Web a révélé que les définitions des termes relatifs à la maladie de Lyme sont hétérogènes. Dans l'optique d'harmoniser la terminologie employée au Québec et d'éviter la confusion, l'INESSS, en collaboration avec le comité consultatif et à partir de la recension systématique des documents présentant des recommandations cliniques, a élaboré des définitions qui sont employées dans tous les documents et outils cliniques produits.

Pour chaque terme à définir, l'information provenant de sites Web nord-américains qui portent sur la maladie de Lyme, celui de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) ainsi que l'information issue de GPC, de lignes directrices et de revues de la littérature endossées par des associations savantes a été extraite puis analysée. Les tableaux d'extraction sont disponibles à l'annexe P du document d'annexes complémentaires à ce rapport. Les définitions reflètent l'opinion des membres du comité consultatif à partir de leur savoir expérientiel et de l'information résumés ci-après. Pour certains termes, une définition particulière pour les patients et proches aidants a été élaborée afin d'en faciliter la compréhension. Les définitions relatives à la forme controversée (parfois dite chronique) de la maladie et aux co-infections seront présentées dans les documents du volet 2.

4.1. Maladie de Lyme

4.1.1. Littérature grise et sites Web

La maladie de Lyme est causée par les bactéries *Borrelia burgdorferi*. Alors que certaines organisations ne parlent que de *B. burgdorferi*, d'autres spécifient qu'il s'agit des génoespèces du complexe *B. burgdorferi sensu lato*. L'Australian Health Protection Principal Committee (AHPPC) souligne que les génoespèces se distinguent par leur organotropisme et leur potentiel pathogénique [Lum *et al.*, 2015].

Les bactéries qui causent la maladie de Lyme sont transmises à l'humain par des tiques infectées. Certains documents spécifient les espèces de tiques concernées (*Ixodes scapularis* et *I. pacificus* en Amérique du Nord ainsi que *I. ricinus* en Europe) alors que d'autres parlent de leurs caractéristiques (tiques à pattes noires ou tiques du chevreuil). Les animaux agissant comme réservoirs sont mentionnés à quelques reprises dans les définitions retracées, comme les rongeurs, oiseaux et petits mammifères.

Plusieurs groupes définissent la maladie de Lyme comme une maladie systémique qui a des manifestations cutanées, neurologiques, rhumatologiques et cardiaques. Selon l'IDSA, les manifestations extracutanées sont moins fréquentes qu'auparavant [Wormser *et al.*, 2006]. L'AHPPC, la German Academy for Pediatrics and Adolescent Health

(GAPAH), l'OMS, le NICE et la Société allemande de dermatologie (SAD) font état d'une progression dans l'apparition des symptômes : inflammation cutanée suivie de symptômes d'allure grippale et de l'apparition progressive de manifestations à d'autres organes dont le système nerveux et les articulations. Par ailleurs, la progression varie d'un individu à l'autre [NICE, 2018a; Hofmann *et al.*, 2017; Lum *et al.*, 2015; Huppertz *et al.*, 2012]. Le NICE ajoute que la maladie est facilement guérissable à l'aide d'une antibiothérapie lorsqu'elle est traitée à temps, mais à défaut de traitement l'infection s'étend aux articulations, au cœur et au système nerveux et cause des troubles complexes qui sont plus difficiles à traiter par la suite [NICE, 2018a]. L'International Lyme and Associated Diseases Society (ILADS) spécifie que les symptômes peuvent être aigus et persistants [Cameron *et al.*, 2014].

L'érythème migrant est qualifié de marqueur clinique par les CDC. Toutefois, la SAD précise que l'inflammation cutanée peut passer inaperçue ou demeurer invisible [Hofmann *et al.*, 2017].

4.1.2. Données contextuelles et expérientielles

Les membres du comité consultatif ont tenu à ce que le caractère évolutif de la maladie de Lyme ainsi que la variation du tableau clinique selon les génoespèces bactériennes impliquées soient abordés dans la définition.

Bien qu'il soit courant que les tiques porteuses des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* soient qualifiées d'infectées, les membres du comité consultatif étaient en désaccord avec l'emploi de ce terme dans les documents de l'INESSS puisque les tiques ne sont pas malades. Les termes « infestée » et « porteuse » ont été jugés plus appropriés pour les documents destinés aux cliniciens et aux patients respectivement.

Le terme « piquûre » a été préféré au terme « morsure » car la partie buccale de la tique n'a pas de mandibule ou de mâchoire. De plus, un seul point d'entrée est observé au site d'insertion comme dans le cas des piquûres et différemment des morsures qui en ont au moins deux. Le terme « morsure » serait donc une mauvaise traduction de l'anglais et serait moins parlant pour les patients.

4.1.3. Définitions

La définition de la maladie de Lyme élaborée pour l'avis et les outils destinés aux cliniciens est la suivante :

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

La définition élaborée pour les outils destinés aux patients et aux proches aidants est la suivante :

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

4.2. Stade localisé

4.2.1. Littérature grise et sites Web

Le nom donné à ce stade de la maladie varie légèrement dans les documents et sites Web consultés : stade localisé précoce, stade précoce localisé, stade précoce, forme aiguë, stade I ou maladie cutanée aiguë. L'intervalle de temps concerné n'est pas toujours clairement défini : certains ouvrages mentionnent qu'il correspond à l'intervalle de 3 à 30 jours après la piqûre par une tique infectée (ILADS : 2 à 30 jours), d'autres mentionnent simplement que le stade correspond aux premiers jours après la piqûre. L'American Academy of Family Physicians (AAFP) et le NICE spécifient qu'habituellement les symptômes apparaissent d'une à deux semaines après la piqûre [NICE, 2018a; Wright *et al.*, 2012]. L'AHPPC considère un intervalle jusqu'à 4 mois suivant la piqûre [Lum *et al.*, 2015].

Selon les différents auteurs, l'érythème migrant est qualifié de symptôme le plus courant, de symptôme caractéristique du stade ou de symptôme le plus précoce. La SCP et le NICE soulignent que ce symptôme n'est pas toujours présent, et le NICE ajoute qu'il peut aussi prendre une forme atypique [NICE, 2018a; Onyett, 2014].

Selon les GPC, les autres symptômes du stade localisé précoce incluent : la fièvre et les frissons, la fatigue, les maux de tête, la raideur cervicale ainsi que les douleurs musculaires et articulaires. Ces symptômes sont parfois qualifiés de systémiques. Certains parlent aussi d'enflure des ganglions lymphatiques et d'éruptions cutanées distinctes de l'érythème migrant (p. ex. lymphocytome borrélien et éruptions cutanées en relief qui disparaissent et réapparaissent). De plus, le GAPAH ajoute la méningite lymphocytaire, la paralysie faciale, la myopéricardite et le bloc auriculo-ventriculaire [Huppertz *et al.*, 2012]. Le NICE et l'AHPPC soulignent que certaines personnes peuvent être asymptomatiques à ce stade [NICE, 2018a; Lum *et al.*, 2015].

4.2.2. Données contextuelles et expérientielles

Les membres du comité consultatif étaient d'avis que le stade localisé doit faire référence à la seule présence de l'érythème migrant et que les autres symptômes et signes tels les symptômes systémiques généraux surviennent lors de la dissémination de la bactérie. Ils ont aussi tenu à ce que la définition fasse ressortir que l'érythème migrant n'a pas toujours l'aspect d'une cible.

4.2.3. Définitions

La définition du stade localisé élaborée pour l'avis et les outils destinés aux cliniciens est la suivante :

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

La définition élaborée pour les outils destinés aux patients et aux proches aidants est la suivante :

- Stade de la maladie (parfois nommé stade précoce) correspondant au début de l'infection, avant la dissémination des bactéries. Une rougeur isolée, connue sous le nom d'érythème migrant, qui tend généralement à s'élargir est la principale manifestation cutanée observée, mais elle n'est pas toujours présente ou remarquée. Lorsque présente, elle apparaît dans les quatre semaines suivant la transmission des bactéries par la tique infestée.

4.3. Stades disséminés

4.3.1. Littérature grise et sites Web

Alors que la majorité des définitions extraites distinguent le stade disséminé précoce du stade disséminé tardif, les autres traitent du stade disséminé de façon générale.

Les noms des stades qui reviennent le plus souvent sont : stade disséminé précoce et stade disséminé tardif. Toutefois, d'autres appellations sont employées :

- Stade disséminé précoce : infection précoce disséminée, maladie disséminée précoce, stade II et maladie de Lyme disséminée aiguë.
- Stade disséminé tardif : infection tardive persistante, maladie tardive, stade III et stade tardif.
- Stade disséminé : stade disséminé, stade tardif, stade avancé et stade chronique.

L'intervalle de temps de chacun des stades n'est jamais clairement défini et il y a chevauchement du stade disséminé précoce et du stade disséminé tardif.

- Stade disséminé précoce : la majorité des données extraites font référence à un intervalle de temps allant de quelques semaines à des mois après la piqûre. L'American College of Physicians (ACP) commence l'intervalle à partir de quelques jours suivant l'apparition de l'érythème migrant et le NICE tient compte des trois premiers mois suivant l'infection [NICE, 2018a; Hu, 2016].
- Stade disséminé tardif : toutes les données extraites font état d'un intervalle de temps allant de plusieurs mois à des années après la piqûre.

- Stade disséminé : la majorité des données extraites font référence aux semaines, mois et années suivant la piqûre. Les CDC commencent leur intervalle quelques jours après la piqûre.

Certains soulignent que le stade disséminé survient en l'absence de traitement. Selon l'intervalle de temps considéré, la description des manifestations varie d'un organisme à l'autre.

- Stade disséminé précoce : la majorité des données extraites mentionnent les manifestations suivantes : cutanées (p. ex. érythème migrant multiple), neurologiques (p. ex. paralysie faciale, méningite), cardiaques (p. ex. bloc cardiaque). Le CCNMI, l'ACP, le NICE et la SAD incluent aussi des manifestations arthritiques monoarticulaires ou oligoarticulaires dites brèves, intermittentes ou aiguës [NICE, 2018a; Hofmann *et al.*, 2017; Hu, 2016; Habegger, 2014]. Les symptômes systémiques ressemblant à ceux du stade localisé précoce sont évoqués par l'AAFP, l'ACP et la SAD [Hofmann *et al.*, 2017; Hu, 2016; Wright *et al.*, 2012]. Cette dernière est la seule à ajouter les manifestations oculaires et la myosite.
- Stade disséminé tardif : la majorité des données extraites mentionnent les manifestations arthritiques intermittentes ou chroniques (p. ex. arthrite oligoarticulaire ou monoarticulaire) et les symptômes neurologiques (p. ex. encéphalomyélite et neuropathie périphérique). La SCP souligne que les neuropathies périphériques et les manifestations du système nerveux central sont rares chez les enfants [Onyett, 2014]. L'ACP ajoute qu'à ce stade les symptômes systémiques sont généralement absents et le CCNMI évoque la possibilité de myalgie et d'arthralgie ainsi que de la faiblesse, des troubles cognitifs, des engourdissements et des picotements [Hu, 2016; Habegger, 2014]. En plus des atteintes neurologiques et rhumatologiques, la SAD nomme l'acrodermatite chronique atrophiante et l'AHPPC mentionne que la fatigue chronique est aussi communément rapportée [Hofmann *et al.*, 2017; Lum *et al.*, 2015].
- Stade disséminé : les sites Web portant sur la maladie de Lyme font rarement la distinction entre les stades disséminés précoce et tardif. Les manifestations mentionnées sont de nature systémique, cutanée, neurologique, rhumatologique et cardiaque. L'ILADS affirme que la maladie peut provoquer des douleurs et des symptômes inflammatoires dans n'importe quel organe ou système corporel [Cameron *et al.*, 2014]. Selon l'IDSA et la GAPAH, les manifestations tardives incluent l'arthrite (épisode ou chronique), l'encéphalomyélite, la neuropathie périphérique et l'acrodermatite chronique atrophiante [Huppertz *et al.*, 2012; Wormser *et al.*, 2006]. La GAPAH ajoute à cette liste des manifestations oculaires [Huppertz *et al.*, 2012].

4.3.2. Données contextuelles et expérientielles

Il a été convenu que deux définitions seraient faites pour l'avis et les outils destinés aux cliniciens (stade disséminé précoce et stade disséminé tardif) alors qu'une seule serait élaborée pour les outils destinés aux patients et proches aidants. Il était important pour les membres du comité consultatif que la définition mentionne que ces stades surviennent en l'absence de traitement et qu'il est possible d'observer un érythème migrant simultanément aux manifestations du stade disséminé précoce.

4.3.3. Définitions

Les définitions des stades disséminés élaborées pour l'avis et les outils destinés aux cliniciens sont les suivantes :

- Stade disséminé précoce : stade de la maladie qui survient généralement lorsque l'infection locale n'a pas été détectée ou traitée efficacement et qui correspond à la dissémination des bactéries par la circulation. Il apparaît généralement quelques semaines après la transmission des bactéries par la tique infestée. La présentation clinique peut inclure des symptômes systémiques ainsi que des manifestations cutanées, neurologiques, musculosquelettiques, cardiaques et oculaires qui peuvent survenir ou non en présence de l'érythème migrant.
- Stade disséminé tardif : stade de la maladie qui correspond généralement à la complication du stade disséminé précoce et qui survient habituellement lorsque l'infection n'a pas été détectée ni traitée efficacement. Il débute quelques mois après la transmission des bactéries par la tique infestée. L'arthrite de Lyme est la principale manifestation observée en Amérique du Nord.

La définition élaborée pour les outils destinés aux patients et aux proches aidants est la suivante :

- Stade disséminé : stade de la maladie qui survient généralement lorsque l'infection locale n'a pas été détectée ni traitée efficacement et qui correspond à la dissémination des bactéries par la circulation. Il se manifeste généralement quelques semaines après la transmission des bactéries par la tique infestée, mais il peut aussi se déclarer des mois plus tard. Dès le début du stade disséminé, des symptômes systémiques ainsi que des manifestations cutanées, neurologiques, musculosquelettiques, cardiaques et oculaires peuvent se produire en présence ou non d'une rougeur, connue sous le nom d'érythème migrant, qui tend généralement à s'élargir. Avec le temps, l'arthrite de Lyme peut apparaître.

4.4. Symptômes persistants post-traitement de la maladie de Lyme

4.4.1. Littérature grise et sites Web

Les différentes appellations du syndrome post-maladie de Lyme (SPML) sont : syndrome post-maladie de Lyme, syndrome post-Lyme, maladie de Lyme chronique post-traitement et maladie de Lyme tardive post-traitement.

Il n'y a pas de définition généralement acceptée. La majorité des données extraites définissent le syndrome post-maladie de Lyme comme la persistance de symptômes après une antibiothérapie appropriée chez des patients qui ont un diagnostic de la maladie de Lyme reconnu. Les symptômes peuvent persister pendant plusieurs semaines. Pour que la condition soit reconnue comme un SPML, certaines associations savantes spécifient que les symptômes ne doivent pas avoir d'autre étiologie et que leur persistance doit s'échelonner sur une durée minimale de six mois. Selon l'IDSA, la preuve objective d'une infection par *B. burgdorferi s.l.* est une condition *sine qua non* [Wormser *et al.*, 2006]. L'IDSA et la SSID ont soumis une liste de critères d'inclusion et d'exclusion pour définir la maladie [Nemeth *et al.*, 2016; Wormser *et al.*, 2006].

Les symptômes évoqués par la majorité des documents sont de nature non spécifique. Les symptômes les plus souvent décrits sont la fatigue, les douleurs musculaires et articulaires ainsi que les troubles cognitifs. Selon l'IDSA, les manifestations cliniques objectives sont peu communes [Wormser *et al.*, 2006]. Toutefois, l'ACP spécifie qu'il existe un désaccord à ce sujet et que l'arthrite, les neuropathies et les radiculopathies peuvent persister après l'antibiothérapie et être documentées de façon objective par les médecins [Hu, 2016]. Au moins deux associations savantes ont rapporté que la prévalence des symptômes est identique chez la population générale. L'Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie (AMMI) du Canada a publié en mars 2019 un énoncé de position sur le traitement des personnes qui ont des symptômes persistants attribués à la maladie de Lyme [AMMI Canada, 2019]. Les auteurs reconnaissent que les symptômes persistants qui ont été attribués à la maladie de Lyme sont réels et peuvent être parfois débilissants pour les patients qui en souffrent.

La cause du SPML n'est pas connue. Toutefois, les études faites chez l'humain suggèrent que le SPML serait attribuable à une atteinte résiduelle des tissus et du système immunitaire (réponse inflammatoire et auto-immune). La majorité des associations savantes soulignent que le SPML n'est pas causé par une infection active ou persistante par les *Borrelia*. De plus, selon la Swiss Society of Infectious Diseases (SSID), la relation causale entre les co-infections et le SPML n'a pas été établie [Nemeth *et al.*, 2016].

Les associations de patients n'abordent pas le SPML sur leur site Web parce qu'elles ne le distinguent pas de la forme chronique de la maladie. Toutefois, les associations savantes sont d'avis que la distinction entre les deux conditions est importante.

Selon le CCNMI, l'utilité de cette catégorie est *challengee* par le fait que plusieurs de ces symptômes sont communs en pratique clinique et qu'ils peuvent être dus à un grand nombre de maladies [Habegger, 2014]. Le NICE a jugé que le SPML était mal défini et controversé et il ne l'a pas abordé dans son guide de pratique [NICE, 2018a]. Le comité qui a travaillé sur les recommandations a noté que les données probantes disponibles étaient de faible qualité.

4.4.2. Données contextuelles et expérientielles

La présence de symptômes persistants après un traitement a été reconnue par les membres du comité consultatif. L'expérience de certains patients consultés qui ont eu ou qui souffrent encore de symptômes persistants post-traitement d'un stade disséminé révèle que ces symptômes ont un impact sur la capacité des patients à mener une vie normale (p. ex. limitations dans certaines activités quotidiennes). Toutefois, une telle persistance des symptômes peut survenir à la suite de différents types d'infection selon les cliniciens, et elle ne porte généralement pas de nom distinct. L'état actuel des connaissances ne permet pas d'affirmer ou d'infirmer qu'une infection active est en cause. Il a été convenu d'employer une terminologie différente que SPML pour définir la persistance des symptômes après le traitement afin d'éviter d'inclure la forme controversée, parfois dite chronique, qui sera traitée au volet 2.

4.4.3. Définition

La terminologie choisie est : symptômes persistants post-traitement de la maladie de Lyme.

La définition de ces symptômes élaborée pour l'avis et les outils destinés aux cliniciens ainsi que ceux destinés aux patients et aux proches aidants est la suivante :

- Persistance des symptômes plusieurs semaines voire plusieurs mois après un traitement approprié chez un individu qui a reçu un diagnostic reconnu de maladie de Lyme. Ces symptômes ne peuvent être expliqués par aucune autre cause. Selon l'état actuel des connaissances conféré par des études faites chez l'humain, ils seraient dus aux dommages causés par l'infection (p. ex. altération du fonctionnement du système immunitaire et du système nerveux) plutôt qu'à une infection active qui subsiste. Note : cette définition est sujette à changement avec l'avancement des connaissances et la disponibilité de meilleurs tests diagnostiques.

4.5. Érythème migrant isolé

4.5.1. Littérature grise et sites Web

La majorité des définitions décrivent l'érythème migrant comme une lésion cutanée érythémateuse expansive. L'expansion s'échelonne sur une période allant de quelques jours à quelques semaines, mais la SAD et l'AHPPC spécifient que certains érythèmes ne s'élargissent pas [Hofmann *et al.*, 2017; Lum *et al.*, 2015].

L'étendue de la lésion varie considérablement d'un individu à l'autre. Le diamètre est supérieur à 5 cm et peut atteindre jusqu'à 70 cm (médiane de 16 cm). Généralement, l'érythème migrant est solitaire et apparaît au site de la piqûre. Toutefois, il peut aussi apparaître à un autre endroit et être accompagné de lésions secondaires.

De façon générale, l'érythème migrant est de forme ronde ou ovale et la piqûre de la tique est visible au centre. L'apparence des lésions varie : certaines sont uniformément érythémateuses tandis que d'autres présentent un éclaircissement central ou une forme annulaire distinctive. L'érythème migrant est généralement coloré et il peut avoir une

teinte allant du rose pâle au rouge foncé selon l'ILADS, du rouge au rouge bleuté selon le CCNMI et parfois avoir une couleur violet foncé selon la SAD [Hofmann *et al.*, 2017; Cameron *et al.*, 2014; Habegger, 2014]. Selon le CCNMI, l'éclaircissement de la région centrale dépend de la durée; il est donc absent des érythèmes migrants précoces [Habegger, 2014]. De façon moins commune, la SAD, l'AHPPC et la Polish Society of Epidemiology and Infectious Diseases (PSEID) spécifient que l'érythème migrant peut avoir une forme irrégulière, une apparence tachetée, contenir des vésicules (cloques) ou être hémorragique [Hofmann *et al.*, 2017; Lum *et al.*, 2015; Pancewicz *et al.*, 2015]. L'érythème migrant peut être chaud, mais il ne s'associe généralement pas à d'autres symptômes locaux comme la démangeaison ou la douleur.

La majorité des groupes mentionnent que l'érythème migrant apparaît une ou deux semaines après l'infection : entre 3 et 30 jours, 7 jours en moyenne. Toutefois le NICE mentionne qu'il peut apparaître dès la première journée et l'AHPPC donne plutôt un intervalle de 3 jours à 16 semaines suivant la piqûre de tique [NICE, 2018a; Lum *et al.*, 2015]. Selon la SAD, la durée de la lésion varie considérablement d'un individu à l'autre [Hofmann *et al.*, 2017]. Le gouvernement canadien et le NICE mentionnent qu'il peut durer plusieurs semaines et l'AHPPC souligne que la durée dépend de la géoespèce du complexe *B. burgdorferi s.l.* impliquée et qu'elle varie de 4 à 14 jours [NICE, 2018a; Lum *et al.*, 2015]. L'érythème migrant disparaît généralement de lui-même au bout de quelques jours à quelques semaines ou quelques mois (moyenne de 4 semaines).

Le CCNMI souligne que le caractère distinct de l'érythème migrant est surestimé [Habegger, 2014]. L'érythème migrant est une manifestation clinique commune de la maladie de Lyme, mais il n'est pas toujours présent. Le CCNMI, la GAPAH et l'AHPPC soulignent le caractère pathognomonique de l'érythème migrant chez les patients exposés à une piqûre de tique dans une région endémique [Lum *et al.*, 2015; Habegger, 2014; Huppertz *et al.*, 2012]. Le NICE spécifie que c'est lorsque l'érythème migrant prend la forme d'une cible qu'il est caractéristique de l'infection à *B. burgdorferi*.

4.5.2. Données contextuelles et expérientielles

Pour le comité consultatif, il était important que la définition fasse ressortir le caractère évolutif de l'érythème migrant tout en apportant la nuance qu'il n'est pas toujours observé. Il a été aussi souligné que la lésion en forme de cible peut être due à d'autres micro-organismes que les géoespèces du complexe *B. burgdorferi s.l.*, mais qu'elle est hautement suggestive de la maladie de Lyme dans un contexte d'exposition en secteur à haut risque.

4.5.3. Définitions

La définition de l'érythème migrant isolé élaborée pour l'avis et les outils destinés aux cliniciens est la suivante :

- Lésion cutanée érythémateuse isolée qui apparaît habituellement entre 3 et 30 jours suivant la transmission des bactéries par la tique infestée et qui persiste voire évolue pendant plusieurs jours. L'érythème migrant s'étend généralement de façon

concentrique à partir du site de la piqûre, il a un diamètre supérieur à 5 cm et est peu ou pas associé à la douleur ou à la démangeaison. Toutefois, ses caractéristiques (étendue, forme et apparence) et sa durée varient considérablement d'un individu à l'autre. Bien qu'une lésion en forme de cible (rougeurs concentriques) ne soit pas toujours attribuable à la maladie de Lyme, elle en est fortement suggestive lorsque l'exposition a eu lieu en région à risque.

La définition élaborée pour les outils destinés aux patients et aux proches aidants est la suivante :

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

4.6. Érythème migrant isolé typique

4.6.1. Données contextuelles et expérientielles

Il est apparu aux membres du comité qu'il était important d'élaborer la définition d'un érythème migrant typique destinée aux outils des cliniciens. Généralement, un érythème migrant typique se présente comme une rougeur circulaire ou ovalaire qui a un diamètre supérieur à 5 cm et dure au moins 48 heures. Le caractère progressif de l'érythème migrant n'est pas toujours observable, particulièrement lorsque le patient se présente avec une lésion dont le diamètre est supérieur à 5 cm. Il était important pour les membres du comité que la définition souligne que la lésion peut être pâle et les contours mal délimités. De plus, elle peut être homogène ou annulaire et n'a pas toujours l'apparence d'une cible.

4.6.2. Définition

La définition de l'érythème migrant isolé typique élaborée pour l'avis et les outils destinés aux cliniciens est la suivante :

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

4.7. Érythème migrant multiple

4.7.1. Littérature grise et sites Web

À la suite de la dissémination de la bactérie, certaines personnes peuvent avoir des lésions semblables à l'érythème migrant à plusieurs endroits. Il s'agit de l'érythème migrant multiple. Ce type de lésion apparaît généralement plusieurs semaines après la piqûre. Les lésions peuvent avoir une taille inférieure à 5 cm et, selon la SAD, les enfants ont souvent des érythèmes symétriques au visage [Hofmann *et al.*, 2017]. L'AHPPC souligne que l'érythème migrant multiple est causé plus communément par certaines génoespèces du complexe *B. burgdorferi s.l.* [Lum *et al.*, 2015].

4.7.2. Données contextuelles et expérientielles

Pour les membres du comité consultatif, il était important que la définition fasse ressortir que la présentation de l'érythème migrant multiple est très atypique et très variable.

4.7.3. Définitions

La définition de l'érythème migrant multiple élaborée pour l'avis et les outils destinés aux cliniciens est la suivante :

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

La définition élaborée pour les outils destinés aux patients et aux proches aidants est la suivante :

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

4.8. Cardite de Lyme

4.8.1. Littérature grise et site Web

La cardite de Lyme correspond aux manifestations cardiaques causées par les génoespèces de bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* Elle est moins fréquente que la neuroborréliose et l'arthrite de Lyme. Elle peut survenir d'une semaine à sept mois suivant la piqûre, mais habituellement elle survient pendant les deux premiers mois. Elle peut se produire simultanément avec l'érythème migrant et la neuroborréliose.

La principale manifestation rapportée est un bloc auriculo-ventriculaire subit et intermittent qui se résout dans les jours et les semaines suivantes. Certains groupes spécifient que le bloc est de 2^e ou 3^e degré alors que d'autres parlent de haut grade.

L'ACP et la PSEID mentionnent un intervalle allant d'un bloc de 1^{er} degré à un bloc complet [Hu, 2016; Pancewicz *et al.*, 2015]. Le bloc auriculo-ventriculaire se produit souvent au niveau du nœud auriculo-ventriculaire et il est parfois associé à une myopéricardite ou une myocardite. La SSID spécifie que le bloc auriculo-ventriculaire est potentiellement fatal [Nemeth *et al.*, 2016]. Selon l'AAFP et la PSEID, les autres manifestations de la cardite de Lyme sont le bloc de branche, le bloc du système de conduction électrique du cœur, l'insuffisance cardiaque et la cardiomyopathie congestive chronique [Pancewicz *et al.*, 2015; Wright *et al.*, 2012]. Toutefois, la PSEID spécifie que la myocardite, la péricardite, l'insuffisance cardiaque et la cardiomyopathie congestive chronique sont rares [Pancewicz *et al.*, 2015].

L'IDSA spécifie qu'une insuffisance cardiaque grave ou fulminante ou le développement d'une valvulopathie cardiaque ne sont pas associés à la maladie de Lyme et qu'il n'y a pas de preuve convaincante que la maladie de Lyme est une cause de cardiomyopathie chronique [Wormser *et al.*, 2006]. Selon la SCP, la cardite de Lyme est rare chez les enfants [Onyett, 2014].

4.8.2. Données contextuelles et expérientielles

Les membres du comité consultatif ont souligné que la présentation de la cardite de Lyme est très variable et ils étaient d'avis que la définition devait demeurer simple. Les médecins spécialistes siégeant au comité ont vu peu de cas de cardite de Lyme.

4.8.3. Définitions

La définition de la cardite de Lyme élaborée pour l'avis et les outils destinés aux cliniciens est la suivante :

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

La définition élaborée pour les outils destinés aux patients et aux proches aidants est la suivante :

- Atteinte cardiaque en réponse à la dissémination des bactéries, dont la principale manifestation est un trouble de la conduction cardiaque.

4.9. Neuroborréliose

4.9.1. Littérature grise et sites Web

La neuroborréliose est associée aux manifestations nerveuses de la maladie de Lyme. La majorité des travaux consultés mentionnent que les atteintes peuvent toucher à la fois le système nerveux central et le système nerveux périphérique. Toutefois, le NICE spécifie seulement l'atteinte du système nerveux central dans sa définition [NICE, 2018a]. La PSEID et la SSID soulignent que la neuroborréliose est la manifestation la plus commune de l'infection en Europe (*B. garinii* est l'agent étiologique principal)

[Nemeth *et al.*, 2016; Pancewicz *et al.*, 2015]. La neuroborréliose est moins fréquente en Amérique du Nord.

La neuroborréliose apparaît à la suite de la dissémination de l'infection. L'AHPCC spécifie qu'elle se développe de une à douze semaines (principalement entre quatre et six semaines) après la piqûre de tique [Lum *et al.*, 2015]. Les manifestations de la neuroborréliose peuvent se produire seules ou en association. Elles sont parfois présentées selon l'ordre d'apparition alors que d'autres fois elles sont présentées de façon générale.

4.9.2. Données contextuelles et expérientielles

Les membres du comité consultatif ont souligné que les manifestations précoces de la neuroborréliose devaient être distinguées des manifestations tardives, ces dernières étant beaucoup plus rares.

4.9.3. Définitions

La définition de la neuroborréliose élaborée pour l'avis et les outils destinés aux cliniciens est la suivante :

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

La définition élaborée pour les outils destinés aux patients et aux proches aidants est la suivante :

- Atteinte du système nerveux périphérique ou central en réponse à la dissémination des bactéries. Les atteintes neurologiques sont variables, elles peuvent se présenter seules ou en combinaison et être à l'origine de symptômes comme la paralysie faciale. Certaines manifestations surviennent dès la dissémination de la bactérie alors que d'autres sont plus rares et débutent des mois plus tard.

4.10. Arthrite de Lyme

4.10.1. Littérature grise et site Web

L'arthrite de Lyme peut se manifester quelques semaines ou quelques mois après la piqûre de tique (habituellement de 4 à 6 mois, étendue de 4 jours à 2 ans). La SAD mentionne qu'elle peut être concomitante avec l'érythème migrant [Hofmann *et al.*, 2017]. Les symptômes musculosquelettiques sont les manifestations extracutanées les plus communes du stade disséminé en Amérique du Nord et ils sont moins fréquents en Europe.

L'arthrite de Lyme consiste en des attaques intermittentes ou persistantes de gonflement et de douleur articulaire dans une ou quelques grosses articulations. Les poussées inflammatoires peuvent durer de quelques semaines à quelques mois. Un épanchement important et démesuré par rapport à la douleur est caractéristique. La SAD spécifie que l'articulation près de l'érythème migrant est fréquemment affectée [Hofmann *et al.*, 2017].

L'ACP, l'AAFP et les CDC mentionnent que l'arthrite peut devenir chronique dans certains cas [Hu, 2016; Wright *et al.*, 2012]. L'AAFP spécifie que, dans ces cas, les articulations atteintes sont surtout le genou et la hanche [Wright *et al.*, 2012].

L'articulation du genou est principalement affectée et la SAD spécifie qu'un kyste de Baker peut se développer [Hofmann *et al.*, 2017]. Les chevilles, les coudes, les épaules, les hanches et les poignets sont moins souvent affectés alors que l'articulation temporo-mandibulaire ainsi que les articulations des pieds et des mains ne le sont que très rarement. La PSEID spécifie qu'il est très rare que les atteintes soient symétriques [Pancewicz *et al.*, 2015]. Selon l'AHPPC, la myosite et les lymphadénopathies régionales sont d'autres manifestations musculosquelettiques qui peuvent être observées [Lum *et al.*, 2015].

4.10.1. Données contextuelles et expérientielles

Les membres du comité consultatif ont souligné que l'arthrite de Lyme est une manifestation du stade disséminé tardif de la maladie et précisé que la définition ne doit pas mentionner les manifestations musculosquelettiques qui apparaissent au stade disséminé précoce (p. ex. polyarthralgie et la polymyalgie) et peuvent survenir en même temps que l'érythème migrant. Il était aussi important que la définition mentionne que l'arthrite peut migrer d'une articulation à l'autre, que les poussées peuvent s'entrecouper d'épisodes de rémission et que les petites articulations peuvent aussi être atteintes.

4.10.2. Définition

La définition de l'arthrite de Lyme élaborée pour l'avis et les outils destinés aux cliniciens ainsi que ceux destinés aux patients et aux proches aidants est la suivante :

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

5. ANAMNÈSE

Rappel des questions

Quel sont les secteurs géographiques à risque de contracter la maladie de Lyme et quels sont les paramètres qui influent sur l'exposition aux tiques?

Quelle est la prévalence de la maladie de Lyme et de ses différentes manifestations au Québec?

Quel est le risque de contracter la maladie de Lyme après une piqûre par *Ixodes scapularis* dans un secteur géographique à haut risque pour cette maladie et quels sont les paramètres qui influent sur la transmission?

Pour établir le bon diagnostic et offrir une expérience de soins optimale :

- Que devrait comprendre le questionnaire d'évaluation du risque d'exposition aux tiques?
- Quels sont les symptômes et signes associés aux différentes manifestations de la maladie de Lyme, dont ceux qui influent sur la qualité de vie des patients?
- Quelles sont les autres conditions cliniques à exclure selon la présentation clinique?

5.1. Secteurs géographiques à risque d'exposition aux tiques

5.1.1. Guides de pratique clinique et lignes directrices

Parmi les GPC retenus, seul celui du NICE aborde les secteurs à risque d'exposition aux tiques [NICE, 2018a]. Il y est mentionné que le risque de contracter la maladie de Lyme est très élevé au sud de l'Angleterre et dans les Highlands d'Écosse ainsi que dans différentes régions d'Europe (y compris la Scandinavie), d'Asie, des États-Unis et du Canada.

5.1.2. Données contextuelles et expérientielles

La cartographie indiquant le risque de contracter la maladie de Lyme produite par l'INSPQ permet la classification des cas déclarés aux directions de santé publique et elle soutient les autorités dans leur gestion du risque. Selon cette cartographie, en juillet 2018, le risque de contracter la maladie de Lyme était significatif³ dans certains secteurs de la Montérégie, de l'Estrie, du Centre-du-Québec et de l'Outaouais, et le risque était présent⁴ dans d'autres

³ Au moins 3 cas de maladie de Lyme contractée localement au cours des 5 dernières années (municipalités < 100 000 habitants); OU au moins 23 soumissions de tiques *Ixodes scapularis* d'origine humaine au cours des 5 dernières années, obtenues par la surveillance passive (municipalités < 100 000 habitants); OU trois stades de la tique *Ixodes scapularis* (larve, nymphe, adulte) collectés en un an, lors d'activités de surveillance active, dont au moins une nymphe positive à *Borrelia burgdorferi*.

⁴ Deux cas de maladie de Lyme contractée localement au cours des 5 dernières années (municipalités < 100 000 habitants); OU entre 11 et 22 soumissions de tiques *Ixodes scapularis* d'origine humaine au cours des 5 dernières années, obtenues par la surveillance passive (municipalités < 100 000 habitants); OU au moins une tique *Ixodes scapularis* collectée lors des activités de surveillance active.

secteurs de ces régions en plus de Montréal, des Laurentides, de Lanaudière, de la Mauricie, de la Chaudière-Appalaches et du Saguenay-Lac-Saint-Jean. Toutefois, il est mentionné que le risque de contracter la maladie de Lyme est possible dans toutes les régions du Québec en raison de la présence de tiques transportées par les oiseaux migrateurs (tiques adventices).

Le risque de contracter la maladie de Lyme est présent dans d'autres provinces canadiennes (dont l'Ontario, le Nouveau-Brunswick et la Nouvelle-Écosse) [ASPC, 2018], aux États-Unis (principalement le Nord-Est, dont l'ensemble des États bordant le Québec) [CDC, 2018a], en Europe⁵, en Asie et en Afrique du Nord.

Selon les membres du comité consultatif, la cartographie de l'INSPQ peut être utile aux professionnels de la santé puisqu'elle cible les secteurs à haut risque de contracter la maladie de Lyme. Toutefois, puisque son objectif n'est pas de soutenir les décisions cliniques, elle ne devrait pas être utilisée à des fins d'exclusion de la maladie. En effet, une exposition dans un secteur qui n'est pas à haut risque diminue la probabilité du diagnostic de maladie de Lyme sans toutefois l'exclure.

Principaux constats

Il y a un risque de contracter la maladie de Lyme au Québec, dans d'autres provinces canadiennes (dont l'Ontario, le Nouveau-Brunswick et la Nouvelle-Écosse), aux États-Unis (principalement le Nord-Est, dont l'ensemble des États bordant le Québec), en Europe, en Afrique du Nord et en Asie.

Le risque de contracter la maladie de Lyme est possible dans l'ensemble des régions du Québec, mais il est plus élevé en Montérégie, en Estrie, au Centre-du-Québec et en Outaouais.

L'objectif de la cartographie du risque de l'INSPQ est de cibler les régions à haut risque de contracter la maladie de Lyme afin de soutenir les autorités de santé publique. Bien qu'elle soit utile aux professionnels de la santé, son objectif n'est pas clinique. Elle ne devrait donc pas servir à des fins d'exclusion de la maladie. En effet, une exposition dans un secteur qui n'est pas à haut risque diminue la probabilité du diagnostic sans toutefois l'exclure.

5.2. Facteurs de risque d'exposition aux tiques

Les facteurs de risque d'exposition aux tiques sont documentés dans l'avis [INESSS, 2019a].

Les tiques privilégient les endroits humides; elles se trouvent principalement dans les forêts, les boisés et les champs. Toutefois, elles peuvent aussi être présentes dans les endroits où le microclimat est propice à leur survie tels les jardins, les aménagements paysagers et les amas de feuilles. Ainsi, les adeptes de sorties dans la nature et de

⁵ European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Tick maps [site Web]. Disponible à : <https://ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/surveillance-and-disease-data/tick-maps> (consulté le 27 février 2019).

jardinage de même que les travailleurs en contact avec ces différents types de milieux sont tous à risque d'exposition aux tiques.

Les animaux de compagnie représentent aussi un facteur de risque de contracter la maladie de Lyme puisqu'ils peuvent transporter à proximité des êtres humains des tiques qui ne sont pas accrochées. D'ailleurs, une étude américaine a démontré que les propriétaires d'animaux de compagnie (principalement de chats ou de chiens) qui vont à l'extérieur ont 1,83 fois plus de risque de trouver une tique se déplaçant sur eux et 1,49 fois plus de risque de trouver une tique accrochée sur le corps des occupants du domicile comparativement aux personnes qui n'ont pas d'animaux de compagnie [Jones *et al.*, 2018].

Une tique accrochée sur une personne ou un animal ne représente pas un risque significatif de contracter la maladie de Lyme pour les personnes à proximité puisque la tique prend un seul repas sanguin par stade de développement [Kilpatrick *et al.*, 2017] et que sa survie n'est pas favorisée dans le microclimat des maisons [Sonenshine, 2005]. Il y aurait cependant un risque faible d'infection d'une blessure existante lors du retrait d'une tique accrochée sur une autre personne ou un animal pour la personne qui effectue l'extraction si le corps de la tique est endommagé pendant le processus [Day, 2011].

Les nymphes et les adultes sont les stades de développement de la tique à l'origine de la transmission des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* à l'être humain. Les nymphes sont présentes au printemps et en été alors que les adultes le sont en automne et en hiver. Les nymphes étant principalement à l'origine des infections humaines, le risque de contracter la maladie de Lyme est plus grand en été lorsqu'elles sont à la recherche du repas sanguin précédant leur métamorphose [INESSS, 2019a].

5.2.1. Guides de pratique clinique et lignes directrices

Les GPC retenus n'abordent pas directement les facteurs de risque de contracter la maladie de Lyme. Selon le NICE, les tiques privilégient les endroits humides; elles se trouvent principalement dans les forêts, les boisés et les champs. Toutefois, elles peuvent aussi être présentes dans les endroits où le microclimat est propice à leur survie tels les parcs et les jardins urbains [NICE, 2018a].

5.2.2. Données contextuelles et expérientielles

Alors que douze espèces de tiques ont été répertoriées au Québec [Gasmi *et al.*, 2018], celles-ci ne sont pas toutes compétentes pour transporter les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* Dans une étude pancanadienne, Scott et ses collaborateurs [2018] ont identifié quatre espèces de tiques infestées par les bactéries de ce complexe au Québec. Bien que trois de ces espèces soient connues pour piquer les êtres humains, dans l'état actuel des connaissances, seules les tiques *I. scapularis* peuvent transmettre la maladie.

Des 2 010 cas de maladie de Lyme inclus dans une étude canadienne, 96 % avaient commencé à avoir des symptômes entre mai et novembre et la plus grande incidence était en juillet [Gasmi *et al.*, 2017]. Les données recueillies sur les cas MADO de la Montérégie sont similaires. Les symptômes apparaissent entre avril et novembre, mais

principalement entre juin et septembre [DSP Montérégie, 2018; DSP Montérégie, 2017b; DSP Montérégie, 2017a; DSP Montérégie, 2016; DSP Montérégie, 2015; DSP Montérégie, 2014]. De plus, les données du portrait de l'usage de la doxycycline en prévention de la maladie de Lyme montrent deux pic d'utilisateurs, soit d'avril à août et d'octobre à novembre [INESSS, 2019b].

Parmi les cas de maladie de Lyme de l'étude canadienne citée ci-haut, il y avait légèrement plus de personnes du genre masculin (56 % des cas) et deux groupes d'âge, soit les jeunes de 5 à 9 ans et les personnes de 40 ans à 75 ans qui étaient plus souvent représentés [Gasmi *et al.*, 2017]. Ces deux tendances ont aussi été observées parmi les cas MADO de la Montérégie [DSP Montérégie, 2018; DSP Montérégie, 2017b; DSP Montérégie, 2017a; DSP Montérégie, 2016; DSP Montérégie, 2015; DSP Montérégie, 2014]. Le type de travail et les activités extérieures pourraient expliquer les différences observées.

Les membres du comité consultatif ont rappelé que les tiques sont transportées par les petits animaux et donc présentes partout autour des maisons, même en ville dans les secteurs à haut risque. Selon la santé publique, le risque associé aux animaux domestiques serait très faible étant donné que les tiques à pattes noires sont sensibles à la dessiccation et que leur survie n'est donc pas favorisée à l'intérieur du domicile. Par ailleurs, lorsqu'une tique est accrochée à un animal, elle ne représente pas de danger pour les humains puisqu'une fois décrochée elle n'aura pas besoin d'un autre repas sanguin.

De l'avis de certains membres du comité consultatif et de l'AQML, bien que l'exposition aux tiques soit minime en hiver comparativement aux autres saisons, les tiques sont actives toute l'année et le risque de contracter la maladie de Lyme est donc toujours présent. Des cliniciens ont ajouté que les personnes qui voyagent dans les secteurs à risque dont le climat est plus chaud qu'au Québec sont à risque de contracter la maladie de Lyme indépendamment de la saison.

Principaux constats

Les tiques se trouvent principalement dans les forêts, les boisés et les champs, mais elles peuvent aussi être présentes dans les endroits où le microclimat est propice à leur survie tels les jardins, les aménagements paysagers et les amas de feuilles.

Les principaux facteurs de risque de contracter la maladie de Lyme sont associés à l'exposition aux tiques. Ils sont donc liés aux habitudes de vie, aux loisirs, aux activités extérieures ainsi qu'au type de travail effectué.

Le risque de contracter la maladie de Lyme après une piqure de tique est présent toute l'année; il est élevé en été et minime en hiver au Québec. Toutefois, les personnes qui voyagent dans des régions à risque où le climat est plus chaud sont à risque de contracter la maladie de Lyme indépendamment de la saison.

La proximité des animaux de compagnie en contact avec l'extérieur est un facteur de risque de contracter la maladie de Lyme. Toutefois, étant donné la sensibilité à la dessiccation des tiques à pattes noires, leur survie dans le microclimat de la maison n'est pas favorisée.

Une tique accrochée à une personne ou un animal ne représente pas un facteur de risque significatif pour les personnes à proximité. Toutefois, un risque faible d'infection d'une blessure existante lors du retrait d'une tique est présent pour la personne qui fait l'extraction si la tique est endommagée au cours du processus.

5.3. Évaluation du risque d'exposition aux tiques

5.3.1. Guides de pratique clinique et lignes directrices

L'IDSA [Wormser *et al.*, 2006] et la SAD [Hofmann *et al.*, 2017] n'abordent pas les éléments à considérer au cours de l'anamnèse. Alors que la GAPAH [Huppertz *et al.*, 2012] mentionne que l'histoire du patient doit être compatible avec la maladie de Lyme, aucune précision n'est apportée. Le NICE [2018a], quant à lui, mentionne qu'il faut chercher à savoir depuis combien de temps l'exposition s'est produite en s'intéressant aux activités et lieux visités par le patient. Il est toutefois recommandé de ne pas exclure la maladie de Lyme chez les patients qui ont des symptômes évocateurs de la maladie de Lyme mais dont l'histoire d'exposition aux tiques est ambiguë.

5.3.2. Données contextuelles et expérientielles

Les membres du comité consultatif, du comité de suivi et les médecins de santé publique consultés s'entendent sur le fait qu'il est important d'évaluer le risque d'exposition aux tiques en questionnant le patient sur ses habitudes de vie, ses activités extérieures et les activités liées à son travail ou celles des autres personnes qui demeurent avec ce patient et en s'informant à propos de l'endroit de résidence ainsi que des lieux visités (régions et pays) par le patient et ses proches demeurant sous le même toit. Selon la santé publique, bien que les proches puissent transporter des tiques, le risque associé serait très faible étant donné que les tiques à pattes noires sont sensibles à la dessiccation et que leur survie n'est donc pas favorisée à l'intérieur du domicile. Il a été souligné par les

cliniciens que, lors de l'anamnèse, la documentation de la possibilité de l'exposition aux tiques est plus importante que celle des secteurs géographiques visités.

Selon l'opinion des cliniciens consultés, seul le quart des patients disent avoir été piqués par une tique, ce qui correspond aux données d'enquête des cas MADO de la Montérégie dans lesquels de 23 % à 33 % des patients se souvenaient d'avoir été piqués par une tique [DSP Montérégie, 2018; DSP Montérégie, 2017b; DSP Montérégie, 2017a; DSP Montérégie, 2016; DSP Montérégie, 2015; DSP Montérégie, 2014]. Une étude québécoise a quant à elle rapporté que 32 % des patients inclus (n = 720) se souvenaient de la piqûre [Charbonneau *et al.*, 2018], et c'était aussi le cas pour 51 % des répondants à un sondage que l'AQML a fait auprès de ses membres (n = 188) [AQML, 2018]. Du côté des patients consultés, les deux patients qui avaient reçu un diagnostic au stade localisé (présence d'un érythème migrant isolé) se souvenaient d'avoir été piqués alors que ceux qui avaient reçu un diagnostic à un des stades disséminés n'avaient pas eu connaissance d'avoir été piqués par une tique. Selon les membres du comité consultatif, l'absence d'une piqûre de tique documentée ne devrait pas servir à des fins d'exclusion de la maladie.

Les cliniciens consultés ont souligné que la piqûre documentée est un signe d'exposition aux tiques et qu'elle suggère que d'autres piqûres peuvent être passées inaperçues. Ils étaient d'avis que les outils devaient spécifier que ce n'est pas parce qu'une piqûre est documentée qu'elle est à l'origine de l'infection. Les discussions relativement au risque de transmission de la maladie selon le temps d'attachement sont rapportées dans le rapport en soutien aux outils sur la PPE [INESSS, 2019b]. Selon les cliniciens, l'estimation du temps d'attachement faite par les patients ne serait pas toujours adéquate donc elle ne serait pas toujours fiable.

C'est l'intégration de l'ensemble des renseignements recueillis qui permet de déterminer si le tableau clinique est compatible avec la maladie de Lyme ou non. Par exemple, un patient pour lequel l'exposition aux tiques semble très peu probable selon son mode de vie peut quand même avoir un tableau clinique compatible s'il demeure dans un secteur à haut risque de contracter la maladie de Lyme.

Principaux constats

Il est important d'évaluer le risque d'exposition aux tiques en questionnant le patient sur ses habitudes de vie et celles de ses proches demeurant sous le même toit, en s'informant des activités extérieures [loisirs et travail], des secteurs géographiques du domicile ou ceux visités et de la proximité d'animaux de compagnie en contact avec l'extérieur.

Une piqûre de tique documentée correspond à une exposition aux tiques, mais son absence ne devrait pas servir à elle seule à des fins d'exclusion de la maladie.

La maladie de Lyme ne doit pas être exclue chez les patients dont l'histoire d'exposition aux tiques est ambiguë si le reste du tableau clinique est compatible.

5.4. Manifestations évocatrices de la maladie de Lyme

5.4.1. Guides de pratique clinique et lignes directrices

De façon générale, l'érythème migrant isolé est le signe le plus fréquent de la maladie de Lyme. Toutefois, il n'est pas présent chez l'ensemble des patients ni toujours remarqué. Selon les GPC retenus lors de la recherche documentaire, la prévalence des symptômes systémiques généraux varie beaucoup d'une étude à l'autre; les atteintes neurologiques sont plus fréquentes en Europe alors que les atteintes musculosquelettiques sont plus fréquentes en Amérique du Nord (tableau 5). La prévalence des atteintes cardiaques varie, mais elle est moins élevée que les atteintes neurologiques et musculosquelettiques; par ailleurs, la prévalence des atteintes oculaires non neurologiques est très basse [NICE, 2018a; HAS, 2018a; Huppertz *et al.*, 2012; Wormser *et al.*, 2006].

Tableau 5 Prévalence des atteintes de la maladie de Lyme

ATTEINTES	PRÉVALENCE (%)			
	GPC	CAS CANADIENS (N = 1 657) ¹	CAS QUÉBÉCOIS	
			MADO MONTRÉÉGIE (N = 358) ²	CHARBONNEAU <i>ET AL.</i> (N = 38) ³
EM ISOLÉ	n.d.	74,2	56 à 83 ⁴	39 (IC95 % : 24,0 % à 56,6 %)
SYMPTÔMES SYSTÉMIQUES GÉNÉRAUX ⁵	5 à 35 ⁶	n.d.	33 à 69	32 à 53
EM MULTIPLE	5 à 6 ⁶	5,9	27 à 56	n.d.
SYSTÈME NERVEUX	5 ⁶	22,7	11 à 36	10 ⁷ (IC95 % : 2,9 % à 24,8 %)
SYSTÈME CARDIAQUE	0 à 10 ⁸	3,6	2 à 5	rare
ARTHRITE	5 à 20 ⁸	35,7	14 à 45	n.d.
SYSTÈME OCULAIRE (NON NEUROLOGIQUE)	1 ⁶	n.d.	n.d.	rare

Sources : NICE, 2018a; Charbonneau *et al.*, 2018; DSP Montérégie, 2018; HAS, 2018a; DSP Montérégie, 2017b; DSP Montérégie, 2017a; Gasmi *et al.*, 2017; Hofmann *et al.*, 2017; DSP Montérégie, 2016; DSP Montérégie, 2015; DSP Montérégie, 2014; Wormser *et al.*, 2006.

Sigles et acronyme : EM : érythème migrant; GPC : guide de pratique clinique; HAS : Haute Autorité de Santé; IDSA : Infectious Diseases Society of America; MADO : maladie à déclaration obligatoire; SAD : Société allemande de dermatologie.

¹ Cas rapportés de 2009 à 2015.

² Le nombre correspond à l'ensemble des cas MADO déclarés en Montérégie de 2013 à 2017.

³ Cas rapportés de 2012 à 2015.

⁴ N = 213;

⁵ Fièvre, céphalée, myalgie, arthralgie et/ou fatigue.

⁶ HAS.

⁷ Paralysie faciale uniquement.

⁸ IDSA, HAS, SAD.

Les GPC énumèrent différentes manifestations de la maladie de Lyme qui peuvent survenir chez un patient (tableau 6) et ils mentionnent que plus d'un système peut être touché à la fois. Alors que plusieurs GPC indiquent un délai d'apparition après la piqûre

pour l'érythème migrant isolé, seule la HAS mentionne des délais pour les autres manifestations.

Tableau 6 Manifestations de la maladie de Lyme selon les GPC

ATTEINTES	SYMPTÔMES	PRÉSENTATION ET SIGNES	DÉLAI D'APPARITION APRÈS LA PIQÛRE ¹
CUTANÉES	Peu de douleur Peu de démangeaisons Peuvent être accompagnés de symptômes systémiques	Une ou plusieurs rougeurs progressives	EM isolé : • 3 à 30 jours ² • 3 jours à 3 mois ³ EM multiple : • moins de 6 mois
GÉNÉRALES	Myalgie Arthralgie Fièvre et frisson Céphalée Syndrome d'allure grippale Adénopathies isolées Malaise Fatigue Douleur ou rigidité cervicale Troubles cognitifs Paresthésies	s.o.	n.d.
NERVEUSES	Céphalées Paresthésie Hypoesthésie Abolition des réflexes ostéotendineux Photophobie Nausées Vomissements Fatigue Instabilité émotionnelle Douleur cervicale légère ou absente	Radiculopathie Neuropathie crânienne (principalement la paralysie faciale) Mononévrite multiple Méningite lymphocytaire	Moins de 6 mois
CARDIAQUES	Douleurs thoraciques Palpitations Dyspnée Syncopes	Bloc auriculo-ventriculaire Myopéricardite Pancardite	4 jours à 7 mois
MUSCULOSQUELETTIQUES	Gonflement articulaire important Douleurs articulaires	Arthrite monoarticulaire Arthrite oligoarticulaire Arthrite migratoire	4 jours à plusieurs années
OCULAIRES (NON NEUROLOGIQUES)	Baisse de l'acuité visuelle Douleurs oculaires Troubles d'accommodation	Uvéite Kératite Conjonctivite Épisclérite Iridocyclite	n.d.

Sources : NICE, 2018a; HAS, 2018a; Rauer *et al.*, 2018; Hofmann *et al.*, 2017; Huppertz *et al.*, 2012; Wormser *et al.*, 2006.

Acronyme: EM: érythème migrant; HAS : Haute Autorité de Santé; IDSA : Infectious Diseases Society of America; NICE : National Institute for Health and Care Excellence; SAD : Société allemande de dermatologie.

¹ Le délai d'apparition pour l'EM isolé est mentionné par plusieurs GPC, mais seule la HAS a indiqué des délais d'apparition pour les autres manifestations.

² IDSA, HAS et SAD.

³ NICE.

5.4.2. Données contextuelles et expérientielles

De la même façon que les GPC, les données recueillies au Québec chez des personnes atteintes de la maladie de Lyme démontrent elles aussi la prévalence variable des différentes atteintes (tableau 5). Les symptômes systémiques généraux et l'érythème migrant multiple ont été observés chez au moins le tiers des cas MADO de la Montérégie. De plus, les atteintes neurologiques ont touché de 11 % à 36 % des patients alors que les atteintes articulaires ont touché de 14 % à 45 % des patients [DSP Montérégie, 2018; DSP Montérégie, 2017b; DSP Montérégie, 2017a; DSP Montérégie, 2016; DSP Montérégie, 2015; DSP Montérégie, 2014]. Même si les cas MADO ne représentent pas l'ensemble des personnes atteintes de la maladie de Lyme, ces données permettent d'apprécier la présentation de cette maladie dans le contexte québécois.

Le savoir expérientiel recueilli auprès des cliniciens, ou des représentants de ces derniers, suggère que les symptômes systémiques généraux et l'érythème migrant multiple sont fréquents dans la population québécoise. De plus, les atteintes cardiaques sont beaucoup moins fréquentes que les atteintes musculosquelettiques et celles du système nerveux. Notons que, selon les médecins spécialistes consultés, la basse prévalence des atteintes cardiaques ne serait pas attribuable à une moins grande vigilance des médecins. Finalement, aucun des professionnels de la santé consultés n'a traité de patient présentant des atteintes oculaires non neurologiques. De leur côté, les patients consultés ont rapporté divers symptômes dont une fatigue incapacitante, des céphalées violentes et des douleurs articulaires. Quelques patients ont eu un érythème migrant isolé et plusieurs ont eu un érythème migrant multiple. Un sondage réalisé en 2018 par l'AQML auprès de 170 de ses membres a révélé que 42 % des répondants ont déclaré avoir eu un érythème migrant isolé ou multiple, 24 % d'autres rougeurs et 34 % n'ont eu aucune rougeur. La prévalence des autres atteintes n'a pas été recherchée dans le sondage [AQML, 2018]. Les cliniciens ont d'ailleurs souligné que l'érythème migrant isolé n'est pas toujours présent ou aperçu.

Les cliniciens consultés ont mentionné que le lymphocytome borrélien, l'acrodermatite chronique atrophique et l'encéphalite sont des atteintes très rares qui sont observées surtout en Europe. Ces manifestations sont connues des spécialistes et ne seront donc pas abordées dans les outils destinés à la première ligne.

Les représentants de l'AQML consultés et les membres du comité consultatif ont souligné que la vitesse de progression de la maladie de Lyme, sa présentation et l'intensité des symptômes varient d'un individu à l'autre. Différents systèmes peuvent être touchés, de façon simultanée ou non.

En se basant sur l'information présente dans les GPC et l'expérience des membres du comité consultatif, une liste des principales manifestations évocatrices de la maladie de Lyme a été élaborée (tableau 7). Bien que les symptômes systémiques généraux soient considérés par plusieurs GPC, les cliniciens ont tenu à ce qu'ils ne soient pas mis en évidence au même titre que les autres types d'atteintes compte tenu de leur caractère non spécifique. Puisqu'aucun des membres du comité consultatif n'a eu de patients

présentant des atteintes oculaires non neurologiques, l'AMOQ a été contactée pour définir le type de ces atteintes. L'information est présentée dans le tableau, mais il a été décidé qu'elle ne figurerait pas dans l'algorithme diagnostique puisque ces atteintes sont rares.

Selon les microbiologistes-infectiologues consultés, il est difficile d'associer les symptômes avec le moment de la piqûre parce que la piqûre passe souvent inaperçue, peut être répétée et ne produit pas toujours une infection. De plus, ils ont ajouté qu'à l'exception de l'arthrite, il est plus rare que des symptômes prolongés soient dus à la maladie de Lyme. Par ailleurs, des cas cliniques peuvent survenir presque tout au long de l'année. En effet, certaines manifestations peuvent se présenter à n'importe quelle saison, même l'hiver (p. ex. arthrite) puisque l'incubation est longue.

Parmi les manifestations du système musculosquelettique, seules les atteintes articulaires font partie des principales atteintes évocatrices de la maladie de Lyme selon les membres du comité consultatif. L'arthralgie et la myalgie sont plutôt considérées comme des symptômes systémiques généraux et leur seule présence est moins évocatrice de la maladie.

Selon les experts en pédiatrie, les atteintes cardiaques seraient plus rares chez les enfants.

Tableau 7 Principales manifestations évocatrices de la maladie de Lyme selon les membres du comité consultatif

ATTEINTES	SYMPTÔMES ¹	PRÉSENTATION ET SIGNE	DÉLAI D'APPARITION APRÈS LA PIQÛRE
CUTANÉES	▪ Peu ou pas de douleur et de démangeaisons	▪ Lésion cutanée isolée rougeâtre qui s'étend et qui est présente depuis plus de 48 h	▪ Habituellement entre 3 et 30 jours (possible jusqu'à 3 mois)
	▪ Peu ou pas de douleur et de démangeaisons	▪ Lésion cutanée multiple rougeâtre qui s'étend et qui est présente depuis plus de 48 h	▪ Entre quelques jours après l'EM isolé et quelques semaines (habituellement jusqu'à 6 mois)
NERVEUSES	▪ Paralyse faciale (parfois bilatérale) ▪ Engourdissement dans le visage ▪ Surdité ▪ Diplopie	▪ Névrite crânienne (en particulier paralyse faciale, mais d'autres atteintes sont possibles)	▪ Entre quelques jours après l'EM isolé et quelques semaines (habituellement jusqu'à 6 mois)
	▪ Faiblesse de type motoneurone inférieur respectant un ou plusieurs territoires nerveux ou radiculaires. ▪ Paresthésie ou hypoesthésie respectant un ou plusieurs territoires nerveux ou radiculaires. ▪ Abolition d'un ou plusieurs réflexes ostéotendineux	▪ Mononeuropathie ▪ Mononévrite multiple; ▪ Radiculopathie sans autre cause ▪ Plexopathie	
	▪ Céphalée ▪ Douleur ou raideur nucale ▪ Photophobie ▪ Nausées ▪ Vomissements	▪ Méningite aseptique	
CARDIAQUES	▪ Palpitations ▪ �tourdissements ▪ Syncope ▪ Douleurs thoraciques ▪ Dyspnée	▪ Arythmie non spécifiques (ESSV/ESV) ▪ Bloc auriculo-ventriculaire (1�r � 3�e) ▪ Syndrome péricardique (avec ou sans bloc) ▪ Défaillance cardiaque (rare) ▪ Mort subite (rare)	▪ Entre quelques jours après l'EM isolé et quelques semaines (habituellement jusqu'à 6 mois)
OCULAIRES NON NEUROLOGIQUES	▪ Baisse d'acuité visuelle ▪ Douleurs oculaires ▪ Douleurs aux mouvements oculaires ▪ Rougeur ▪ Photophobie ▪ Perception de corps flottants	▪ Uvéite ▪ Kératite ▪ Conjonctivite ▪ �piscl�rite ▪ Rétinite ▪ Chor�dite	▪ n.d.
MUSCULO-SQUELETTIQUES (ATTEINTES ARTICULAIRES)	▪ Gonflement articulaire souvent plus important que les symptômes associés (p. ex. douleur) ▪ Atteinte du genou en majorité	▪ Gonflement d'une ou de plusieurs articulations (principalement le genou, mais d'autres articulations plus petites peuvent être touchées) ▪ Possibles poussées d'arthrite entrecoupées de rémissions sans traitement.	▪ Apparaît quelques semaines voire quelques mois après l'infection (habituellement jusqu'à un an après la piqûre)

Acronyme: EM:  ryth me migrant.

¹ Des symptômes systémiques généraux peuvent aussi être présents (liste non exhaustive) : fièvre et frissons, malaise, fatigue, myalgie, arthralgie, troubles cognitifs légers, céphalées, adénopathies isolées, syndrome d'allure grippale estival, syndrome mononucléosique estival, asthénie, léthargie, anorexie.

Afin d'outiller les personnes qui ont été piquées par une tique ainsi que celles pour qui l'option de l'observation est choisie et celles qui ont reçu une antibiothérapie pour traiter la maladie de Lyme (voir la section « Information et consignes à transmettre aux patients »), une liste des principaux symptômes que le patient doit surveiller a aussi été dressée (tableau 8).

Tableau 8 Principaux symptômes que le patient doit surveiller après une piqûre de tique, si l'option d'observation a été choisie par le clinicien ou s'il a reçu une antibiothérapie pour traiter la maladie de Lyme

ATTEINTES	SYMPTÔMES	TEMPS DE SURVEILLANCE
CUTANÉES	Rougeur isolée qui s'étend, qui est présente depuis au moins 48 h et qui est peu ou pas associée à la douleur et à la démangeaison.	Au moins 3 mois
	Rougeur multiple qui s'étend, qui est présente depuis au moins 48 h et qui est peu ou pas associée à la douleur et à la démangeaison.	
GÉNÉRALES	Fatigue, céphalée, fièvre, douleurs musculaires et articulaires <u>après une piqûre</u>	Au plus 2 mois
NERVEUSES	Paralysie faciale, engourdissement ou faiblesse localisée dans un seul membre et douleurs cervicales sans autres explications, mal de tête important	Au moins 6 mois
CARDIAQUES	Douleurs thoraciques, palpitations et étourdissements	Au moins 6 mois
MUSCULOSQUELETTIQUES	Gonflement articulaire généralement peu douloureux, principalement du genou	Au moins 1 an

Principaux constats

La vitesse de progression de la maladie de Lyme, sa présentation et l'intensité des symptômes varient d'un individu à l'autre. Différents systèmes peuvent être touchés, de façon simultanée ou non.

L'érythème migrant n'est pas toujours présent ou remarqué.

Les principales manifestations évocatrices de la maladie de Lyme sont les suivantes :

- une lésion cutanée isolée ou multiple qui s'étend et qui est présente depuis plus de 48 heures;
- des atteintes neurologiques comme une névrite crânienne (en particulier une paralysie faciale), une mononeuropathie, une mononévrite multiple, une radiculopathie sans autre cause, une plexopathie et une méningite aseptique;
- des atteintes cardiaques comme des épisodes d'arythmie, de troubles de conduction, de péricardite ou de myocardite;
- des atteintes articulaires comme le gonflement d'une ou plusieurs articulations (principalement le genou) et des poussées d'arthrite entrecoupées de rémissions sans traitement.

Les principaux symptômes que le patient doit surveiller après une piqûre de tique, au choix par le professionnel de la santé de recourir à l'option de l'observation ou à une antibiothérapie pour traiter la maladie de Lyme :

- Rougeur cutanée isolée ou multiple qui s'étend, qui est présente depuis au moins 48 h et qui est peu ou pas associée à la douleur et à la démangeaison;
- Gonflement articulaire généralement peu douloureux (principalement le genou);
- Paralysie faciale, engourdissement ou faiblesse localisée dans un seul membre et douleurs cervicales sans autres explications, mal de tête important;
- Douleurs thoraciques, palpitations et étourdissements;
- Fatigue, céphalée, fièvre, douleurs musculaires et articulaires dans les 4 à 8 semaines suivant la piqûre.

5.5. Autres aspects à considérer lors de l'évaluation du patient

5.5.1. Guides de pratique clinique et lignes directrices

Le NICE recommande de prendre en considération le fait que les personnes atteintes de la maladie de Lyme peuvent avoir des difficultés à expliquer leurs symptômes en raison d'un trouble cognitif [NICE, 2018a].

La GAPAH mentionne de faire un examen physique au patient [Huppertz *et al.*, 2012].

5.5.2. Données contextuelles et expérientielles

Les cliniciens ont souligné l'importance de faire un examen physique au patient afin de pouvoir dresser un tableau clinique complet. L'examen physique devrait inclure un examen neurologique. Le médecin ou l'infirmière praticienne spécialisée en soins de première ligne (IPSPL) doit rechercher une lésion cutanée qui pourrait correspondre à un érythème migrant et d'autres signes de dissémination des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* La recherche de symptômes apparentés à la méningite comme une céphalée importante et une rigidité cervicale a été mentionnée. Il a été spécifié que l'érythème migrant isolé est souvent localisé dans les endroits où la tique peut passer inaperçue et demeurer accrochée longtemps (ex. tronc, aisselles, aines, creux poplités, bas des fesses, bas du dos).

Selon les représentants de l'AQML consultés, les symptômes de la maladie de Lyme sont difficiles à expliquer et une attention particulière doit être portée aux jeunes enfants et aux personnes qui ont un trouble neurocognitif. Les cliniciens n'ont toutefois pas jugé important qu'un tel constat soit rapporté dans les outils élaborés puisque c'est bien connu des cliniciens et non propre à la maladie de Lyme.

Principaux constats

Il est important d'inclure un examen neurologique lors de l'examen physique de même que la recherche d'une lésion pouvant correspondre à un érythème migrant ou à d'autres manifestations évocatrices de la maladie de Lyme au stade disséminé.

L'érythème migrant isolé est souvent localisé dans des endroits où la tique peut passer inaperçue et demeurer accrochée longtemps.

5.6. Exclusion des autres conditions cliniques

5.6.1. Guides de pratique clinique et lignes directrices

En présence d'une lésion cutanée, l'IDSA [Wormser *et al.*, 2006], le NICE [2018a] et la HAS [2018a] mentionnent qu'il peut s'agir d'une réaction d'hypersensibilité. En plus de cette possibilité, la SAD liste les options suivantes [Hofmann *et al.*, 2017] : l'érysipèle modéré (infection bactérienne), la réaction allergique associée à la prise d'un médicament, l'hypodermite due à une insuffisance veineuse, l'atrophodermie de Pasini et Pierini (dermatose rare dont l'étiologie est controversée), l'herpès cutané, la morphee solitaire, la sclérodermie circonscrite, le granulome annulaire et la teigne du corps.

Seule la SAD aborde les autres conditions à considérer en présence d'une lésion multiple [Hofmann *et al.*, 2017]. Les conditions listées sont les suivantes : l'urticaire persistant, les granulomes annulaires multiples, l'érythème annulaire centrifuge, l'éruption multiloculaire due à la prise d'un médicament, la cinquième maladie (érythème infectieux).

En présence de symptômes systémiques généraux, l'IDSA souligne que l'anaplasmose et la babésiose doivent être considérées dans les secteurs géographiques où on risque de contracter ces infections [Wormser *et al.*, 2006].

En présence d'atteintes neurologiques, l'IDSA [Wormser *et al.*, 2006], la SAN [Rauer *et al.*, 2018] et la GAPAH [Huppertz *et al.*, 2012] suggèrent de prendre en considération la méningite virale et la méningite aseptique. À ces conditions, la SAN ajoute les possibilités suivantes [Rauer *et al.*, 2018] : la paralysie faciale idiopathique, le zoster oticus (*Ramsay Hunt Syndrome*), la polyradiculite cranialis (syndrome de Miller Fisher), la paralysie faciale traumatique, la paralysie faciale secondaire à des processus tumoraux, la mastoïdite (otite moyenne), la méningite tuberculeuse, la sarcoïdose (*Heerfordt-Syndrome*), le syndrome de Melkersson-Rosenthal, la mono/polyradiculopathie causée par autre agent pathogène (dont le VIH et la syphilis), la compression médullaire à travers une hernie discale, le syndrome facettaire, le syndrome de l'articulation sacro-iliaque, le syndrome du piriforme, la tumeur spinale (p. ex. neurinome, épéndymome), la carcinomatose méningée, la spondylodiscite, l'abcès spinal/épidural, la myélite chronique et la myélite causée par un autre agent pathogène.

Aucun GPC n'a abordé les autres conditions à considérer en présence d'atteintes cardiaques, musculosquelettiques et oculaires non neurologiques.

5.6.2. Données contextuelles et expérientielles

Selon les cliniciens consultés, les autres conditions à considérer par le professionnel de la santé dépendent du tableau clinique du patient et elles diffèrent d'un patient à l'autre puisque la présentation de la maladie de Lyme est très variable.

Une liste non exhaustive d'autres conditions que le professionnel de la santé doit considérer a été élaborée à l'aide des GPC et des données expérientielles des membres cliniciens et de santé publique du comité consultatif (tableau 9). Certains des patients consultés ont d'ailleurs reçu un de ces diagnostics avant que celui de maladie de Lyme

soit établi, notamment le zona, la cellulite infectieuse, l'infection virale, l'arthrite rhumatoïde et la goutte.

Selon la santé publique, la priorisation des diagnostics différentiels doit être faite selon le niveau de risque du secteur géographique d'exposition. Par exemple, l'ordre des diagnostics différentiels en présence de manifestations évocatrices de la maladie de Lyme autres que l'érythème migrant isolé typique chez un individu demeurant en Abitibi devrait être différent de celui d'un individu demeurant au sud du Québec. Cependant, pour les cliniciens, la priorisation des diagnostics différentiels doit tenir compte de l'ensemble du tableau clinique du patient, y compris de la possibilité d'exposition aux tiques, mais le niveau de risque des secteurs visités est moins important. La santé publique et les cliniciens s'entendent toutefois sur le fait que la maladie de Lyme devrait être en priorité dans les diagnostics différentiels lorsque l'exposition s'est produite dans un secteur à haut risque, peu importe la possibilité d'exposition aux tiques puisqu'elles sont transportées par les petits animaux et donc présentes partout autour des maisons, même en ville. D'ailleurs, dans ces secteurs, la maladie de Lyme serait une exclusion pour d'autres conditions cliniques.

Les cliniciens de première ligne ne sont pas toujours bien équipés pour exclure les autres conditions cliniques probables lorsque la présentation clinique outrepassse les atteintes cutanées. Par ailleurs, pendant l'été, il y a des agents infectieux viraux qui doivent être considérés dans les diagnostics différentiels des symptômes systémiques généraux (adénovirus, entérovirus).

Il peut s'avérer difficile de savoir en pratique si une rougeur au site de la piqûre correspond à un érythème migrant isolé typique débutant ou à une réaction d'hypersensibilité locale. Les caractéristiques de chacune des lésions qui peuvent aider à faire la distinction sont discutées dans le rapport en soutien aux outils sur la PPE [INESSS, 2019b].

De plus, il semble qu'il soit parfois difficile de distinguer la cellulite infectieuse de l'érythème migrant; il a été rappelé que la cellulite n'a généralement pas une forme ronde et qu'elle s'étend d'une façon proximale. Par ailleurs, l'érythème migrant est peu ou pas associé à de la douleur, des démangeaisons et de la chaleur. En cas de doute, une conduite thérapeutique adéquate pour traiter les deux types de lésions peut être adoptée (voir la section intitulée « Indication de l'antibiothérapie »).

Finalement, la distinction entre une dermite de contact et un érythème migrant causerait aussi un problème pour certains professionnels de la santé. Selon les dermatologistes consultés, c'est le caractère prurigineux de la dermite de contact qui serait l'élément le plus distinctif. Cette dernière pourrait aussi entraîner une sensation de brûlure et elle pourrait prendre des formes beaucoup plus variables que l'érythème migrant. Finalement, une dermite de contact serait plus probable si la lésion présente des papules, des vésicules ou des squames alors qu'un érythème migrant serait plus probable si la lésion est lisse et sans squames. En cas de doute à propos de la nature de la rougeur, il est conseillé de discuter le cas avec un médecin spécialiste ou un collègue expérimenté.

Principaux constats

Les autres conditions que le professionnel de la santé doit considérer dépendent du tableau clinique du patient et elles diffèrent d'un patient à l'autre puisque la présentation de la maladie de Lyme est très variable.

La priorisation des diagnostics différentiels devrait tenir compte du tableau clinique du patient, y compris de la possibilité d'exposition aux tiques et le secteur géographique possible d'exposition.

Tableau 9 Liste non exhaustive des autres conditions à considérer selon le tableau clinique du patient

Système cutané	<i>Lésion isolée</i>	▪ Réaction d'hypersensibilité locale ▪ Eczéma nummulaire ▪ <i>Tinea corporis</i> ▪ Cellulite infectieuse ▪ Pityriasis rosé de Gilbert	▪ Granulome annulaire ▪ Érythème noueux ▪ Érythème pigmenté fixe (<i>fixed drug eruption</i>) ▪ Dermite de contact ▪ Herpès cutané ou zona	▪ Érythème associé aux tiques du Sud (STARI) ▪ Phase tardive ▪ Morphée solitaire ▪ Dermite de stase
	<i>Lésion multiple</i>	▪ Réaction d'hypersensibilité locale ▪ Urticaire ▪ Érythème multiforme ▪ Pityriasis rosé de Gilbert ▪ Dermatose neutrophilique de Sweet	▪ Érythème pigmenté fixe (<i>fixed drug eruption</i>) ▪ Granulome annulaire ▪ Érythème noueux	▪ Érythème annulaire centrifuge ▪ Lupus érythémateux cutané subaigu ▪ Vasculite urticarienne ▪ Sarcoïdose
Système musculosquelettique ▪ Arthrite (plus fréquent)		▪ Spondylarthrites (autre que réactionnelle), arthrite psoriasique et arthrite associée aux maladies inflammatoires intestinales ▪ Arthrite juvénile idiopathique	▪ Arthrite réactionnelle ▪ Arthrite septique ▪ PAR ▪ Infection par le parvovirus B19 (5e maladie) ▪ Arthrite post-infectieuse	▪ Collagénoses ou vasculites ▪ Arthrites microcristallines ▪ Goutte
Système nerveux	<i>Paralysie faciale (plus fréquent, parfois bilatérale) ou autre atteinte des nerfs crâniens</i>	▪ Paralysie faciale idiopathique (paralysie de Bell) ▪ <i>Zoster Oticus</i> (syndrome de Ramsay Hunt) ▪ Mastoïdite, otite moyenne	▪ Syndrome de Guillain-Barré ▪ Paralysie faciale secondaire à d'autres processus infectieux (p. ex. VIH, syphilis) ▪ Sarcoïdose (syndrome de Heerfordt)	▪ Paralysie faciale secondaire à des processus tumoraux ▪ Syndrome de Sjögren ▪ Méningite de la base du crâne
	<i>Méningite aseptique</i>	▪ Méningite virale ▪ Méningite syphilitique ▪ Méningite tuberculeuse	▪ Méningite fongique (cryptococcose, coccidioïdomycose) ▪ Carcinomatose leptoméningée	▪ Méningite médicamenteuse
	<i>Atteinte neurologique périphérique : mononévrite multiple, polyradiculopathie, plexopathie</i>	▪ Compression radiculaire secondaire (atteinte mécanique, p. ex. sténose foraminale, hernie discale) ▪ Mono/polyradiculopathie causée par un autre agent pathogène (p. ex. VIH, syphilis)	▪ Vasculites et collagénoses ▪ Plexopathie brachiale idiopathique (syndrome de Parsonage-Turner) ▪ Plexopathie lombosacrée diabétique (syndrome de Bruns-Garland)	▪ Spondylodiscite, abcès épidual ▪ Carcinomatose leptoméningée
Système cardiaque ▪ Bloc auriculo-ventriculaire (plus fréquent) ▪ Myo/Péricardite ▪ Arythmie		▪ MCAS ▪ Médication (p. ex. β-bloquants) ▪ Infections virales (p. ex. coxsakie) ▪ Collagénose ▪ Maladie de Kawasaki	▪ RAA ▪ Infection bactérienne (p. ex. <i>Y. enterocolitica</i>) ▪ Infection parasitaire ▪ Fièvre pourprée des montagnes Rocheuses	▪ Malformation cardiaque congénitale/acquise ▪ Sarcoïdose
Autres maladies transmises par les tiques/Co-infection		▪ Anaplasmose ▪ Babésiose	▪ Infection par <i>Borrelia myamotoi</i> ▪ STARI	▪ Arbovirose virale (p. ex. encéphalite de Powassan)

Sigles : MCAS : maladie cardiaque athérosclérotique; PAR : polyarthrite rhumatoïde; RAA : rhumatisme articulaire aigu; STARI : érythème associé aux tiques du Sud (en anglais *Southern tick associated rash illness*); VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

6. ÉTABLISSEMENT DU DIAGNOSTIC

Rappel des questions

Pour limiter le surdiagnostic et le sous-diagnostic, sur quoi devrait reposer le diagnostic de la maladie de Lyme en fonction des différentes présentations cliniques?

Plus précisément :

- Quels sont les symptômes et signes associés aux différentes manifestations de la maladie de Lyme qui ont une valeur diagnostique?
- Quelle est la valeur diagnostique des analyses de tiques et des tests de laboratoire (y compris les tests sérologiques et la réaction en chaîne de la polymérase [PCR, de l'anglais *polymerase chain reaction*]) pour les différentes manifestations de la maladie de Lyme comparativement au diagnostic clinique ou à d'autres modalités diagnostiques reconnues par des sociétés savantes?

Pour une utilisation optimale des analyses de laboratoire, quelles sont les situations qui requièrent :

- des tests sérologiques (dépistage et confirmation)?
- une PCR?
- d'autres tests?

Pour une intégration judicieuse des résultats dans l'établissement du diagnostic, comment les cliniciens devraient-ils interpréter un résultat de confirmation négatif selon la présentation clinique?

6.1. Valeur diagnostique des symptômes et signes

6.1.1. Guides de pratique clinique et lignes directrices

Les GPC retenus reconnaissent tous la valeur diagnostique de l'érythème migrant isolé typique, c'est-à-dire une rougeur progressive qui atteint un diamètre supérieur à 5 cm. Selon les GPC, différentes caractéristiques sont associées à la forme typique (p. ex. apparaît au site de la piqûre, forme ronde ou ovale), mais l'éclaircissement central n'en fait pas toujours partie [NICE, 2018a; HAS, 2018a; Hofmann *et al.*, 2017; Huppertz *et al.*, 2012; Wormser *et al.*, 2006]. Le NICE souligne toutefois que les données qui appuient la valeur diagnostique de l'érythème migrant sont limitées [NICE, 2018a].

En présence d'un érythème migrant isolé typique, la nécessité d'une histoire clinique et épidémiologique compatible avec la maladie de Lyme est requise seulement par l'IDSA [Wormser *et al.*, 2006]. Alors que la HAS souligne que le diagnostic de l'érythème migrant peut être facilité lors de l'anamnèse par la notion de piqûre de tique récente mais que son absence ne doit pas conduire à réfuter le diagnostic [HAS, 2018a], le NICE, la SAD et la GAPAH n'ajoutent pas de spécification relative à la nécessité de documenter d'autres aspects du tableau clinique [NICE, 2018a; Hofmann *et al.*, 2017; Huppertz *et al.*, 2012].

Trois GPC abordent la valeur diagnostique de l'érythème migrant isolé atypique et ont des recommandations différentes. La HAS et la GAPAH recommandent de mesurer la lésion et de revoir le patient de 18 à 72 heures plus tard. Elles mentionnent aussi qu'une augmentation progressive de la lésion est suffisante pour confirmer le diagnostic [HAS, 2018a; Huppertz *et al.*, 2012]. La SAD, quant à elle, ne recommande pas un diagnostic basé sur la seule présence d'un érythème migrant atypique et elle suggère plutôt d'effectuer des analyses de laboratoire [Hofmann *et al.*, 2017].

Seuls deux GPC retenus ont abordé le diagnostic de la maladie de Lyme en présence d'un érythème migrant multiple. Alors que la HAS recommande un diagnostic clinique basé sur l'aspect des lésions et surtout sur la notion de leur extension progressive centrifuge [HAS, 2018a], la SAD recommande d'effectuer des analyses de laboratoire [Hofmann *et al.*, 2017].

Selon les GPC, aucun autre symptôme ou signe ne peut permettre l'établissement du diagnostic sans l'apport du tableau clinique et des tests de laboratoire [NICE, 2018a; HAS, 2018a; Rauer *et al.*, 2018; Hofmann *et al.*, 2017; Huppertz *et al.*, 2012].

6.1.2. Données scientifiques

Une revue systématique de la littérature scientifique a été effectuée afin d'examiner la valeur diagnostique des manifestations suivantes :

- érythème migrant;
- symptômes systémiques généraux;
- arythmie ou bloc cardiaque;
- paralysie faciale ou méningite lymphocytaire ou radiculonévrite;
- arthrite oligoarticulaire, ou arthrite monoarticulaire, ou arthrite migratrice;
- conjonctivite, ou uvéite, ou kératite, ou iritis, ou sclérite.

6.1.2.1. Érythème migrant isolé

6.1.2.1.1. Résultats issus des revues systématiques

Parmi les seize études incluses dans la revue systématique du NICE qui porte sur la valeur diagnostique des symptômes et signes [NICE, 2018b], sept études de cohortes et une étude cas-témoins ont été retenues pour examiner la valeur diagnostique de l'érythème migrant isolé. Les auteurs ont souligné que la majorité des études incluses n'avaient pas comme objectif de déterminer la précision diagnostique des symptômes et signes. L'agrégation des résultats démontre une faible sensibilité de l'érythème migrant chez les adultes (67 %) et les enfants (40 %) (tableau 10), mais une spécificité élevée : 88 % chez les adultes et 99 % chez les enfants. Notons toutefois que les auteurs ont fait abstraction du lieu où la maladie a été contractée, du test de référence utilisé et du contexte de la maladie. Or, comme mentionné précédemment, il est connu que les génoespèces de *Borrelia* sont distribuées de façon différente en Amérique du Nord et en Europe et qu'elles causent des manifestations cliniques distinctes (voir la section intitulée

« Les génoespèces du complexe des *Borrelia burgdorferi sensu lato* »). De plus, le choix du test de référence peut avoir un effet sur les données de sensibilité et de spécificité puisque les tests généralement utilisés (p. ex. culture bactérienne, sérologie et diagnostic clinique) ont une valeur diagnostique différente aux divers stades de la maladie (voir la section intitulée « Valeur diagnostique des analyses de laboratoire » et l'état des connaissances [INESSS, 2019d]). Finalement, l'ensemble des études sur la population pédiatrique a été faite dans un contexte de suspicion de neuroborréliose où l'inclusion des patients impliquait notamment une ponction du liquide céphalo-rachidien.

Les auteurs ont jugé que les données probantes étaient de très faible qualité en raison du risque élevé de biais et du manque de précision diagnostique. De plus, ils ont émis des réserves quant à la façon dont les symptômes et signes étaient décrits et évalués dans les études incluses compte tenu de l'absence d'un standard de référence adéquat. Selon les auteurs, ce sont les preuves démontrant la haute spécificité de l'érythème migrant qui appuient son utilisation diagnostique en pratique clinique (annexe I du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Tableau 10 Valeur diagnostique de l'érythème migrant dans le contexte de la maladie de Lyme

Participants	Études incluses	Test de référence et contexte	Sensibilité ¹ , % (IC95 %)	Spécificité ¹ , % (IC95 %)
Adultes N : 310	N : 3 Devis : cohortes Années : 1990, 2001 et 2009 Pays : 2 États-Unis et 1 France	Référence : critères des CDC, culture ou PCR Contexte : symptômes compatibles avec ML depuis au maximum 12 semaines	67 (21 à 94)	88 (52 à 99)
Enfants N : 537	N : 4 Devis : cohortes Années : 1998, 2005, 2005 et 2012 Pays : 2 États-Unis, 1 Norvège et 1 Finlande	Référence : critères des CDC ou différents critères liés au diagnostic de la neuroborréliose Contexte : suspicion de NB	40 (15 à 71)	99 (96 à 1,00)

Source : NICE, 2018b.

Sigles : CDC : Centers for Disease Control and Prevention; IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; ML : maladie de Lyme; NB : neuroborréliose; PCR : réaction en chaîne de la polymérase (de l'anglais *polymerase chain reaction*).

¹ Aucune donnée d'hétérogénéité n'a été calculée.

6.1.2.1.2. Résultats issus des études primaires

L'objectif des études retenues pour examiner la valeur diagnostique de l'érythème migrant isolé n'était pas de déterminer sa précision diagnostique.

Comme mentionné à la section précédente, la revue systématique du NICE fait abstraction du lieu où la maladie a été contractée, du test de référence utilisé et du contexte de la maladie. Il a donc été décidé que l'INESSS apprécierait les niveaux de preuve scientifique pour la valeur diagnostique de l'érythème migrant isolé en séparant les données en fonction du lieu où la maladie a été contractée et du contexte de celle-ci. Quatre études incluses dans la revue systématique du NICE [2018b] répondaient aux critères d'inclusion et d'exclusion prédéfinis (voir la section intitulée « Sélection des documents ») et ont été retenues, alors qu'aucune autre étude n'a été repérée au cours de la recherche documentaire. Les limites de ces études ont été discutées à la section intitulée « Description des documents ».

Une seule étude a été retenue pour examiner la valeur diagnostique de l'érythème migrant dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord [Aucott *et al.*, 2009]. Dans cette étude qui portait sur 165 patients, la sensibilité de l'érythème migrant isolé était de 87 % (IC95 % : 79 % à 93 %) et sa spécificité était de 100 % (IC95 % : 94 % à 100 %). En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique faible a été accordé (annexe Q du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Une étude a été retenue pour examiner la valeur diagnostique de l'érythème migrant dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Amérique du Nord [Avery *et al.*, 2005]. Dans cette étude qui portait sur 108 patients, la sensibilité de l'érythème migrant isolé était de 60 % (IC95 % : 36 % à 81 %) et sa spécificité était de 100 % (IC95 % : 96 % à 100 %). La sensibilité diffère de celle de l'étude d'Aucott [2009] puisque les patients étaient inclus s'ils avaient eu une méningite documentée et non après une suspicion de maladie de Lyme en raison de la présence d'une lésion cutanée ou de symptômes systémiques. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique faible a été accordé (annexe Q du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Aucune étude n'a été retenue pour examiner la valeur diagnostique de l'érythème migrant dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Europe. Toutefois, deux études ont été retenues pour examiner sa valeur diagnostique dans le contexte de la neuroborréliose [Tveitnes *et al.*, 2012; Peltomaa *et al.*, 1998]. En tout, 254 patients ont été inclus dans les études. La sensibilité de l'érythème migrant était de 59 % (IC95 % : 33 % à 82 %) dans une étude et de 23 % (IC95 % : 17 % à 31 %) dans l'autre étude. Cette différence était possiblement attribuable aux critères d'inclusion des cohortes et à la génération des tests utilisés pour appuyer le diagnostic. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été accordé (annexe Q du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Principaux constats

Très peu d'études ont été retenues pour examiner la valeur diagnostique de l'érythème migrant.

La valeur diagnostique de l'érythème migrant est supérieure dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord comparativement à celle contractée en Europe.

Le niveau de preuve scientifique des énoncés est faible ou insuffisant.

Résumé des énoncés :

- L'érythème migrant a une sensibilité de 87 % (IC95 % : 79 % à 93 %) et une spécificité de 100 % (IC95 % : 94 % à 100 %) dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord (1 étude, N = 165, niveau de preuve faible).
- L'érythème migrant a une sensibilité de 60 % (IC95 % : 36 % à 81 %) et une spécificité de 100 % (IC95 % : 96 % à 100 %) dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Amérique du Nord (1 étude, N = 108, niveau de preuve faible).
- L'érythème migrant a une sensibilité de 59 % (IC95 % : 33 % à 82 %) et une spécificité de 23 % (IC95 % : 17 % à 31 %) dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Europe (2 études, N = 254, niveau de preuve insuffisant).

6.1.2.2. Symptômes systémiques généraux

6.1.2.2.1. Résultats issus des revues systématiques

Aucune revue systématique abordant la valeur diagnostique des symptômes systémiques généraux n'a été répertoriée lors de la recherche documentaire.

6.1.2.2.2. Résultats issus des études primaires

Quatorze études primaires abordant la valeur diagnostique d'un ou de plusieurs symptômes systémiques généraux ont été repérées lors de la recherche documentaire [Zomer *et al.*, 2018; Barstad *et al.*, 2017; Gyllemark *et al.*, 2017; Remy *et al.*, 2017; Roaldsnes *et al.*, 2017; Picha *et al.*, 2016; Sundin *et al.*, 2012; Fine *et al.*, 2011; Tjernberg *et al.*, 2011; Aucott *et al.*, 2009; Nigrovic *et al.*, 2008; Ogrinc *et al.*, 2008; Skogman *et al.*, 2008; Shah *et al.*, 2005].

Notons que l'objectif des études retenues pour examiner la valeur diagnostique des symptômes systémiques généraux n'était pas de déterminer leur précision diagnostique.

Arthralgie, myalgie, fatigue, céphalée et troubles mentaux

Aucune étude abordant la valeur diagnostique d'un ensemble de symptômes systémiques généraux (arthralgie, myalgie, fatigue, céphalée et troubles mentaux) dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Amérique du Nord n'a été repérée lors de la recherche documentaire.

Une étude a été retenue pour examiner la valeur diagnostique d'un ensemble de symptômes systémiques généraux (arthralgie, myalgie, fatigue, céphalée et troubles mentaux) dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Europe [Picha *et al.*, 2016]. Les symptômes systémiques généraux avaient une sensibilité de 0 % chez les 74 patients atteints d'une neuroborréliose confirmée (pléiocytose dans le LCR et indice d'anticorps IgG positif) ou probable (pléiocytose et anticorps anti-*Borrelia* dans le LCR), une sensibilité de 33 % chez les 36 patients atteints d'une neuroborréliose possible (absence de pléiocytose avec ou sans anticorps anti-*Borrelia* dans le LCR) et une spécificité de 75 % chez les 134 témoins sains ou atteints d'autres maladies. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été accordé (annexe Q du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Syndrome d'allure virale

Une étude a été retenue pour examiner la valeur diagnostique du syndrome d'allure virale, sans preuve d'une autre infection, dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord [Aucott *et al.*, 2009]. Le syndrome d'allure virale avait une sensibilité de 7 % et une spécificité de 34 % chez les 165 personnes suspectées d'avoir la maladie de Lyme incluses dans l'étude. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique faible a été accordé (annexe Q du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Aucune étude abordant la valeur diagnostique du syndrome d'allure virale, sans preuve d'une autre infection, dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Europe n'a été repérée lors de la recherche documentaire.

Céphalée

Deux études abordant la valeur diagnostique de la céphalée dans le contexte de la maladie de Lyme ou de la neuroborréliose contractée en Amérique du Nord ont été repérées, mais aucune n'a été retenue car elles ne correspondaient pas aux critères d'inclusion prédéfinis.

Deux études ont été retenues pour examiner la valeur diagnostique de la céphalée dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Europe [Zomer *et al.*, 2018; Ogrinc *et al.*, 2008]. La céphalée avait une sensibilité de 15 % et 29 % chez les 284 personnes incluses atteintes de maladie de Lyme et une spécificité de 71 % et 72 % chez les 685 témoins qui présentaient d'autres conditions. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique faible a été accordé (annexe Q du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Quatre études ont été retenues pour examiner la valeur diagnostique de la céphalée dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Europe [Barstad *et al.*, 2017; Remy *et al.*, 2017; Sundin *et al.*, 2012; Skogman *et al.*, 2008]. La céphalée avait une sensibilité variant de 37 % à 70 % chez les 247 personnes atteintes d'une neuroborréliose confirmée (pléiocytose dans le LCR et indice d'anticorps IgG positif) ou probable (pléiocytose et anticorps anti-*Borrelia* dans le LCR) et une spécificité qui variait de 26 %

à 64 % chez les 306 témoins sains ou qui présentaient d'autres conditions. L'origine de la différence de sensibilité n'est pas claire; elle est possiblement associée aux caractéristiques des patients. La différence de spécificité est due à une étude, celle de Remy et ses collaborateurs [2017]. En omettant cette étude, la céphalée avait une spécificité variant de 26 % à 28 % (N = 273). En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été accordé (annexe Q du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Fièvre

Deux études abordant la valeur diagnostique de la fièvre dans le contexte de la maladie de Lyme ou de la neuroborréliose contractée en Amérique du Nord ont été repérées, mais aucune n'a été retenue car elles ne correspondaient pas aux critères d'inclusion prédéfinis.

Une étude a été retenue pour examiner la valeur diagnostique de la fièvre dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Europe [Ogrinc *et al.*, 2008]. La fièvre avait une sensibilité de 3 % chez les 72 personnes atteintes de la maladie de Lyme et une spécificité de 96 % chez les 206 témoins qui présentaient d'autres conditions. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été accordé (annexe Q du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Trois études ont été retenues pour examiner la valeur diagnostique de la fièvre dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Europe [Barstad *et al.*, 2017; Sundin *et al.*, 2012; Skogman *et al.*, 2008]. La fièvre avait une sensibilité variant de 5 % à 44 % chez les 213 personnes atteintes d'une neuroborréliose confirmée (pléiocytose dans le LCR et indice d'anticorps IgG positif) ou probable (pléiocytose et anticorps anti-*Borrelia* dans le LCR) et une spécificité variant de 78 % à 88 % chez les 273 témoins qui présentaient d'autres conditions. L'explication de la différence de sensibilité observée entre les études n'a pas été déterminée. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique faible a été accordé (annexe Q du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Fatigue ou condition générale réduite

Aucune étude abordant la valeur diagnostique de la fatigue ou de la condition générale réduite dans le contexte de la maladie de Lyme ou de la neuroborréliose contractée en Amérique du Nord n'a été repérée lors de la recherche documentaire.

Deux études ont été retenues pour examiner la valeur diagnostique de la fatigue ou d'une condition générale réduite dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Europe [Zomer *et al.*, 2018; Ogrinc *et al.*, 2008]. La fatigue ou la condition générale réduite avait une sensibilité de 20 % et 52 % chez les 284 personnes atteintes de la maladie de Lyme, et une spécificité de 32 % et 85 % chez les 685 témoins qui présentaient d'autres conditions. La différence de sensibilité observée entre les études est possiblement due au fait qu'une étude permettait le diagnostic clinique alors que

l'autre exigeait une sérologie positive. La différence de spécificité observée était possiblement attribuable aux caractéristiques des patients inclus. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique faible a été accordé (annexe Q du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Trois études ont été retenues pour examiner la valeur diagnostique de la fatigue ou de la condition générale réduite dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Europe [Barstad *et al.*, 2017; Sundin *et al.*, 2012; Skogman *et al.*, 2008]. La fatigue ou la condition générale réduite avaient une sensibilité variant de 10 % à 77 % chez les 191 personnes atteintes d'une neuroborréliose confirmée (pléiocytose dans le LCR et indice d'anticorps IgG positif) ou probable (pléiocytose et anticorps anti-*Borrelia* dans le LCR) et une spécificité de 44 % à 73 % chez les 217 témoins sains ou qui présentaient d'autres conditions. La différence de sensibilité observée entre les études est possiblement attribuable aux critères de la neuroborréliose employés dans l'étude de Sundin et ses collaborateurs [Sundin *et al.*, 2012] (les critères diagnostiques ne sont pas bien définis) et au petit nombre d'individu inclus dans la cohorte (N = 21). Lorsque cette étude est omise, la sensibilité de la fatigue ou de la condition générale réduite varie de 45 % à 77 % (2 études, N = 162). En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été accordé (annexe Q du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Arthralgie

Aucune étude abordant la valeur diagnostique de l'arthralgie dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord n'a été repérée lors de la recherche documentaire.

Deux études ont été retenues pour examiner la valeur diagnostique de l'arthralgie dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Europe [Zomer *et al.*, 2018; Ogrinc *et al.*, 2008]. L'arthralgie avait une sensibilité de 40 % et 64 % chez les 284 personnes atteintes de la maladie de Lyme et une spécificité de 40 % et 48 % chez les 685 témoins qui présentaient d'autres conditions. La différence de sensibilité observée entre les deux études est possiblement attribuable au fait qu'une étude permettait le diagnostic clinique alors que l'autre exigeait une sérologie positive. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été accordé (annexe Q du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Myalgie

Deux études abordant la valeur diagnostique de la myalgie dans le contexte de la maladie de Lyme ou de la neuroborréliose contractée en Amérique du Nord ont été repérées, mais aucune n'a été retenue car elles ne correspondaient pas aux critères d'inclusion prédéfinis.

Deux études ont été retenues pour examiner la valeur diagnostique de la myalgie dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Europe [Zomer *et al.*, 2018; Ogrinc *et al.*, 2008]. La myalgie avait une sensibilité de 22 % et 36 % chez les 284 personnes atteintes

de la maladie de Lyme et une spécificité de 42 % et 75 % chez les 685 témoins qui présentaient d'autres conditions. La différence de sensibilité observée entre les études est possiblement due au fait qu'une étude permettait le diagnostic clinique alors que l'autre exigeait une sérologie positive. La différence de spécificité observée était possiblement attribuable aux caractéristiques des patients inclus. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique faible a été accordé (annexe Q du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Deux études ont été retenues pour examiner la valeur diagnostique de la myalgie dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Europe [Sundin *et al.*, 2012; Skogman *et al.*, 2008]. La myalgie avait une sensibilité de 19 % et 25 % chez les 147 personnes atteintes d'une neuroborréliose confirmée (pléiocytose dans le LCR et indice d'anticorps IgG positif) ou probable (pléiocytose et anticorps anti-*Borrelia* dans le LCR) et une spécificité de 78 % et 88 % chez les 162 témoins sains ou qui présentaient d'autres conditions. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique faible a été accordé (annexe Q du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Rigidité et douleur cervicale

Aucune étude abordant la valeur diagnostique de la rigidité et de la douleur cervicale dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord n'a été repérée lors de la recherche documentaire.

Une étude a été retenue pour examiner la valeur diagnostique de la rigidité et de la douleur cervicale dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Amérique du Nord [Shah *et al.*, 2005]. La rigidité et la douleur cervicale avaient une sensibilité de 71 % chez les 24 patients atteints d'une neuroborréliose (pléiocytose et sérologie positive) et une spécificité de 25 % chez les 83 témoins qui présentaient une autre condition. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été accordé (annexe Q du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Une étude a été retenue pour examiner la valeur diagnostique de la rigidité ou de la douleur cervicale dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Europe [Zomer *et al.*, 2018]. La rigidité ou la douleur cervicale avaient une sensibilité de 45 % chez les 212 patients atteints de la maladie de Lyme et une spécificité de 43 % chez les 479 témoins qui présentaient une autre condition. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été accordé (annexe Q du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Trois études ont été retenues pour examiner la valeur diagnostique de la rigidité ou de la douleur cervicale dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Europe [Barstad *et al.*, 2017; Sundin *et al.*, 2012; Skogman *et al.*, 2008]. La rigidité ou la douleur cervicale avaient une sensibilité variant de 0 % à 43 % chez les 330 personnes atteintes d'une neuroborréliose confirmée (pléiocytose dans le LCR et indice d'anticorps IgG positif) ou probable (pléiocytose et anticorps anti-*Borrelia* dans le LCR) et une spécificité variant de 64 % à 97 % chez les 334 témoins qui présentaient d'autres conditions. La différence de sensibilité observée entre les études est possiblement attribuable aux critères

concernant la neuroborréliose employés dans l'étude de Sundin [2012] (les critères diagnostiques ne sont pas bien définis) et au petit nombre d'individus inclus dans la cohorte (N = 21). Lorsque cette étude est omise, la sensibilité varie plutôt entre 27 % et 43 % (2 études, N = 309) et la spécificité varie de 64 % à 91 % (N = 231). La différence de spécificité observée était possiblement attribuable aux caractéristiques des patients inclus. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique faible a été accordé (annexe Q du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Convulsions

Une étude a été retenue pour examiner la valeur diagnostique des convulsions dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Amérique du Nord [Shah *et al.*, 2005]. Les convulsions avaient une sensibilité de 0 % chez les 24 patients atteints d'une neuroborréliose (pléiocytose et sérologie positive) et une spécificité de 95 % chez les 151 témoins qui présentaient une autre condition. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été accordé (annexe Q du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Une étude a été retenue pour examiner la valeur diagnostique des convulsions dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Europe [Sundin *et al.*, 2012]. Les convulsions avaient une sensibilité de 0 % chez les 21 personnes atteintes d'une neuroborréliose confirmée (pléiocytose dans le LCR et indice d'anticorps IgG positif) ou probable (pléiocytose et anticorps anti-*Borrelia* dans le LCR) et une spécificité de 91 % chez les 103 témoins qui présentaient d'autres conditions. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été accordé (annexe Q du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Photophobie et troubles visuels

Une étude a été retenue pour examiner la valeur diagnostique de la photophobie dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Amérique du Nord [Shah *et al.*, 2005]. La photophobie avait une sensibilité de 42 % chez les 12 patients atteints d'une neuroborréliose (pléiocytose et sérologie positive) et une spécificité de 30 % chez les 74 témoins qui présentaient une autre condition. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été accordé (annexe Q du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Une étude a été retenue pour examiner la valeur diagnostique des troubles visuels dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Europe [Zomer *et al.*, 2018]. Les troubles visuels avaient une sensibilité de 10 % chez les 212 patients atteints de la maladie de Lyme et une spécificité de 75 % chez les 479 témoins qui présentaient une autre condition. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été accordé (annexe Q du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Étourdissements

Aucune étude abordant la valeur diagnostique des étourdissements dans le contexte de la maladie de Lyme ou de la neuroborréliose contractée en Amérique du Nord n'a été repérée lors de la recherche documentaire.

Une étude a été retenue pour examiner la valeur diagnostique des étourdissements dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Europe [Zomer *et al.*, 2018]. Les étourdissements avaient une sensibilité de 20 % chez les 212 patients atteints de la maladie de Lyme et une spécificité de 63 % chez les 479 témoins qui présentaient une autre condition. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été accordé (annexe Q du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Une étude a été retenue pour examiner la valeur diagnostique des étourdissements dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Europe [Barstad *et al.*, 2017]. Les étourdissements avaient une sensibilité de 21 % chez les 56 patients atteints d'une neuroborréliose confirmée (pléiocytose dans le LCR et indice d'anticorps IgG positif) ou probable (pléiocytose et anticorps anti-*Borrelia* dans le LCR) et une spécificité de 63 % chez les 101 témoins qui présentaient une autre condition. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été accordé (annexe Q du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Vertiges

Aucune étude abordant la valeur diagnostique des vertiges dans le contexte de la maladie de Lyme ou de la neuroborréliose contractée en Amérique du Nord n'a été repérée lors de la recherche documentaire.

Une étude a été retenue pour examiner la valeur diagnostique des vertiges dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Europe [Ogrinc *et al.*, 2008]. Les vertiges avaient une sensibilité de 0 % chez les 72 patients atteints de la maladie de Lyme et une spécificité de 90 % chez les 206 témoins qui présentaient une autre condition. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été accordé (annexe Q du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Deux études ont été retenues pour examiner la valeur diagnostique des vertiges dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Europe [Sundin *et al.*, 2012; Skogman *et al.*, 2008]. Les vertiges avaient une sensibilité de 18 % et 24 % chez les 139 personnes atteintes d'une neuroborréliose confirmée (pléiocytose dans le LCR et indice d'anticorps IgG positif) ou probable (pléiocytose et anticorps anti-*Borrelia* dans le LCR) et une spécificité de 63 % et 74 % chez les 162 témoins qui présentaient d'autres conditions. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique faible a été accordé (annexe Q du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Paresthésie

Aucune étude abordant la valeur diagnostique de la paresthésie dans le contexte de la maladie de Lyme ou de la neuroborréliose contractée en Amérique du Nord n'a été repérée lors de la recherche documentaire.

Une étude a été retenue pour examiner la valeur diagnostique de la paresthésie dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Europe [Ogrinc *et al.*, 2008]. La paresthésie avait une sensibilité de 1 % chez les 72 patients atteints de la maladie de Lyme et une spécificité de 92 % chez les 206 témoins qui présentaient une autre condition. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été accordé (annexe Q du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Une étude a été retenue pour examiner la valeur diagnostique de la paresthésie dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Europe [Skogman *et al.*, 2008]. La paresthésie avait une sensibilité de 3 % chez les 118 personnes atteintes d'une neuroborréliose confirmée (pléiocytose dans le LCR et indice d'anticorps IgG positif) ou probable (pléiocytose et anticorps anti-*Borrelia* dans le LCR) et une spécificité de 97 % chez les 59 témoins qui présentaient d'autres conditions. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été accordé (annexe Q du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Anxiété

Aucune étude abordant la valeur diagnostique de l'anxiété dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord n'a été repérée lors de la recherche documentaire.

Une étude a été retenue pour examiner la valeur diagnostique de l'anxiété dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Europe [Ogrinc *et al.*, 2008]. L'anxiété avait une sensibilité de 3 % chez les 72 patients atteints de maladie de Lyme et une spécificité de 97 % chez les 206 témoins qui présentaient une autre condition. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été accordé (annexe Q du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Troubles de la mémoire

Aucune étude abordant la valeur diagnostique des troubles de la mémoire dans le contexte de la maladie de Lyme en Amérique du Nord n'a été repérée lors de la recherche documentaire.

Une étude a été retenue pour examiner la valeur diagnostique des troubles de la mémoire dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Europe [Ogrinc *et al.*, 2008]. Les troubles de la mémoire avaient une sensibilité de 1 % chez les 72 patients atteints de la maladie de Lyme et une spécificité de 99 % chez les 206 témoins qui présentaient une autre condition. En tenant compte des différents critères d'appréciation,

un niveau de preuve scientifique insuffisant a été accordé (annexe Q du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Troubles cognitifs

Aucune étude abordant la valeur diagnostique des troubles cognitifs dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord n'a été repérée lors de la recherche documentaire.

Une étude a été retenue pour examiner la valeur diagnostique des troubles cognitifs dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Europe [Zomer *et al.*, 2018]. Les troubles cognitifs avaient une sensibilité de 27 % chez les 212 patients atteints de la maladie de Lyme et une spécificité de 56 % chez les 479 témoins qui présentaient une autre condition. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été accordé (annexe Q du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Troubles du sommeil

Aucune étude abordant la valeur diagnostique des troubles du sommeil dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord n'a été repérée lors de la recherche documentaire.

Une étude a été retenue pour examiner la valeur diagnostique des troubles du sommeil dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Europe [Zomer *et al.*, 2018]. Les troubles du sommeil avaient une sensibilité de 43 % chez les 212 patients atteints de la maladie de Lyme et une spécificité de 36 % chez les 479 témoins qui présentaient une autre condition. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été accordé (annexe Q du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Troubles sensoriels

Aucune étude abordant la valeur diagnostique des troubles sensoriels dans le contexte de la maladie de Lyme ou de la neuroborréliose contractées en Amérique du Nord n'a été repérée lors de la recherche documentaire.

Une étude a été retenue pour examiner la valeur diagnostique des troubles sensoriels dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Europe [Zomer *et al.*, 2018]. Les troubles sensoriels avaient une sensibilité de 35 % chez les 212 patients atteints de la maladie de Lyme et une spécificité de 54 % chez les 479 témoins qui présentaient une autre condition. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été accordé (annexe Q du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Une étude a été retenue pour examiner la valeur diagnostique des troubles sensoriels dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Europe [Sundin *et al.*, 2012]. Les troubles sensoriels avaient une sensibilité de 0 % chez les 21 patients atteints de

neuroborréliose et une spécificité de 95 % chez les 103 témoins qui présentaient une autre condition. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été accordé (annexe Q du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Troubles moteurs

Aucune étude abordant la valeur diagnostique des troubles moteurs dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Amérique du Nord n'a été repérée lors de la recherche documentaire.

Une étude a été retenue pour examiner la valeur diagnostique des troubles moteurs dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Europe [Sundin *et al.*, 2012]. Les troubles moteurs avaient une sensibilité de 0 % chez les 21 patients atteints de neuroborréliose et une spécificité de 98 % chez les 103 témoins qui présentaient une autre condition. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été accordé (annexe Q du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Troubles de l'humeur

Aucune étude abordant la valeur diagnostique des troubles de l'humeur dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord n'a été repérée lors de la recherche documentaire.

Une étude a été retenue pour examiner la valeur diagnostique des troubles de l'humeur dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Europe [Zomer *et al.*, 2018]. Les troubles de l'humeur avaient une sensibilité de 24 % chez les 212 patients atteints de la maladie de Lyme et une spécificité de 62 % chez les 479 témoins qui présentaient une autre condition. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été accordé (annexe Q du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Souffle court ou palpitations

Aucune étude abordant la valeur diagnostique du souffle court ou des palpitations dans le contexte de la maladie de Lyme en Amérique du Nord n'a été repérée lors de la recherche documentaire.

Deux études ont été retenues pour examiner la valeur diagnostique du souffle court ou des palpitations dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Europe [Zomer *et al.*, 2018; Ogrinc *et al.*, 2008]. Le souffle court ou les palpitations avaient une sensibilité de 1 % et 15 % chez les 284 patients atteints de la maladie de Lyme et une spécificité de 72 % et 97 % chez les 685 témoins qui présentaient une autre condition. La différence de spécificité observée était possiblement attribuable aux caractéristiques des patients inclus. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique faible a été accordé (annexe Q du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Douleur au dos

Aucune étude abordant la valeur diagnostique de la douleur au dos dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Amérique du Nord n'a été repérée lors de la recherche documentaire.

Une étude a été retenue pour examiner la valeur diagnostique de la douleur au dos dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Europe [Sundin *et al.*, 2012]. La douleur au dos avait une sensibilité de 14 % chez les 21 patients atteints de neuroborréliose et une spécificité de 90 % chez les 103 témoins qui présentaient une autre condition. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été accordé (annexe Q du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Changement de comportement

Aucune étude abordant la valeur diagnostique du changement de comportement dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Amérique du Nord n'a été repérée lors de la recherche documentaire.

Une étude a été retenue pour examiner la valeur diagnostique du changement de comportement dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Europe [Sundin *et al.*, 2012]. Le changement de comportement avait une sensibilité de 5 % chez les 21 patients atteints de neuroborréliose et une spécificité de 26 % chez les 103 témoins qui présentaient une autre condition. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été accordé (annexe Q du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Confusion

Aucune étude abordant la valeur diagnostique de la confusion dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Amérique du Nord n'a été repérée lors de la recherche documentaire.

Une étude a été retenue pour examiner la valeur diagnostique de la confusion dans les cas de dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Europe [Sundin *et al.*, 2012]. La confusion avait une sensibilité de 0 % chez les 21 patients atteints de neuroborréliose et une spécificité de 98 % chez les 103 témoins qui présentaient une autre condition. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été accordé (annexe Q du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Perte d'appétit

Aucune étude abordant la valeur diagnostique de la perte d'appétit dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Amérique du Nord n'a été repérée lors de la recherche documentaire.

Une étude a été retenue pour examiner la valeur diagnostique de la perte d'appétit dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Europe [Skogman *et al.*, 2008]. La perte d'appétit avait une sensibilité de 58 % chez les 118 patients atteints d'une neuroborréliose confirmée (pléiocytose dans le LCR et indice d'anticorps IgG positif) ou probable (pléiocytose et anticorps anti-*Borrelia* dans le LCR) et une spécificité de 78 % chez les 59 témoins qui présentaient une autre condition. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été accordé (annexe Q du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Nausée

Aucune étude abordant la valeur diagnostique de la nausée dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Amérique du Nord n'a été repérée lors de la recherche documentaire.

Une étude a été retenue pour examiner la valeur diagnostique de la nausée dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Europe [Skogman *et al.*, 2008]. La nausée avait une sensibilité de 26 % chez les 118 patients atteints d'une neuroborréliose confirmée (pléiocytose dans le LCR et indice d'anticorps IgG positif) ou probable (pléiocytose et anticorps anti-*Borrelia* dans le LCR) et une spécificité de 66 % chez les 59 témoins qui présentaient une autre condition. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été accordé (annexe Q du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Principaux constats

La majorité des études retenues ont évalué la valeur diagnostique des symptômes systémiques généraux dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Europe.

La majorité des symptômes systémiques ont une sensibilité inférieure à 50 %, tant pour la maladie de Lyme que pour la neuroborréliose.

Le niveau de preuve scientifique de la majorité des énoncés scientifiques est insuffisant.

Résumé des énoncés :

- Le syndrome d'allure virale a une sensibilité de 7 % et une spécificité de 34 % dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord (1 étude, N = 165, niveau de preuve faible).
- Les convulsions et un ensemble de symptômes systémiques généraux possibles (arthralgie, myalgie, fatigue, céphalée, troubles mentaux) ont une sensibilité inférieure à 50 % dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Amérique du Nord. Leur spécificité est de 95 % et 75 %, respectivement, chez les témoins sains ou qui présentent d'autres conditions (niveau de preuve insuffisant).
- La rigidité ou la douleur cervicale ont une sensibilité de 71 % dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Amérique du Nord et une spécificité de 25 % chez les témoins qui présentent d'autres conditions (1 étude, N = 24 [sensibilité] et 183 [spécificité], niveau de preuve insuffisant).
- Les symptômes systémiques généraux suivants ont une sensibilité inférieure à 50 % dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Europe : céphalée, fièvre, fatigue ou condition générale réduite, myalgie, rigidité et douleur cervicale, troubles visuels, étourdissements, vertiges, paresthésies, anxiété, troubles de la mémoire, troubles cognitifs, troubles du sommeil, troubles sensoriels, troubles de l'humeur, souffle court et palpitations. La spécificité de ces symptômes varie beaucoup. Elle est supérieure à 80 % pour la fièvre, la fatigue ou la condition générale réduite, les vertiges, les paresthésies, l'anxiété, les troubles de la mémoire, le souffle court et les palpitations (niveau de preuve faible ou insatisfaisant).
- L'arthralgie a une sensibilité de 40 % et 64 % dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Europe et une spécificité inférieure à 50 % chez les témoins qui présentent d'autres conditions (2 études, N = 284, niveau de preuve insuffisant).
- Les symptômes systémiques généraux suivants ont une sensibilité inférieure à 50 % dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Europe : fièvre, myalgie, rigidité et douleur cervicale, convulsions, photophobie, étourdissements, vertiges, troubles sensoriels, troubles moteurs, douleur au dos, changement de comportement, confusion et nausée. La spécificité de ces symptômes varie beaucoup. Elle est supérieure à 80 % pour la fièvre, la myalgie, la rigidité ou la douleur cervicale, les troubles sensoriels, les troubles moteurs, la douleur au dos et la confusion (niveau de preuve faible ou insatisfaisant).
- La céphalée a une sensibilité de 37 % et 70 % dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Europe et une spécificité de 26 % à 64 % chez les témoins sains ou qui présentent d'autres conditions (2 études, N = 247 [sensibilité] et 306 [spécificité], niveau de preuve insuffisant).
- La fatigue ou la condition générale réduite a une sensibilité de 45 % à 77 % dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Europe et une spécificité de 44 % à 73 % chez les témoins sains ou qui présentent d'autres conditions (3 études, N = 162 [sensibilité] et 217 [spécificité], niveau de preuve insuffisant).
- La perte d'appétit a une sensibilité de 58 % dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Europe et une spécificité de 78 % chez les témoins qui présentent d'autres conditions (1 étude, N = 118 [sensibilité] et 59 [témoins], niveau de preuve insuffisant).

6.1.2.3. Arythmie ou bloc cardiaque

6.1.2.3.1. Résultats issus des revues systématiques

Parmi les seize études incluses dans la RS du NICE qui porte sur la valeur diagnostique des symptômes et signes [NICE, 2018b], deux études cas-témoins ont été retenues pour examiner la valeur diagnostique des atteintes cardiaques. Les auteurs ont souligné que les études incluses n'avaient pas comme objectif de déterminer la précision diagnostique des symptômes et signes. L'étude de Sangha [1998] démontre une sensibilité inférieure ou égale à 1 % pour les différents types d'arythmie (bradycardie, tachycardie et non sinusale) observés chez les adultes et une spécificité qui varie de 95 % à 100 %. Dans cette même étude, le bloc auriculo-ventriculaire avait une sensibilité de 10 % (IC95 % : 6 % à 15 %) et une spécificité de 95 % (IC95 % : 90 % à 98 %) alors que le bloc de branche droite avait une sensibilité de 16 % (IC95 % : 11 % à 23 %) et une spécificité de 84 % (IC95 % : 78 % à 90 %). L'étude de Pikelj-Pečnik [2002] à quant à elle démontré une sensibilité de l'arythmie (sans distinction) de 5 % (IC95 % : 2 % à 10 %) chez les enfants atteints de la maladie de Lyme et une spécificité de 79 % (IC95 % : 72 % à 85 %).

Les auteurs ont jugé que les données probantes n'étaient pas assez fortes pour recommander le diagnostic de la maladie de Lyme sur la seule base de l'arythmie ou du bloc cardiaque. Toutefois, ils ont considéré la spécificité élevée de ces atteintes et l'effet néfaste qu'aurait un mauvais diagnostic si l'arythmie et le bloc cardiaque n'étaient pas considérés comme des symptômes possibles de la maladie de Lyme (annexe I du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

6.1.2.3.2. Résultats issus des études primaires

Aucune étude autre que celles incluses dans la RS du NICE sur les symptômes et signes [NICE, 2018b] n'ont été repérées pour examiner la valeur diagnostique de l'arythmie et du bloc auriculo-ventriculaire [Pikelj-Pečnik *et al.*, 2002; Sangha *et al.*, 1998]. L'étude de Sangha et ses collaborateurs [1998] n'a pas été retenue puisqu'elle ne répondait pas aux critères d'inclusion de l'INESSS en raison du choix du test de référence (voir la section intitulée « Sélection des documents »). Notons que l'objectif de l'étude de Pikelj-Pečnik et ses collaborateurs [2002] n'était pas de déterminer la précision diagnostique des symptômes et signes cardiaques.

Aucune étude abordant la valeur diagnostique de l'arythmie et du bloc cardiaque dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord n'a été repérée lors de la recherche documentaire.

Une étude a été retenue pour examiner la valeur diagnostique du bloc auriculo-ventriculaire dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Europe [Pikelj-Pečnik *et al.*, 2002]. Le bloc auriculo-ventriculaire avait une sensibilité de 1 % chez les 220 patients atteints de la maladie de Lyme et une spécificité de 100 % chez les 165 témoins sains. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de

preuve scientifique insuffisant a été accordé (annexe Q du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Une étude a été retenue pour examiner la valeur diagnostique du bloc de branche droite dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Europe [Pikelj-Pečnik *et al.*, 2002]. Le bloc de branche droite avait une sensibilité de 5 % chez les 220 patients atteints de la maladie de Lyme et une spécificité de 92 % chez les 165 témoins sains. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été accordé (annexe Q du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Principaux constats

Aucune étude retenue n'a été conduite dans le contexte nord-américain sur ce sujet.

Le niveau de preuve scientifique des énoncés scientifiques est insuffisant.

Les symptômes évalués ont tous une sensibilité inférieure à 50 % dans le contexte de la maladie de Lyme.

Résumé des énoncés :

- Le bloc auriculo-ventriculaire a une sensibilité de 1 % dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Europe et une spécificité de 100 % chez les témoins sains (1 étude, N = 220 [sensibilité] et 165 [spécificité], niveau de preuve insuffisant).
- Le bloc de branche droite a une sensibilité de 5 % dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Europe et une spécificité de 92 % chez les témoins sains (1 étude, N = 220 [sensibilité] et 165 [spécificité], niveau de preuve insuffisant).

6.1.2.4. Paralysie faciale, méningite lymphocytaire ou radiculonévrite

6.1.2.4.1. Résultats issus des revues systématiques

Parmi les seize études incluses dans la revue systématique du NICE qui porte sur la valeur diagnostique des symptômes et signes [NICE, 2018b], six études ont été retenues pour examiner la valeur diagnostique de la paralysie faciale, de la névrite crânienne et du score NeBoP. Les auteurs ont souligné que les études incluses n'avaient pas comme objectif de déterminer la précision diagnostique des symptômes et signes. Les résultats démontrent une sensibilité faible (29 % à 60 %) et une spécificité élevée (66 % à 100 % selon le type de témoin utilisé) de la paralysie faciale, tant chez les enfants que chez les adultes. Les auteurs ont souligné le grand degré de variabilité du type et du degré de la paralysie faciale.

Les auteurs étaient d'avis que les données probantes n'étaient pas assez fortes pour recommander le diagnostic de la maladie de Lyme sur la seule base d'une paralysie faciale. Toutefois, ils ont tenu compte de la spécificité élevée de ces atteintes et de l'effet néfaste qu'aurait un mauvais diagnostic si la paralysie faciale n'était pas considérée comme un symptôme possible de la maladie de Lyme (annexe I du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

6.1.2.4.2. Résultats issus des études primaires

Trois études incluses dans la revue systématique du NICE sur les symptômes et signes [NICE, 2018b] ont été retenues pour examiner la valeur diagnostique de la paralysie faciale [Sundin *et al.*, 2012; Tjernberg *et al.*, 2011; Skogman *et al.*, 2008]. La recherche documentaire a repéré sept études primaires supplémentaire abordant la valeur diagnostique de la paralysie faciale (mise à jour de la revue systématique), de la méningite lymphocytaire et de la radiculonévrite, dont certaines étaient incluses dans la revue du NICE pour d'autres symptômes et signes [Barstad *et al.*, 2017; Gyllemark *et al.*, 2017; Remy *et al.*, 2017; Picha *et al.*, 2016; Cohn *et al.*, 2012; Ogrinc *et al.*, 2008; Shah *et al.*, 2005].

Notons que l'objectif des études retenues pour examiner la valeur diagnostique de la paralysie faciale, de la méningite lymphocytaire et de la radiculonévrite n'était pas de déterminer leur précision diagnostique.

Paralysie faciale

Aucune étude abordant la valeur diagnostique de la paralysie faciale dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Amérique du Nord n'a été repérée lors de la recherche documentaire.

Quatre études ont été retenues pour examiner la valeur diagnostique de la paralysie faciale dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Europe [Barstad *et al.*, 2017; Remy *et al.*, 2017; Picha *et al.*, 2016; Skogman *et al.*, 2008]. La paralysie faciale avait une sensibilité de 31 % à 66 % chez les 312 patients atteints d'une neuroborréliose confirmée (pléiocytose dans le LCR et indice d'anticorps IgG positif) ou probable (pléiocytose et anticorps anti-*Borrelia* dans le LCR) et une spécificité de 66 % à 94 % chez les 332 témoins sains ou qui présentaient une autre condition. La différence de sensibilité observée est possiblement attribuable aux différences de critères relatifs à la neuroborréliose définie et probable. En tenant compte des critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été accordé (annexe Q du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Névrite crânienne

Trois études ont été retenues pour examiner la valeur diagnostique de la paralysie d'un nerf crânien dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Amérique du Nord [Gyllemark *et al.*, 2017; Cohn *et al.*, 2012; Shah *et al.*, 2005]. La paralysie d'un nerf crânien avait une sensibilité de 49 % à 71 % chez les 204 patients atteints d'une neuroborréliose confirmée (pléiocytose dans le LCR et indice d'anticorps IgG positif) ou probable (pléiocytose et anticorps anti-*Borrelia* dans le LCR) et une spécificité de 77 % à 100 % chez les 544 témoins qui présentaient une autre condition. La différence de sensibilité est possiblement attribuable aux critères employés pour le diagnostic. L'étude dont la sensibilité était la plus élevée est aussi celle qui exigeait l'absence de virus détectable par PCR ou culture dans le liquide céphalorachidien. En tenant compte des

différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été accordé (annexe Q du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Deux études ont été retenues pour examiner la valeur diagnostique de la paralysie d'un nerf crânien dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Europe [Sundin *et al.*, 2012; Tjernberg *et al.*, 2011]. La paralysie d'un nerf crânien avait une sensibilité de 43 % à 54 % chez les 171 patients atteints d'une neuroborréliose confirmée (pléiocytose dans le LCR et indice d'anticorps IgG positif) ou probable (pléiocytose et anticorps anti-*Borrelia* dans le LCR) et une spécificité de 86 % à 91 % chez les 195 témoins sains ou qui présentaient une autre condition. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique faible a été accordé (annexe Q du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Méningite lymphocytaire

Aucune étude abordant la valeur diagnostique de la méningite lymphocytaire dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Amérique du Nord n'a été repérée lors de la recherche documentaire.

Une étude a été retenue pour examiner la valeur diagnostique de la méningite lymphocytaire dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Europe [Picha *et al.*, 2016]. La méningite lymphocytaire avait une sensibilité variant de 89 % chez les 74 patients atteints d'une neuroborréliose confirmée (pléiocytose dans le LCR et indice d'anticorps IgG positif) ou probable (pléiocytose et anticorps anti-*Borrelia* dans le LCR) et une spécificité de 62 % chez les 134 témoins sains ou qui présentaient une autre condition. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été accordé (annexe Q du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Radiculonévrite

Aucune étude abordant la valeur diagnostique de la radiculonévrite dans le contexte de la maladie de Lyme ou de la neuroborréliose contractée en Amérique du Nord n'a été repérée lors de la recherche documentaire.

Une étude a été retenue pour examiner la valeur diagnostique de la radiculonévrite dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Europe [Ogrinc *et al.*, 2008]. La radiculonévrite avait une sensibilité de 4 % chez les 72 patients atteints de la maladie de Lyme et une spécificité de 100 % chez les 206 témoins qui présentaient une autre condition. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été accordé (annexe Q du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Trois études ont été retenues pour examiner la valeur diagnostique de la radiculonévrite dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Europe [Gyllemark *et al.*, 2017; Picha *et al.*, 2016; Tjernberg *et al.*, 2011]. La radiculonévrite avait une sensibilité variant de 20 % à 41 % chez les 273 patients atteints d'une neuroborréliose confirmée (pléiocytose dans le LCR et indice d'anticorps IgG positif) ou probable (pléiocytose et

anticorps anti-*Borrelia* dans le LCR) et une spécificité variant de 89 % à 100 % chez les 314 témoins sains ou qui présentaient une autre condition. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique faible a été accordé (annexe Q du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Principaux constats

Aucune étude n'a été retenue pour examiner la valeur diagnostique de la paralysie faciale, de la méningite et de la radiculonévrite dans le contexte nord-américain. Les seules études retenues ont traité de la valeur diagnostique de la paralysie d'un nerf crânien.

La radiculonévrite a une sensibilité inférieure à 50 % alors que la paralysie faciale et celle d'un nerf crânien ont une sensibilité inférieure à 71 %. La sensibilité de la méningite est plus élevée, mais sa spécificité est plus faible.

Le niveau de preuve scientifique de la majorité des énoncés scientifiques est insuffisant.

Résumé des énoncés :

- La paralysie faciale a une sensibilité de 31 % à 66 % dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Europe et une spécificité de 66 % à 94 % chez les témoins sains ou qui présentent d'autres conditions (4 études, N = 312 [sensibilité] et 332 [spécificité], niveau de preuve insuffisant).
- La paralysie d'un nerf crânien a une sensibilité de 49 % à 71 % dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Amérique du Nord et une spécificité de 77 % à 100 % chez les témoins qui présentent d'autres conditions (3 études, N = 204 [sensibilité] et 544 [spécificité], niveau de preuve insuffisant).
- La paralysie d'un nerf crânien a une sensibilité de 43 % à 54 % dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Europe et une spécificité de 86 % à 91 % chez les témoins qui présentent d'autres conditions (2 études, N = 171 [sensibilité] et 195 [spécificité], niveau de preuve faible).
- La méningite a une sensibilité de 89 % dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Europe et une spécificité de 62 % chez les témoins sains ou qui présentent d'autres conditions (1 étude, N = 74 [sensibilité] et 134 [spécificité], niveau de preuve insuffisant).
- La radiculonévrite a une sensibilité de 4 % dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Europe et une spécificité de 100 % chez les témoins qui présentent d'autres conditions (1 étude, N = 72 [sensibilité] et 206 [spécificité], niveau de preuve insuffisant).
- La radiculonévrite a une sensibilité de 20 % à 41 % dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Europe et une spécificité de 89 % à 100 % chez les témoins sains ou qui présentent d'autres conditions (3 études, N = 273 [sensibilité] et 314 [spécificité], niveau de preuve faible).

6.1.2.5. Arthrite oligoarticulaire, arthrite monoarticulaire ou arthrite migratrice

6.1.2.5.1. Résultats issus des revues systématiques

Aucune revue systématique abordant la valeur diagnostique de l'arthrite oligoarticulaire, monoarticulaire ou migratrice n'a été répertoriée lors de la recherche documentaire.

6.1.2.5.2. Résultats issus des études primaires

Aucune étude primaire abordant la valeur diagnostique de l'arthrite oligoarticulaire, monoarticulaire ou migratrice n'a été répertoriée lors de la recherche documentaire.

6.1.2.6. Conjonctivite, uvéite, kératite, iritis ou sclérite

6.1.2.6.1. Résultats issus des revues systématiques

Aucune revue systématique abordant la valeur diagnostique des atteintes oculaires non neurologiques n'a été répertoriée lors de la recherche documentaire.

6.1.2.6.2. Résultats issus des études primaires

Aucune étude primaire abordant la valeur diagnostique des atteintes oculaires non neurologiques n'a été répertoriée lors de la recherche documentaire.

6.1.3. Données contextuelles et expérientielles

Les membres du comité consultatif reconnaissent la valeur diagnostique de l'érythème migrant isolé typique. La définition de cette lésion est présentée à la section correspondante. Les cliniciens consultés sont toutefois d'avis que l'érythème migrant isolé ne correspond pas toujours à la définition proposée. Ils ont souligné que l'érythème migrant isolé peut :

- avoir un diamètre inférieur à 5 cm;
- être hémorragique;
- présenter des vésicules, des squames, des croûtes ou des pétéchies;
- avoir une forme qui n'est pas circulaire, annulaire ou ovale.

Lorsque la lésion n'a pas l'apparence d'un érythème migrant typique, le diagnostic de maladie de Lyme peut être posé si son caractère progressif est objectivé. L'option de l'observation devrait tenir compte des points suivants :

- Le contour de la rougeur ou de l'érythème migrant isolé devrait être délimité et le diamètre mesuré pour objectiver une éventuelle expansion, par le patient ou par un professionnel de la santé.
- Une photo avec un élément de mesure pourrait être prise et conservée par le patient.

- Le patient devrait être invité à redélimiter le contour de la rougeur ou de l'érythème migrant et à prendre des photos avec un élément de mesure si une expansion est observée.
- Le patient devrait être informé des symptômes et signes évocateurs de la maladie de Lyme à surveiller et de la nécessité de consulter un professionnel de la santé en cas de doute ou si une expansion de la rougeur ou de la lésion atypique est observée.

Les cliniciens consultés ont rappelé que l'absence d'un érythème migrant ne devrait pas servir à exclure la maladie puisqu'il n'est pas toujours présent ou aperçu.

Les membres du comité consultatif ont eu accès aux résultats de la revue systématique portant sur la valeur diagnostique des symptômes et signes. Même s'ils étaient d'avis que la présence de ces atteintes ne permet pas d'établir le diagnostic, ils ont souligné qu'il est important de documenter les atteintes musculosquelettiques, neurologiques et cardiaques lors de l'anamnèse. Aucun des cliniciens consultés n'a eu de patient qui présentait des atteintes oculaires non neurologiques. Compte tenu de leur rareté, il serait moins important de rechercher ces atteintes.

Certains cliniciens ont mentionné qu'un patient se présente rarement avec un seul symptôme systémique général et que l'examen de la valeur diagnostique de chaque symptôme pris individuellement ne reflète donc pas ce qui se passe en clinique. Bien que la présence d'un symptôme systémique ne suggère pas la maladie de Lyme, la constellation de plusieurs symptômes pourrait fournir un indice, sans toutefois que la valeur diagnostique soit assez élevée pour permettre un diagnostic.

Principaux constats

Les données issues de la littérature scientifique à propos de la valeur diagnostique des symptômes et signes de la maladie de Lyme n'ont pas permis de découvrir de manifestations, autre que l'érythème migrant isolé, qui auraient une valeur diagnostique adéquate dans le contexte de la maladie de Lyme. L'examen de la valeur diagnostique de ce symptôme repose cependant sur un faible nombre d'études et le niveau de preuve associé est faible.

La définition de l'érythème migrant isolé typique est présentée à la section correspondante. Toutefois, l'érythème migrant peut avoir d'autres caractéristiques qui sont moins typiques :

- avoir un diamètre inférieur à 5 cm;
- être hémorragique;
- présenter des vésicules, des squames, des croûtes ou des pétéchies;
- avoir une forme qui n'est pas circulaire, annulaire ou ovale.

La présence d'un érythème migrant isolé typique chez un patient qui présente un tableau clinique compatible (évaluation de la possibilité d'exposition aux tiques, examen physique et prise en considération d'autres conditions) avec la maladie de Lyme est suffisante pour établir le diagnostic.

Le diagnostic de maladie de Lyme peut être posé chez un patient qui a un tableau clinique compatible lorsque le caractère progressif d'une lésion dont l'aspect n'est pas typique d'un érythème migrant isolé est documenté.

L'option de l'observation devrait tenir compte des points suivants :

- Le contour de la rougeur ou de l'érythème migrant isolé devrait être délimité et le diamètre mesuré pour objectiver une éventuelle expansion, par le patient ou un professionnel de la santé.
- Une photo avec un élément de mesure pourrait être prise et conservée par le patient.
- Le patient devrait être invité à redélimiter le contour de la rougeur ou de l'érythème migrant et à prendre des photos avec un élément de mesure si une expansion est observée.
- Le patient devrait être informé des symptômes et signes évocateurs de la maladie de Lyme à surveiller et incité à consulter un professionnel de la santé en cas de doute ou si une expansion de la rougeur ou de la lésion atypique est observée.

L'absence d'un érythème migrant ne devrait pas servir à exclure la maladie de Lyme puisqu'il n'est pas toujours présent ou aperçu.

Les atteintes articulaires, neurologiques et cardiaques ne permettent pas d'établir le diagnostic de maladie de Lyme, mais il est important de documenter leur présence et le moment de leur apparition.

Les symptômes systémiques généraux ne permettent pas d'établir le diagnostic, mais la présence de plusieurs d'entre eux peut être un indice en faveur du diagnostic.

6.2. Valeur diagnostique de l'analyse des tiques

6.2.1. Guides de pratique clinique et lignes directrices

L'IDSA, la SAD et la GAPAH recommandent de ne pas tester les tiques retirées pour y détecter la présence des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* à des fins de diagnostic [Hofmann *et al.*, 2017; Huppertz *et al.*, 2012; Wormser *et al.*, 2006]. D'ailleurs, l'usage des tests de détection des agents microbiens dans les tiques n'est pas recommandé par les CDC [2019] car ils ne sont pas soumis au respect des mêmes standards de qualité élevée que les tests diagnostiques. De plus, un résultat positif pour la présence des bactéries du complexe *B. burgdorferi* n'implique pas nécessairement qu'il y a eu transmission de l'agent pathogène et que la personne a été infectée.

6.2.2. Données contextuelles et expérientielles

Depuis l'automne 2018, les résultats des tests d'analyse moléculaire (PCR) effectués pour savoir si la tique est porteuse d'agents microbiens ne sont plus transmis par le LSPQ aux cliniciens. Les professionnels de la santé peuvent toutefois acheminer la tique selon la procédure de leur établissement afin de participer au programme de surveillance passive des tiques à pattes noires du LSPQ. Il existe au Québec des tests commercialisés en pharmacie, qui permettent la détection rapide de la présence de bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* dans les tiques. L'idée d'utiliser ce type de test peut sembler *a priori* intéressante pour mieux cibler les personnes à qui offrir la PPE, et réduire ainsi l'exposition inutile à la doxycycline. Cependant, il n'est pas recommandé d'utiliser ces tests pour orienter la prise en charge des personnes exposées aux tiques. En effet, ces tests produisent des faux négatifs [Sprong *et al.*, 2013], et probablement également des faux positifs, selon l'information transmise à ce sujet par le LSPQ. De plus, un résultat positif ne signifie pas qu'il y a eu transmission de l'agent pathogène puisque le risque global de contracter la maladie de Lyme à la suite d'une piqûre par une tique à pattes noires (tous stades et niveaux d'engorgement confondus) en zone géographique à haut risque (12 % à 50 % de tiques à pattes noires infestées) est compris entre 1 % et 3 % [INESSS, 2019b].

Selon les représentants de l'AQML consultés, les personnes qui se font piquer aimeraient savoir si la tique est porteuse des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* et sont prêtes à prendre une antibiothérapie pour éviter de développer la maladie de Lyme indépendamment du risque de transmission théorique de la maladie.

Principaux constats

Selon les études cliniques publiées, le risque global de contracter la maladie de Lyme à la suite d'une piqûre par une tique à pattes noires (tous stades et niveaux d'engorgement confondus) en zone géographique à haut risque (12 % à 50 % de tiques à pattes noires infestées) est compris entre 1 % et 3 %.

Les résultats d'analyse des tiques ne devraient pas être employés à des fins diagnostiques parce que les trousses ne doivent pas respecter les mêmes standards de qualité que les tests diagnostiques, qu'ils produisent des faux positifs et des faux négatifs et qu'un résultat positif ne signifie pas qu'il y a eu transmission des bactéries.

6.3. Valeur diagnostique des analyses de laboratoire

Une revue systématique de la littérature scientifique portant sur la valeur diagnostique des analyses de laboratoire dans le contexte de la maladie de Lyme a été effectuée. La recherche documentaire a couvert l'ensemble des tests de laboratoire qui peuvent être utilisés afin de diagnostiquer la maladie de Lyme, mais les tests sérologiques faits maison et les tests pour lesquels aucune publication n'a été repérée depuis 2009 ont été exclus compte tenu de la faible probabilité qu'ils soient utilisés dans les laboratoires québécois. Les résultats de cette revue systématique sont présentés dans l'état des connaissances sur la valeur diagnostique des analyses de laboratoire [INESSS, 2019d]. L'analyse des résultats n'a pas permis de repérer de meilleurs tests que la sérologie à deux volets comme analyse de première intention pour les patients qui ont contracté la maladie de Lyme [INESSS, 2019d]. Notons que les études incluses dans la revue systématique étaient majoritairement de devis inapproprié et que les niveaux de preuve scientifique étaient tous faibles ou insuffisants. Le nombre d'études était très limité ou inexistant pour certaines analyses comme le test de transformation lymphocytaire et le décompte des lymphocytes CD57+/CD3- NK-cells. Il existe différentes modalités de sérologie à deux volets selon le type de test effectué, la plus commune étant un ELISA suivi d'un immunobuvardage. Les cinq modalités de sérologie à deux volets évaluées dans le cadre du projet avaient une valeur diagnostique similaire [INESSS, 2019d].

La sérologie à deux volets est composée d'un test de dépistage (premier volet) et d'un test de confirmation (deuxième volet). Au Québec, le test de dépistage consiste en un ELISA dont les antigènes sont la protéine entière de VlsE et un peptide synthétique pepC10, et le test de confirmation est un immunobuvardage. L'ELISA est effectué dans deux laboratoires désignés de la province, soit au CHU de Sherbrooke et à l'Hôpital Charles-Le Moyne. Les échantillons dont le résultat est positif ou ambigu transitent ensuite par le LSPQ vers le Laboratoire national de microbiologie (LNM) de Winnipeg où le test d'immunobuvardage est effectué. Ce dernier est composé de deux analyses distinctes, une pour les immunoglobulines M (IgM) et une pour les immunoglobulines G (IgG). Puisque les IgM ont une moins grande valeur diagnostique que les IgG (voir la section intitulée « Interprétation des résultats de sérologie et information à transmettre ») et dans un souci de restriction des coûts, l'analyse des IgG est faite d'emblée et l'analyse des IgM n'est réalisée que lorsque les IgG sont négatives. Notons que les IgM sont les

premiers anticorps produits et que les IgG apparaissent généralement de 4 à 6 semaines plus tard. Les tests d'immunobuvardage utilisés au LNM permettent de détecter la présence d'anticorps contre les génoespèces bactériennes nord-américaines du complexe *B. burgdorferi* s.l. Lorsque la maladie a été contractée sur un autre continent, des tests d'immunobuvardage contenant des antigènes différents sont utilisés. Selon les critères des CDC (qui sont appliqués par le LNM), pour qu'un résultat d'IgM soit positif, deux antigènes sur trois doivent être détectés alors que, pour qu'un résultat d'IgG soit positif, cinq antigènes sur dix doivent être détectés [CDC, 1995].

Dans ce rapport, seules les valeurs diagnostiques de la PCR et de la sérologie à deux volets dont la modalité est similaire à celle employée au Québec sont présentées puisque ces deux analyses font l'objet de recommandations cliniques. La majorité des études retenues concernant la sérologie à deux volets ont utilisé un ELISA légèrement différent de celui utilisé au Québec (peptide synthétique de VlsE au lieu de la protéine entière). Par ailleurs, la valeur diagnostique des tests commerciaux européens présentée est celle issue de la méta-analyse de Leeflang [2016]. Finalement, conformément à l'algorithme des CDC⁶, les résultats d'IgG et d'IgM ont été pris en considération chez les patients qui présentaient des symptômes et signes depuis 30 jours ou moins alors que seuls les résultats d'IgG ont été pris en considération chez les patients dont les symptômes duraient depuis plus de 30 jours.

6.3.1. Présence d'un érythème migrant

Cette section aborde l'érythème migrant isolé et l'érythème migrant multiple puisque la distinction entre les deux n'est pas toujours faite dans les études primaires.

6.3.1.1. Guides de pratique clinique et lignes directrices

Les GPC retenus recommandent de ne pas effectuer d'analyse de laboratoire en présence d'un érythème migrant isolé typique :

- l'IDSA souligne le manque de sensibilité des tests sérologiques dans les deux premières semaines de l'infection [Wormser *et al.*, 2006];
- le NICE mentionne qu'aucun test n'est requis puisque la présence de l'érythème migrant est très spécifique à la maladie de Lyme [NICE, 2018a];
- la HAS ne recommande pas les tests sérologiques ni la PCR sur le sang ou les urines en raison de la faible valeur prédictive négative de ces tests [HAS, 2018a];
- la SAD ne recommande aucune analyse de laboratoire y compris les tests sérologiques et les techniques de biologie moléculaire [Hofmann *et al.*, 2017];
- la GAPAH souligne que les tests sérologiques sont souvent négatifs à ce stade de la maladie et qu'ils ne devraient pas être effectués. Elle ajoute que la PCR sur une

⁶ Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Lyme Disease. Two-step Laboratory Testing Process [site Web]. Disponible à : <https://www.cdc.gov/lyme/diagnostictesting/labtest/twostep/index.html> (consulté le 17 février 2019).

biopsie est un bon test pour confirmer un diagnostic d'érythème migrant mais qu'elle est rarement justifiée [Huppertz *et al.*, 2012].

Toutefois, l'IDSA ajoute qu'en présence d'une incertitude à propos du diagnostic il est recommandé d'effectuer des tests sérologiques à deux volets selon l'algorithme des CDC sur des échantillons prélevés en phase aiguë et en phase de convalescence [Wormser *et al.*, 2006].

Trois GPC abordent le diagnostic de la maladie de Lyme en présence d'un érythème migrant atypique et ont des avis différents :

- la HAS et la GAPAH recommandent de documenter le caractère expansible de l'érythème et ne mentionnent aucune analyse de laboratoire [HAS, 2018a; Huppertz *et al.*, 2012];
- la SAD recommande d'effectuer des tests sérologiques et ajoute que, si la suspicion demeure en présence d'un test négatif, la PCR et la culture à partir d'une biopsie doivent être envisagées pour clarifier le diagnostic. Selon la SAD, l'histologie est rarement utile dans les cas d'érythème migrant, mais elle peut aider à clarifier un diagnostic différentiel [Hofmann *et al.*, 2017].

Seuls deux GPC abordent le diagnostic de la maladie de Lyme en présence d'un érythème migrant multiple. Alors que pour la HAS le diagnostic de l'érythème migrant multiple est clinique puisque les tests sérologiques ne sont pas toujours positifs [HAS, 2018a], selon la SAD, les tests sérologiques doivent être faits dans tous les cas [Hofmann *et al.*, 2017]. Lorsque le résultat est négatif et que la suspicion demeure, une analyse par PCR ou par culture est requise.

6.3.1.2. Données scientifiques

La majorité des études primaires abordant la valeur diagnostique de l'érythème migrant dans le contexte de la maladie de Lyme ne distinguent pas l'érythème migrant isolé de l'érythème migrant multiple et n'excluent pas les patients sur la base de la présence de symptômes systémiques généraux.

6.3.1.2.1. Résultats issus des revues systématiques

Aucune revue systématique abordant la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets et de la PCR dans le contexte d'un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord n'a été retenue (voir la section intitulée « Description des documents »). Toutefois, les études incluses dans la revue systématique du NICE [2018a], de la HAS [2018a], de Cook et Puri [2016] ainsi que de Waddell et ses collaborateurs [2016] ont été considérées dans la recherche documentaire.

Une revue systématique a été retenue pour examiner la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets dans le contexte d'un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme contractée en Europe et aucune n'a été repérée pour examiner la valeur diagnostique de la PCR. Selon la méta-analyse de Leeflang [2016], la sérologie à deux volets (toutes modalités confondues) faite à l'aide de tests commerciaux européens a

une sensibilité variant de 12 % à 64 % chez les 125 patients atteints d'un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme contractée en Europe et une spécificité variant de 67 % à 96 % chez les 190 témoins (annexe J du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

6.3.1.2.2. Résultats issus des études primaires – sérologie à deux volets

Cinq études ont été retenues pour examiner la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets (tests commerciaux nord-américains) dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord [Branda *et al.*, 2017; Molins *et al.*, 2016; Lahey *et al.*, 2015; Wormser *et al.*, 2014; Wormser *et al.*, 2013]. La sérologie à deux volets avait une sensibilité variant de 27 % à 57 % chez les 552 patients atteints d'un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme, une spécificité de 100 % chez les 3 048 témoins sains et une spécificité de 99 % à 100 % chez les 1 845 témoins sains ou qui présentaient une autre condition. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique faible a été accordé (annexe R du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Deux études ont été retenues pour examiner la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets (tests commerciaux nord-américains) dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Europe [Wormser *et al.*, 2014; Branda *et al.*, 2013]. La sérologie à deux volets avait une sensibilité de 10 % et 20 % chez les 40 patients atteints d'un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme et une spécificité de 100 % chez les 100 témoins sains. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été accordé (annexe R du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

6.3.1.2.3. Résultats issus des études primaires – PCR

Deux études ont été retenues pour examiner la valeur diagnostique de la PCR sur une biopsie cutanée dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord [Molins *et al.*, 2014; Liveris *et al.*, 2012]. La PCR avait une sensibilité de 46 % et 66 % chez les 64 patients atteints d'un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme. Aucune donnée sur la spécificité de la PCR n'a été présentée dans les études. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été accordé (annexe R du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Huit études ont été retenues pour examiner la valeur diagnostique de la PCR sur une biopsie cutanée dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Europe [Moniuszko *et al.*, 2015; O'Rourke *et al.*, 2013; Lebech *et al.*, 2000; Brettschneider *et al.*, 1998; Picken *et al.*, 1997; Rijpkema *et al.*, 1997; Von Stedingk *et al.*, 1995; Moter *et al.*, 1994]. La PCR avait une sensibilité variant de 25 % à 88 % chez les 1 090 patients atteints d'un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme et la spécificité était de 100 % chez les 14 témoins sains et de 100 % chez les 109 témoins sains ou qui présentaient une autre condition. La variabilité de la sensibilité observée était possiblement attribuable aux critères d'inclusion des individus (possibilité de

dissémination de l'infection ou non) et aux paramètres de la PCR. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été accordé (annexe R du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Trois études ont été retenues pour examiner la valeur diagnostique de la PCR sur un échantillon sanguin dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord [Molins *et al.*, 2014; Eshoo *et al.*, 2012; Liveris *et al.*, 2012]. La PCR avait une sensibilité variant de 31 % à 62 % chez les 141 patients atteints d'un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme et une spécificité de 100 % chez les 44 témoins sains. Le résultat de 62 % a été obtenu sur des patients présentant des symptômes systémiques. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été accordé (annexe R du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Une étude a été retenue pour examiner la valeur diagnostique de la PCR sur un échantillon sanguin dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Europe [Moniuszko *et al.*, 2015]. La PCR avait une sensibilité de 2 % chez les 93 patients atteints d'un érythème migrant attribuable à la maladie de Lyme et aucune donnée de spécificité n'était présentée. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été accordé (annexe R du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Principaux constats

En présence d'un érythème migrant :

- la sérologie à deux volets a une sensibilité faible (inférieure à 65 %);
- la PCR sur une biopsie cutanée a une sensibilité variable (de 25 % à 88 %);
- la PCR sur un échantillon sanguin a une sensibilité faible (inférieure à 65 %).

Les tests commerciaux nord-américains ont une sensibilité faible pour détecter la maladie de Lyme contractée en Europe.

Le niveau de preuve scientifique des énoncés est majoritairement insuffisant.

Résumé des énoncés :

- En présence d'un érythème migrant, la sérologie à deux volets (tests commerciaux nord-américains) a une sensibilité variant de 27 % à 57 % dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord (5 études, N = 552, niveau de preuve faible) et une sensibilité variant de 10 % à 20 % dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Europe (2 études, N = 40, niveau de preuve insuffisant).
- En présence d'un érythème migrant, la sérologie à deux volets (tests commerciaux européens) a une sensibilité variant de 12 % à 64 % dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Europe.
- En présence d'un érythème migrant, la PCR sur une biopsie cutanée a une sensibilité variant de 46 % à 66 % dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord (2 études, N = 64, niveau de preuve insuffisant) et une sensibilité variant de 25 % à 88 % dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Europe (8 études, N = 1 090, niveau de preuve insuffisant).

- En présence d'un érythème migrant, la PCR sur un échantillon sanguin a une sensibilité variant de 31 % à 62 % dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord (3 études, N = 44, niveau de preuve insuffisant) et une sensibilité variant de 2 % dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Europe (1 étude, N = 93, niveau de preuve insuffisant).

6.3.1.3. Données contextuelles et expérientielles

6.3.1.3.1. Érythème migrant isolé

Les membres du comité consultatif ont reconnu la faible sensibilité des tests sérologiques lorsqu'un érythème migrant est présent. Ils étaient d'avis que ces tests ne sont pas indiqués chez un patient dont le tableau clinique est compatible avec la maladie de Lyme lorsqu'une lésion cutanée correspondant à un érythème migrant isolé typique est présente (qu'il y ait des atteintes du stade disséminé précoce ou non) ou lorsque le caractère progressif d'une lésion cutanée qui n'est pas typique d'un érythème migrant peut être objectivé chez un patient qui ne présente pas d'autres manifestations du stade disséminé. Ils ont reconnu que, dans certaines circonstances, un test sérologique peut être utile, mais qu'il doit être fait plus tardivement afin de laisser le temps à la réponse immunitaire de se mettre en place. La sérologie à retardement ayant peu d'impact sur le diagnostic compte tenu, entre autres, du délai d'obtention de la réponse, il a été décidé qu'elle ne serait pas présentée dans l'outil diagnostique.

Les cliniciens consultés étaient d'avis que les tests sérologiques sont indiqués chez un patient atteint d'une lésion qui ne correspond pas à un érythème migrant isolé typique simultanément avec d'autres atteintes du stade disséminé précoce et dont le tableau clinique est compatible avec la maladie de Lyme. Ils ont toutefois souligné qu'un résultat négatif est probable et qu'une discussion avec un médecin spécialiste ou un collègue expérimenté est requise afin de déterminer s'il y a lieu d'amorcer le traitement avant la réception des résultats.

Les membres du comité consultatif étaient d'avis que la PCR sur biopsie ne devrait pas être utilisée d'emblée chez tous les patients, mais qu'elle peut être requise dans certains cas. Toutefois, un résultat négatif ne devrait pas servir à exclure le diagnostic compte tenu des limites inhérentes au prélèvement. Il serait préférable que la prise de décision de faire une PCR ainsi que l'interprétation du résultat soient faites conjointement avec un médecin spécialiste. Puisque la PCR est réalisée au LNM, les résultats ne sont pas disponibles rapidement selon certains cliniciens consultés. C'est pourquoi ce résultat a peu d'impact sur l'établissement du diagnostic.

Principaux constats

En présence d'un tableau clinique compatible, la sérologie à deux volets n'est pas indiquée chez les patients qui présentent un érythème migrant isolé typique (qu'il y ait des atteintes du stade disséminé précoce ou non) et chez ceux qui présentent une lésion cutanée ne correspondant pas à un érythème migrant typique isolé sans atteinte du stade disséminé précoce, mais dont le caractère progressif a été objectivé. Dans certaines circonstances, un test sérologique pourrait être indiqué, mais la décision d'y recourir devrait être prise conjointement avec un médecin spécialiste, le test devrait être fait plus tardivement (de 4 à 6 semaines plus tard) et il ne devrait pas constituer une raison de retarder le traitement.

La sérologie à deux volets est indiquée chez un patient qui présente une lésion qui ne correspond pas à un érythème migrant isolé typique simultanément avec d'autres atteintes du stade disséminé précoce et dont le tableau clinique est compatible avec la maladie de Lyme. Toutefois, il est probable que le résultat du test sera négatif. Il convient alors de discuter avec un médecin spécialiste afin de déterminer s'il y a lieu d'amorcer le traitement avant la réception des résultats.

La PCR ne devrait pas être utilisée d'emblée chez tous les patients. La prise de décision de faire une PCR ainsi que l'interprétation du résultat devraient être faites conjointement avec un médecin spécialiste.

6.3.1.3.2. Érythème migrant multiple

Selon l'expérience des cliniciens consultés, les résultats de la sérologie à deux volets sont généralement positifs en présence d'un érythème migrant multiple.

En présence d'un érythème migrant multiple, un test sérologique doit être effectué afin que le cas puisse être déclaré à la santé publique et éventuellement être inclus au registre des MADO. Toutefois, un résultat négatif ne devrait pas servir à exclure le diagnostic de maladie de Lyme puisque la sensibilité des tests sérologiques n'est pas élevée au stade disséminé précoce. Une deuxième analyse sérologique pourrait être envisagée de 4 à 6 semaines plus tard afin de permettre à la réponse immunitaire de se mettre en place.

Lorsqu'un patient se présente avec un érythème migrant multiple et que la suspicion de maladie de Lyme est élevée, le clinicien peut décider d'amorcer l'antibiothérapie avant de recevoir les résultats de l'analyse sérologique. Une discussion avec un médecin spécialiste devrait être tenue avant d'envisager cette possibilité.

Principaux constats

Les tests sérologiques sont indiqués en présence d'un érythème migrant multiple afin que le cas puisse éventuellement être inclus au registre MADO. Toutefois, même si leur sensibilité augmente progressivement avec la dissémination de la bactérie, un résultat négatif ne devrait pas servir à exclure le diagnostic de maladie de Lyme. Le cas échéant, le clinicien devrait reconsidérer les autres conditions cliniques possibles puis discuter avec un médecin spécialiste afin de déterminer la pertinence de faire une seconde requête de sérologie de 4 à 6 semaines plus tard.

En présence d'un érythème migrant multiple et d'une suspicion élevée de maladie de Lyme, le clinicien peut décider d'amorcer l'antibiothérapie avant de recevoir les résultats des tests sérologiques. La décision devrait être prise conjointement avec un médecin spécialiste.

6.3.2. Présence de manifestations évocatrices du stade disséminé précoce

L'érythème migrant multiple est une manifestation évocatrice du stade disséminé précoce, mais il est traité à la section précédente.

6.3.2.1. Guides de pratique clinique et lignes directrices

Selon la GAPAH, les analyses sérologiques sont souvent négatives en présence de symptômes systémiques généraux et elles ne devraient donc pas être utilisées [Huppertz *et al.*, 2012].

Les GPC recommandent tous d'effectuer une analyse sérologique en présence d'atteintes cardiaques ou nerveuses [NICE, 2018a; HAS, 2018a; Rauer *et al.*, 2018; Huppertz *et al.*, 2012; Wormser *et al.*, 2006]. Bien que l'analyse soit généralement positive, le NICE mentionne qu'un résultat négatif ne doit pas mener à l'exclusion du diagnostic si la suspicion demeure élevée.

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

En présence d'atteintes neurologiques, la HAS recommande de faire une ponction lombaire à la moindre suspicion d'atteinte infectieuse accessible à un traitement spécifique avec cytologie et biochimie du LCS et établissement de l'indice d'anticorps anti-*B. burgdorferi* s.l. (comparatif LCR/sérum). Il est toutefois spécifié que la ponction lombaire ne doit pas être faite chez les enfants en première intention en cas de paralysie faciale sans notion d'antériorité d'érythème migrant et sans signe d'une atteinte des méninges [HAS, 2018a].

L'IDSA et la GAPAH recommandent de ne pas faire de PCR sur le liquide céphalo-rachidien [Huppertz *et al.*, 2012; Wormser *et al.*, 2006]. La SAN recommande que cette analyse serve uniquement pour les cas non clarifiés de diagnostic différentiel. Un résultat

négatif n'exclut pas la présence de la maladie. Un résultat positif doit être confirmé par une autre méthode [Rauer *et al.*, 2018].

Pour toutes les atteintes du stade disséminé précoce, les GPC mentionnent qu'il pourrait être utile de faire une nouvelle analyse de 2 à 4 semaines plus tard lorsque la sérologie initiale est négative et que la suspicion de maladie de Lyme demeure élevée [NICE, 2018a; HAS, 2018a; Rauer *et al.*, 2018; Huppertz *et al.*, 2012; Wormser *et al.*, 2006].

6.3.2.2. Données scientifiques

6.3.2.2.1. Résultats issus des RS

Aucune revue systématique abordant la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets et de la PCR dans le contexte de la maladie de Lyme au stade disséminé précoce contractée en Amérique du Nord n'a été retenue (voir la section intitulée « Description des documents »). Toutefois, les études incluses dans la revue systématique du NICE [2018a], de la HAS [2018a], de Cook et Puri [2016] ainsi que de Waddell et ses collaborateurs [2016] ont été considérées dans la recherche documentaire.

Une revue systématique a été retenue pour examiner la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets dans le contexte de la maladie de Lyme au stade disséminé précoce contractée en Europe et aucune n'a été repérée pour examiner la valeur diagnostique de la PCR. Selon la méta-analyse de Leeflang [2016], la sérologie à deux volets (toutes modalités confondues) faite à l'aide de tests commerciaux européens a une sensibilité variant de 41 % à 87 % chez les 15 patients atteints d'une neuroborréliose contractée en Europe et une spécificité variant de 88 % à 94 % chez les 100 témoins (annexe J du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

6.3.2.2.2. Résultats issus des études primaires – sérologie à deux volets

Aucune étude abordant la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets pour les atteintes oculaires non neurologiques n'a été repérée.

Une étude traitant de la valeur diagnostique de ces tests dans le contexte de la cardite de Lyme contractée en Amérique du Nord a été repérée, mais elle n'a pas été retenue compte tenu du petit nombre de patients inclus.

Aucune étude abordant la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets dans le contexte de la cardite de Lyme contractée en Europe n'a été repérée.

Une étude a été retenue pour examiner la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets (tests commerciaux nord-américains) dans le contexte des symptômes systémiques attribuables à la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord [Eckman *et al.*, 2018]. La sérologie à deux volets avait une sensibilité variant de 29 % à 59 % chez les 60 patients qui présentaient des symptômes systémiques associés à la maladie de Lyme et une spécificité variant de 90 % à 100 % chez les 34 témoins sains ou qui présentaient une autre condition. La différence de sensibilité est possiblement attribuable aux caractéristiques des patients (trouble cognitif non neuroinflammatoire dû

à la maladie de Lyme) comparativement à la céphalée non neuroinflammatoire due à Lyme. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été accordé (annexe R du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Aucune étude abordant la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets pour les symptômes systémiques généraux dus à la maladie de Lyme contractée en Europe n'a été repérée.

Quatre études ont été retenues pour examiner la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets (tests commerciaux nord-américains) pour la neuroborréliose contractée en Amérique du Nord [Eckman *et al.*, 2018; Molins *et al.*, 2016; Wormser *et al.*, 2014; Wormser *et al.*, 2013]. La sérologie à deux volets avait une sensibilité variant de 36 % à 100 % chez les 65 patients atteints d'une neuroborréliose, une spécificité variant de 99 % à 100 % chez les 2 248 témoins sains et une spécificité variant de 99 % à 100 % chez les 2 801 témoins sains ou qui présentaient une autre condition. Il n'y a pas vraiment d'explication pour la variation de sensibilité observée outre le fait que les résultats ont tous été relevés sur des cohortes de 20 patients ou moins. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été accordé (annexe R du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Deux études ont été retenues pour examiner la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets (tests commerciaux nord-américains) dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Europe [Wormser *et al.*, 2014; Branda *et al.*, 2013]. La sérologie à deux volets avait une sensibilité de 20 % et 40 % chez les 25 patients atteints d'une neuroborréliose et la spécificité était de 100 % chez les 100 témoins sains. La différence de sensibilité observée est possiblement attribuable au petit nombre de participants inclus dans les cohortes. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été accordé (annexe R du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

6.3.2.2.3 Résultats issus des études primaires - PCR

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

Aucune étude abordant la valeur diagnostique de la PCR sur un échantillon sanguin dans le contexte de la cardite de Lyme contractée en Europe n'a été repérée.

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

Une étude a été retenue pour examiner la valeur diagnostique de la PCR sur un échantillon sanguin dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Europe [Cerar *et al.*, 2008]. La PCR avait une sensibilité variant de 10 % et 85 % chez les 48 patients atteints d'une neuroborréliose selon la cible de la PCR choisie et une spécificité de 97 %

chez les 63 témoins sains ou qui présentaient une autre condition indépendamment de la cible de la PCR choisie. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été accordé (annexe R du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Une étude traitant de la valeur diagnostique de la PCR sur le liquide céphalorachidien dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Amérique du Nord a été repérée, mais elle n'a pas été retenue compte tenu qu'elle datait de 1996.

Huit études ont été retenues pour examiner la valeur diagnostique de la PCR sur le liquide céphalorachidien dans le contexte de la neuroborréliose contractée en Europe [Barstad *et al.*, 2018; Forselv *et al.*, 2018; De Leeuw *et al.*, 2014; Cerar *et al.*, 2008; Lebech *et al.*, 2000; Lebech *et al.*, 1998; Priem *et al.*, 1997; Lebech et Hansen, 1992]. La PCR avait une sensibilité variant de 12 % à 79 % chez les 525 patients atteints d'une neuroborréliose et une spécificité variant de 97 % à 100 % chez les 737 témoins sains ou qui présentaient une autre condition. La variation de sensibilité observée était possiblement attribuable aux différentes cibles des PCR et au test de référence pour établir le diagnostic de la neuroborréliose (diagnostic clinique comparativement au diagnostic basé sur les analyses de laboratoire). Lorsque le résultat considérant la positivité d'une de deux cibles est exclu, la sensibilité varie plutôt de 12 % à 50 % (8 études, N = 506). En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique faible a été accordé (annexe R du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Principaux constats

Au stade disséminé précoce :

- la sérologie à deux volets a une sensibilité variable (36 % à 100 %);
- la PCR sur un échantillon a une sensibilité variable (10 % à 85 %);
- la PCR sur le liquide céphalorachidien a une sensibilité faible (inférieure à 50 %).

Les tests commerciaux nord-américains ont une sensibilité faible pour détecter la neuroborréliose contractée en Europe.

Le niveau de preuve scientifique des énoncés est majoritairement insuffisant.

Résumé des énoncés :

- En présence de symptômes systémiques causés par la maladie de Lyme, la sérologie à deux volets (tests commerciaux nord-américains) a une sensibilité variant de 29 % à 59 % dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord (1 étude, N = 60, niveau de preuve insuffisant).
- Chez les patients atteints d'une neuroborréliose, la sérologie à deux volets (tests commerciaux nord-américains) a une sensibilité variant de 36 % à 100 % dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord (4 études, N = 65, niveau de preuve insuffisant) et une sensibilité variant de 20 % à 40 % dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Europe (2 études, N = 25, niveau de preuve insuffisant).
- Chez les patients atteints d'une neuroborréliose, la sérologie à deux volets (tests commerciaux européens) a une sensibilité variant de 41 % à 87 % dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Europe.

- Chez les patients atteints d'une neuroborréliose, la PCR sur un échantillon sanguin a une sensibilité de 10 % et 85 % dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Europe (1 étude, N = 48, niveau de preuve insuffisant).
- Chez les patients atteints d'une neuroborréliose, la PCR sur un échantillon sanguin a une sensibilité variant de 12 % à 50 % dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Europe (8 études, N = 506, niveau de preuve faible).

6.3.2.3. Données contextuelles et expérientielles

Les membres du comité consultatif étaient tous d'avis que la sérologie à deux volets est indiquée en présence de manifestations évocatrices du stade disséminé précoce de la maladie de Lyme. Toutefois, un résultat négatif ne devrait pas servir à exclure la présence cette maladie. Le cas échéant, une deuxième analyse sérologique pourrait être envisagée de 4 à 6 semaines plus tard à la suite d'une discussion avec un médecin spécialiste afin de permettre à la réponse immunitaire de se mettre en place.

Lorsqu'un patient présente des manifestations du stade disséminé précoce et que la suspicion de maladie de Lyme est élevée, le clinicien peut décider d'amorcer l'antibiothérapie avant de recevoir les résultats de l'analyse sérologique. Une discussion avec un médecin spécialiste devrait être tenue avant d'envisager cette possibilité.

Selon les médecins consultés, la PCR et la recherche d'anticorps dans le liquide céphalorachidien sont des tests qui devraient être demandés et interprétés par des médecins spécialistes. Ces tests devraient être utilisés à des stades précoces où la sérologie est moins sensible et non chez des patients qui présentent des symptômes depuis longtemps. Selon certains, les résultats de ces tests seraient parfois longs à recevoir et, même s'ils sont informatifs, ils auraient peu d'impact sur l'établissement du diagnostic. Comme mentionné précédemment, un résultat négatif ne devrait pas servir à exclure la présence de la maladie compte tenu des limites inhérentes au prélèvement. Actuellement, la recherche d'anticorps dans le liquide céphalorachidien est très rarement faite au Québec. Il semble qu'il y ait des problèmes sur le plan de la logistique liée à cette requête, selon certains cliniciens.

Principaux constats

La sérologie à deux volets est indiquée en présence de manifestations évocatrices de la maladie de Lyme au stade disséminé précoce (p. ex. atteintes cardiaques et neurologiques) et lorsque le tableau clinique est compatible. Toutefois, un résultat négatif ne devrait pas servir à exclure le diagnostic de la maladie de Lyme à lui seul puisque la sensibilité des tests sérologiques est très variable à ce stade. Le cas échéant, le clinicien devrait reconsidérer les autres conditions cliniques possibles puis discuter avec un médecin spécialiste afin de déterminer la pertinence de faire une seconde requête de sérologie de 4 à 6 semaines plus tard.

Lorsqu'un patient a des atteintes évocatrices du stade disséminé précoce et que la suspicion de maladie de Lyme est élevée, le clinicien peut décider d'amorcer l'antibiothérapie avant de recevoir les résultats de l'analyse sérologique. Le recours à cette possibilité devrait être discuté avec un médecin spécialiste.

La PCR et la recherche d'anticorps dans le liquide céphalorachidien sont des tests qui devraient être utilisés par les spécialistes. Un résultat négatif ne devrait pas servir à exclure la maladie compte tenu des limites inhérentes au prélèvement, et ces analyses ne devraient pas être faites chez des patients qui présentent des symptômes depuis longtemps.

6.3.3. Présence de manifestations évocatrices du stade disséminé tardif

6.3.3.1. Guides de pratique clinique et lignes directrices

Les GPC retenus recommandent de faire des analyses de laboratoire pour appuyer le diagnostic de l'arthrite de Lyme :

- l'IDSA recommande de confirmer le diagnostic d'arthrite de Lyme à l'aide d'analyses sérologiques. Chez les patients séropositifs, une PCR positive sur le liquide synovial augmente la certitude du diagnostic. Toutefois, les auteurs ne reconnaissent pas la valeur diagnostique de la PCR sur le liquide synovial chez un patient séronégatif [Wormser *et al.*, 2006].
- le NICE recommande de faire des analyses de laboratoire (sérologie) chez les patients qui se présentent avec des manifestations articulaires. Toutefois, le diagnostic doit être basé sur la combinaison de la présentation clinique et des résultats des analyses de laboratoire. Ainsi, le diagnostic de maladie de Lyme ne doit pas être exclu en présence de résultats négatifs si la suspicion clinique demeure élevée [NICE, 2018a].
- selon la HAS, le diagnostic de l'arthrite de Lyme repose sur la notion d'une piqûre avérée et récente de tique, un érythème migrant récent ou une sérologie à deux volets positive (ELISA et immunobuvardage) associée au besoin à une PCR sur le liquide synovial. Le diagnostic peut être évoqué lorsque la sérologie est positive indépendamment du résultat de la PCR en l'absence d'autres causes ou lorsque la PCR est positive [HAS, 2018a].
- la SREA et la SAPJM recommandent de confirmer le diagnostic d'arthrite de Lyme à l'aide de la sérologie à deux volets. Les deux sociétés soulignent que la ponction du liquide synovial peut permettre d'éliminer un diagnostic d'arthrite septique en cas de suspicion clinique et que les tests de transformation lymphocytaire ne contribuent pas au diagnostic [Huppertz et Tzaribachev, 2013].

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

6.3.3.2. Données scientifiques

6.3.3.2.1. Résultats issus des RS

Aucune revue systématique abordant la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets et de la PCR dans le contexte de maladie de Lyme au stade disséminé tardif n'a été

retenue (voir la section intitulée « Description des documents »). Toutefois, les études incluses dans la revue systématique du NICE [2018a], de la HAS [2018a], de Cook et Puri [2016] ainsi que de Waddell et ses collaborateurs [2016] ont été considérées dans la recherche documentaire.

6.3.3.2.2. Résultats issus des études primaires- sérologie à deux volets

Trois études ont été retenues pour examiner la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets (tests commerciaux nord-américains) dans le contexte de l'arthrite de Lyme contractée en Amérique du Nord [Molins *et al.*, 2016; Wormser *et al.*, 2014; Wormser *et al.*, 2013]. La sérologie à deux volets avait une sensibilité variant de 95 % à 100 % chez les 184 patients atteints d'arthrite de Lyme, une spécificité variant de 99 % à 100 % chez les 2 248 témoins sains et une spécificité variant de 99 % à 100 % chez les 915 témoins sains ou qui présentaient une autre condition. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique faible a été accordé (annexe R du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Deux études ont été retenues pour examiner la valeur diagnostique de la sérologie à deux volets (tests commerciaux nord-américains) dans le contexte de l'arthrite de Lyme contractée en Europe [Wormser *et al.*, 2014; Branda *et al.*, 2013]. La sérologie à deux volets avait une sensibilité de 50 % et 67 % chez les 25 patients atteints d'arthrite de Lyme et la spécificité était de 100 % chez les 100 témoins sains. La différence de sensibilité observée est possiblement attribuable à la composition différente des cohortes : l'une d'elles comportait des patients atteints d'une acrodermatite atrophique en plus de patients atteints d'arthrite de Lyme. En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été accordé (annexe R du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

6.3.3.2.3. Résultats issus des études primaires - PCR

Trois études ont été retenues pour examiner la valeur diagnostique de la PCR sur le liquide synovial dans le contexte de l'arthrite de Lyme contractée en Amérique du Nord [Molins *et al.*, 2014; Deanehan *et al.*, 2013; Nocton *et al.*, 1994]. La PCR avait une sensibilité variant de 39 % à 85 % chez les 154 patients atteints d'une arthrite de Lyme et une spécificité de 100 % chez les 64 témoins qui présentaient une autre forme d'arthrite. Lorsque l'étude datant de 1994 est omise, la sensibilité est plutôt de 39 % à 48 % (2 études, N = 66). En tenant compte des différents critères d'appréciation, un niveau de preuve scientifique insuffisant a été accordé (annexe R du document d'annexes complémentaires à ce rapport).

Quatre études abordant la valeur diagnostique de la PCR sur le liquide synovial dans le contexte de l'arthrite de Lyme contractée en Europe ont été repérées mais aucune n'a été retenue compte tenu qu'elles ont toutes été publiées en 2001 ou avant.

Principaux constats

Au stade disséminé tardif :

- la sérologie à deux volets a une sensibilité élevée (95 % à 100 %);
- la PCR sur le liquide synovial a une sensibilité variable (39 % à 85 %).

Les tests commerciaux nord-américains ont une sensibilité faible pour détecter l'arthrite de Lyme contractée en Europe.

Le niveau de preuve scientifique des énoncés est majoritairement insuffisant.

Résumé des énoncés :

- Chez les patients atteints d'une arthrite de Lyme, la sérologie à deux volets (tests commerciaux nord-américains) a une sensibilité variant de 95 % à 100 % dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord (3 études, N = 184, niveau de preuve faible) et une sensibilité variant de 50 % à 67 % dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Europe (2 études, N = 25, niveau de preuve insuffisant).
- Chez les patients atteints d'une arthrite de Lyme, la PCR sur le liquide synovial a une sensibilité variant de 39 % à 85 % dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord (3 études, N = 154, niveau de preuve insuffisant).

6.3.3.3. Données contextuelles et expérientielles

Selon les membres du comité consultatif, la sérologie est importante pour le diagnostic de l'arthrite de Lyme puisque plusieurs autres conditions peuvent présenter des symptômes et signes similaires. Bien qu'elle soit généralement positive, il y a des situations où elle demeure négative. Les résultats doivent être interprétés en tenant compte de tous les aspects du tableau clinique. La pertinence de faire une deuxième requête de sérologie après un résultat négatif devrait être discutée avec un médecin spécialiste.

Les membres du comité consultatif étaient d'avis que la PCR sur le liquide synovial peut être indiquée, mais qu'elle ne doit pas être faite d'emblée chez tous les individus suspectés d'avoir contracté l'arthrite de Lyme. Lorsqu'une ponction du liquide synovial est prévue à une autre fin, l'avis d'un médecin spécialiste choisi selon les ressources du milieu (p. ex. rhumatologue, microbiologiste-infectiologue, orthopédiste ou interniste) est requis avant de demander la PCR. Alors que la ponction peut être faite par un médecin de première ligne, l'interprétation des résultats de la PCR relève d'un médecin spécialiste. Comme mentionné précédemment, un résultat négatif ne devrait pas servir à exclure le diagnostic compte tenu des limites inhérentes au prélèvement. Chez les enfants, la ponction du liquide articulaire n'est pas une pratique courante, à moins qu'une arthrite septique ne soit soupçonnée. La PCR ne sera donc pas utilisée chez la majorité des enfants. Selon certains cliniciens, le délai de réception des résultats de la PCR serait long et, bien qu'informatifs, les résultats auraient peu d'incidence sur l'établissement du diagnostic.

Principaux constats

La sérologie à deux volets est indiquée chez les patients qui présentent des manifestations évocatrices du stade disséminé tardif de la maladie et un tableau clinique compatible. Un résultat négatif ne doit pas servir à exclure le diagnostic à lui seul. En effet, le clinicien devrait reconsidérer les autres conditions cliniques possibles puis discuter avec un médecin spécialiste afin de déterminer de quelle façon le patient devrait être pris en charge et la pertinence de faire une seconde requête de sérologie.

6.4. Interprétation des résultats de sérologie et information à transmettre

6.4.1. Guides de pratique clinique et lignes directrices

Selon les GPC retenus, le test de dépistage et le test de confirmation de la sérologie à deux volets doivent être utilisés conjointement afin d'assurer la meilleure sensibilité et spécificité possible [NICE, 2018a; HAS, 2018a; Hofmann *et al.*, 2017; Huppertz *et al.*, 2012; Wormser *et al.*, 2006]. Ainsi, utiliser uniquement le test de dépistage pour établir le diagnostic n'est pas recommandé par les sociétés savantes et les agences d'évaluation dont les documents ont été consultés.

La sérologie à deux volets mesure la réponse immunologique provoquée par les génoespèces du complexe *B. burgdorferi* s.l. Selon les GPC allemands, les anticorps IgM sont détectables de trois à six semaines après l'infection, alors que les IgG atteignent leur plateau des semaines voire des mois plus tard [Hofmann *et al.*, 2017; Huppertz *et al.*, 2012]. Ainsi, la sensibilité des tests sérologiques est tributaire de la mise en place de la réponse immunitaire. Selon les GPC récents, un résultat négatif de sérologie ne devrait pas servir à exclure la maladie de Lyme sur sa seule base lorsque la suspicion du diagnostic est élevée [NICE, 2018a; HAS, 2018a].

Selon le GPC de l'IDSA, les patients qui présentent des symptômes depuis plus de quatre semaines devraient avoir un résultat d'IgG positif [Wormser *et al.*, 2006], et la SAD ajoute qu'un résultat d'IgM positif seul (résultat d'IgG négatif) est en défaveur d'un diagnostic de maladie de Lyme au stade disséminé chez les patients immunocompétents [Hofmann *et al.*, 2017]. D'ailleurs, l'algorithme d'utilisation des tests sérologiques des CDC suggère de tester les IgM et les IgG par immunobuvardage lorsque les symptômes et signes sont présents depuis au plus 30 jours alors que seules les IgG doivent être testées lorsque les manifestations sont présentes depuis plus de 30 jours⁷. Notons que différentes études rapportent une fréquence élevée de faux positifs (environ 30 %) pour le test d'immunobuvardage IgM (résultat d'IgG négatif) [Lantos *et al.*, 2016; Seriburi *et al.*, 2012].

Par ailleurs, selon les GPC consultés, les tests sérologiques ne permettent pas de distinguer une infection active d'une infection passée, et leurs résultats devraient donc

⁷ Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Lyme Disease. Two-step Laboratory Testing Process [site Web]. Disponible à : <https://www.cdc.gov/lyme/diagnostictesting/labtest/twostep/index.html> (consulté le 17 février 2019).

toujours être interprétés en tenant compte du tableau clinique du patient. Comme les anticorps peuvent demeurer présents plusieurs semaines voire plusieurs mois après l'éradication de l'infection, les tests sérologiques ne devraient pas être utilisés chez des personnes qui n'ont pas de manifestations évocatrices de la maladie ni pour mesurer l'efficacité d'un traitement.

Les GPC consultés n'abordent pas la valeur diagnostique des tests sérologiques selon le lieu où la maladie a été contractée ni l'information qui doit être transmise lors des requêtes de tests de sérologie.

6.4.2. Données scientifiques

La revue systématique de la littérature scientifique effectuée par l'INESSS à propos de la valeur diagnostique des tests de laboratoire a démontré que l'utilisation isolée du test de dépistage a une sensibilité légèrement supérieure comparativement à son utilisation dans la sérologie à deux volets, alors que sa spécificité est légèrement inférieure [INESSS, 2019d]. Notons toutefois que les études incluses dans la revue systématique étaient majoritairement de devis inapproprié et que les niveaux de preuve scientifique étaient tous faibles ou insuffisants.

Les résultats de la revue systématique de la littérature scientifique effectuée par l'INESSS montrent que la sensibilité des tests sérologiques est faible au stade localisé (25 % à 60 % selon les études et les modalités), qu'elle augmente graduellement avec le temps (40 % à 100 % selon les atteintes, les études et les modalités) et qu'elle est élevée chez les personnes atteintes d'arthrite de Lyme (95 % à 100 % selon les études et les modalités) [INESSS, 2019d].

6.4.3. Données contextuelles et expérientielles

Les cliniciens consultés reconnaissent que la sérologie à deux volets ne différencie pas une infection active d'une infection passée et que le temps de mise en place de la réponse immunitaire est variable d'un individu à l'autre. Ainsi, ils sont d'avis que l'interprétation des résultats de la sérologie à deux volets doit tenir compte du tableau clinique du patient.

La séroprévalence d'anticorps contre des antigènes des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* n'est pas documentée dans la population québécoise, mais aux États-Unis elle pourrait dépasser 4 % dans certains secteurs selon l'IDSA [Wormser *et al.*, 2006]. D'après les médecins de santé publique, la séroprévalence d'anticorps contre des antigènes des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* devrait être faible dans la population québécoise puisque la maladie est en émergence. Les cliniciens consultés sont cependant d'avis que des faux positifs peuvent résulter des tests de sérologie à deux volets et qu'ils ne convient donc pas de faire ces tests en l'absence de manifestations et d'un tableau clinique compatibles avec la maladie de Lyme.

Des médecins spécialistes ont souligné que les résultats d'IgM sont souvent non spécifiques (pas seulement dans le contexte de la maladie de Lyme) et qu'ils ne prouvent pas que la maladie est active. Ainsi, un résultat d'IgM positif combiné à un

résultat d'IgG négatif n'est pas en faveur du diagnostic. Le cas échéant, il convient de reconsidérer les autres conditions possibles, de discuter avec un médecin spécialiste et d'envisager une nouvelle requête de sérologie de 4 à 6 semaines plus tard.

Une mise en garde a été faite quant à l'interprétation des tests sérologiques chez des personnes qui ont reçu une antibiothérapie. En effet, il semblerait, selon certains cliniciens consultés, que le traitement antibiotique pourrait atténuer la réponse immunitaire, surtout en début d'infection. Ainsi, un résultat négatif dans ce contexte ne devrait pas servir à exclure la maladie. De plus, il a été ajouté que la sérologie à deux volets ne doit pas servir à mesurer l'efficacité d'une antibiothérapie puisque les anticorps peuvent demeurer présents pendant une longue période. Les génoespèces de *Borrelia* et leurs souches associées ne sont pas distribuées également à travers les zones géographiques (voir la section intitulée « Les génoespèces du complexe *Borrelia burgdorferi sensu lato* »). De plus, en raison de leur bagage génétique différent, elles ne suscitent pas toutes une réponse immunitaire contre les mêmes antigènes chez leurs hôtes. Bien que ce sujet ne soit pas abordé dans les GPC consultés, la revue systématique de la littérature scientifique portant sur la valeur diagnostique des tests de laboratoire a démontré que la sérologie à deux volets faite à l'aide de tests commerciaux nord-américains a effectivement une valeur diagnostique plus faible dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Europe que pour celle contractée en Amérique du Nord (p. ex. sensibilité de 50 % à 70 % chez les personnes qui ont contracté l'arthrite de Lyme en Europe comparativement à une sensibilité de 95 % à 100 % chez les personnes qui l'ont contractée en Amérique du Nord) [INESSS, 2019d]. De plus, une étude canadienne portant sur 2 524 échantillons a démontré une variation géographique et interannuelle du profil d'anticorps IgG produits à la suite de l'infection par les souches nord-américaines de *B. burgdorferi* [Ogden *et al.*, 2017]. Les cliniciens consultés ont reconnu qu'il est important de documenter le continent d'exposition et qu'il devrait être inscrit sur la requête de sérologie afin que les bons tests d'immunobuvardage soient utilisés. Toutefois, ils ont mentionné qu'il n'est pas toujours facile d'apprécier cette information puisque les patients ne la divulguent pas nécessairement d'emblée.

Les membres du comité consultatif reconnaissent que le temps écoulé depuis l'apparition des symptômes est une information importante relativement à la pertinence de faire les tests sérologiques et au choix des tests d'immunobuvardage. Toutefois, ils sont d'avis que l'algorithme d'utilisation des tests sérologiques des CDC mentionné précédemment pour l'interprétation des tests sérologiques est trop restrictif puisque le temps de mise en place de la réponse immunitaire est variable d'un individu à l'autre. Même s'ils étaient d'avis que le moment de l'apparition des premières manifestations de la maladie est une information qu'il est important de divulguer sur la requête de sérologie, ils ont souligné qu'elle n'est pas toujours facile à apprécier.

Principaux constats

Le test ELISA et le test d'immunobuvardage de la sérologie à deux volets doivent être utilisés conjointement afin d'assurer la meilleure sensibilité et spécificité possible.

L'interprétation des résultats de la sérologie à deux volets est complexe et doit tenir compte du tableau clinique des patients :

- un résultat positif d'IgG (avec ou sans IgM) chez un patient qui n'a pas de manifestations évocatrices de la maladie de Lyme n'indique pas la maladie puisque les tests ne font pas la distinction entre une infection active et une infection passée;
- un résultat positif d'IgG (avec ou sans IgM) chez un patient qui présente un tableau clinique compatible avec la maladie de Lyme est un élément en faveur du diagnostic qui doit servir à compléter le tableau clinique;
- un résultat d'IgM seul (sans IgG) a de forts risques d'être un faux positif;
- un résultat négatif chez un patient qui présente des manifestations évocatrices de la maladie de Lyme n'exclut pas la maladie sans évaluation de l'ensemble du tableau clinique puisque la réponse immunitaire prend du temps à se mettre en place et que les diverses géoespèces du complexe *B. burgdorferi s.l.* ainsi que leurs différentes souches ne suscitent pas toutes une réponse immunitaire contre les mêmes antigènes.

L'interprétation des résultats de sérologie à deux volets est différente dans le contexte d'une antibiothérapie. Alors qu'un résultat négatif ne devrait pas servir à exclure le diagnostic puisque l'antibiothérapie pourrait atténuer la mise en place du système immunitaire, un résultat positif ne veut pas dire que la maladie est active puisque les anticorps peuvent perdurer dans le sang pendant une période plus ou moins longue. D'ailleurs, les tests sérologiques ne devraient pas servir à mesurer l'efficacité de l'antibiothérapie.

Le moment de l'apparition des premières manifestations de la maladie de Lyme devrait être inscrit sur la requête de sérologie puisqu'il a un impact sur la pertinence clinique de faire les tests et sur le choix des tests d'immunobuvardage effectués (IgG et IgM ou IgG seulement).

Le ou les continents d'exposition possible aux tiques devraient être inscrits sur la requête de sérologie puisqu'il a un impact sur le choix des tests d'immunobuvardage utilisés (la valeur diagnostique des tests nord-américains dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Europe est faible).

7. CONDUITE THÉRAPEUTIQUE

Aspects cliniques - conduite thérapeutique

Pour favoriser un usage optimal des médicaments :

- Dans quelles circonstances un antibiotique pourrait-il être prescrit sans qu'il y ait de résultat de laboratoire?
- Est-ce qu'il y a des antibiotiques plus efficaces que d'autres dans le traitement des différentes manifestations cliniques de la maladie de Lyme?
- Quels sont les effets indésirables associés aux antibiotiques étudiés en prévention ou traitement de la maladie de Lyme liée à *Borrelia burgdorferi sensu stricto* chez les adultes ou les enfants par rapport au placebo, à l'absence de traitement ou à un autre antibiotique?
- Quels sont les effets indésirables associés à l'usage de la doxycycline orale (quelle que soit l'indication) chez l'enfant exposé in utero, lors de l'allaitement ou avant l'âge de 8 ans par rapport au placebo, à l'absence de traitement ou à un autre antibiotique?
- Pour des patients chez qui l'usage de la doxycycline est contre-indiqué et qui ont un antécédent d'allergie aux pénicillines, quels seraient les antibiotiques à privilégier pour traiter la maladie de Lyme de façon sécuritaire en fonction de la sévérité de la réaction allergique antérieure et du risque de réaction croisée?
- Quelles devraient être les modalités d'usage des antibiotiques prescrits par un professionnels de la santé pour traiter les différents stades de la maladie de Lyme (p. ex. type, mode d'administration, posologies, durée, contre-indications, précautions) chez les patients pour qui le diagnostic de maladie de Lyme a été établi?
- Quels sont les impacts en termes d'expérience de soins et de coûts de l'usage d'un antibiotique intraveineux prescrit en ambulatoire chez un patient pour qui le diagnostic de la maladie de Lyme a été établi?
- Y-a-t-il des médicaments qui pourraient être prescrits pour soulager des symptômes en concomitance avec un traitement antibiotique?
- Y-a-t-il des classes de médicaments qui seraient à éviter ou à considérer avec prudence lors d'une antibiothérapie chez un patient pour qui le diagnostic de maladie de Lyme a été établi?
- Pour favoriser l'atteinte des objectifs thérapeutiques, quelles devraient être l'information et les consignes à transmettre aux patients qui reçoivent une prescription d'antibiotique pour traiter la maladie de Lyme?

7.1. Indications de l'antibiothérapie

7.1.1. Guides de pratique clinique et lignes directrices

Les documents consultés ne donnent pas de précisions permettant de savoir dans quelles circonstances une antibiothérapie peut commencer, sauf lorsqu'un diagnostic franc a été posé.

7.1.2. Données contextuelles et expérientielles

Selon les échanges avec les membres du comité consultatif, lorsque le médecin ou l'infirmière praticienne spécialisée a procédé à l'évaluation du risque d'exposition aux tiques à pattes noires, s'est assuré de la présentation clinique de la maladie chez son patient et que les autres diagnostics différentiels potentiels ont été exclus, l'antibiothérapie peut être prescrite lorsque le patient présente un érythème migrant typique isolé ou un tableau clinique avec un fort degré de suspicion de maladie de Lyme. Dans certains cas, il peut être indiqué d'amorcer une antibiothérapie avant la réception des résultats de sérologie. Toutefois, la décision de recourir à cette option devrait être prise conjointement avec un médecin spécialiste ou un collègue expérimenté. Enfin, s'il y a une incertitude, il vaudrait parfois mieux attendre le résultat des analyses de sérologie avant d'amorcer l'antibiothérapie, selon les médecins spécialistes consultés.

Plus précisément à propos de la rougeur, si elle est de moins de 5 cm et si on doute qu'elle puisse être attribuable à la maladie de Lyme, l'option de l'observation devrait être envisagée. Dans une telle situation, le contour de la rougeur doit être délimité et le diamètre mesuré, par le patient ou un professionnel de la santé, pour objectiver une éventuelle expansion. Une photo avec une mesure pourrait être prise et conservée par le patient. Par contre, lorsque la lésion est déjà de 5 cm ou plus au moment de la consultation, l'expansion n'est pas nécessairement à rechercher puisqu'elle a tendance à se stabiliser selon les données provenant des enquêtes MADDO en Montérégie.

Pour les cliniciens de première ligne, la rougeur peut être confondue à tort avec d'autres diagnostics qu'un érythème migrant, dont une réaction allergique à une pique ou une cellulite infectieuse. Les membres cliniciens consultés sont d'avis qu'en cas d'hésitation entre une cellulite infectieuse et une rougeur qui pourrait être la manifestation d'un érythème migrant typique ou atypique isolé un traitement ciblant la cellulite mais auquel les *Borrelia* sont également sensibles (p. ex. céfuroxime axétil) devrait être proposé.

Il a également été souligné l'importance de vérifier l'absence d'autres symptômes et signes évocateurs des stades disséminés de la maladie de Lyme pour ajuster en conséquence le type d'antibiotique, la voie d'administration et la durée du traitement.

Enfin, lorsqu'une analyse sérologique donne un résultat négatif malgré un tableau clinique compatible et que les autres conditions cliniques probables ont été exclues, il serait préférable de consulter un ou des médecins spécialistes pour décider de la meilleure conduite thérapeutique à suivre dans cette situation ou de la meilleure prise en charge du patient.

Principaux constats

- Une bonne évaluation de l'état général du patient est essentielle avant de choisir l'antibiotique et ses modalités d'usage puisque la présence de manifestations du stade disséminé précoce non repérées pourrait entraîner un mauvais choix d'antibiotique ou une durée de traitement inappropriée à la condition du patient.
- En cas d'hésitation entre une cellulite infectieuse et un érythème migrant isolé (typique ou atypique), un traitement ciblant la cellulite mais auquel les *Borrelia* sont également sensibles (p. ex. céfuroxime axétil) devrait être offert.
- Lorsqu'un doute persiste et qu'on se demande si la cause de la rougeur est un érythème migrant – p. ex. symptôme atypique isolé sans autres manifestations évocatrices du stade disséminé – la décision de prescrire un antibiotique, et l'éventuel recours à des analyses sérologiques, devrait être prise après en avoir discuté avec un médecin spécialiste ou un collègue expérimenté.
- Dans les situations où des atteintes neurologiques, cutanées (érythème migrant multiple), cardiaques ou articulaires pourraient être attribuées à la maladie de Lyme selon le tableau clinique et dans l'attente des résultats des analyses de laboratoire, une antibiothérapie pourrait être entreprise après discussion avec un ou des médecins spécialistes ou un collègue expérimenté.
- Il est important d'attendre les résultats des analyses sérologiques concernant les autres manifestations de la maladie de Lyme avant de prescrire un antibiotique, puisque plusieurs diagnostics différentiels partagent les mêmes symptômes et signes.
- La décision de prescrire un antibiotique, malgré un résultat négatif, pourrait être prise au cas par cas par des médecins spécialistes, selon l'évaluation du risque d'exposition aux tiques, le tableau clinique, l'exclusion des autres conditions cliniques probables et le risque associé à la prise d'un antibiotique pendant plusieurs semaines.

7.2. Choix de l'antibiothérapie - paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

Selon l'information tirée des monographies, la doxycycline est un antibiotique qui a la capacité de traverser la barrière hémato-encéphalique et a une bonne distribution tissulaire en raison de ses propriétés lipophiles.

L'amoxicilline se diffuserait quant à elle facilement dans la plupart des tissus et liquides (p. ex. liquide de l'oreille moyenne, liquide synovial) et aurait des concentrations variables dans les tissus : taux les plus élevés dans les reins, et les plus faibles dans le foie, la peau et les intestins. Elle atteindrait aussi le système nerveux central mais à un degré minime : très faible concentration dans le liquide céphalo-rachidien.

Le céfuroxime axétil aurait une distribution abondante dans les tissus et les liquides de l'organisme. Cet antibiotique peut traverser le placenta, se retrouver dans le lait maternel et atteindre les méninges non inflammées. Par ailleurs, la ceftriaxone se distribuerait abondamment dans les tissus et liquides de l'organisme, y compris le liquide céphalo-rachidien, mais surtout, dans ce cas, lorsque les méninges sont inflammées.

L'azithromycine est absorbée et distribuée rapidement à tout l'organisme après son administration orale. Il y aurait un passage rapide du médicament du sang aux tissus, mais il n'y a pas de données scientifiques sur la présence de cet antibiotique dans les tissus nerveux alors que la clarithromycine se diffuserait facilement dans la plupart des tissus. L'érythromycine, pour sa part, se diffuserait facilement dans la plupart des fluides corporels : faibles concentrations normalement atteintes dans le liquide céphalorachidien, mais augmentation du passage du médicament via la barrière hémato-encéphalique en cas de méningite. Pour compléter l'information tirée des monographies, une revue de la littérature scientifique sur la sensibilité des génoespèces de *BB sensu lato* aux différents antibiotiques recommandés par l'IDSA a été réalisée. Les résultats tendent à démontrer que les génoespèces y sont toutes sensibles *in vitro* peu importe leur origine, qu'elles soient isolées à partir de tiques ou d'échantillons cliniques.

Principaux constats

Les antibiotiques qui semblent avoir la meilleure distribution tissulaire et qui peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique sont la doxycycline, le céfuroxime axétil et la ceftriaxone.

7.3. Choix de l'antibiothérapie - efficacité et innocuité

7.3.1. Antibiotiques étudiés dans le contexte d'un érythème migrant (isolé ou multiple) attribuable à la maladie de Lyme avec ou sans symptômes systémiques généraux

Les vingt études incluses dans la revue systématique du NICE et les deux repérées par l'INESSS depuis la fin de la période de recherche du NICE ont été analysées. Les caractéristiques et les résultats de chacune des études sont présentés à l'annexe K du document d'annexes complémentaires à ce rapport.

Les études sélectionnées sont en règle générale de petite taille, hétérogènes – variations portant sur les traitements, leur durée, la définition de leur issues, la durée du suivi, etc. – et plusieurs d'entre elles ont été réalisées en Europe, d'où un enjeu relatif à la généralisabilité de leurs résultats à un contexte nord-américain. De plus, elles ont souvent inclus des patients aux stades localisé et disséminé précoce de la maladie : deux études ont en grande majorité voire en intégralité concerné des personnes avec des érythèmes migrants multiples et symptômes systémiques [Stupica *et al.*, 2018; Dattwyler *et al.*, 1997]. Quant à leur qualité méthodologique, elle a quasiment toujours été faible ou très faible selon l'appréciation des auteurs du NICE.

Les études primaires retenues et présentées dans la section consacrée à l'érythème migrant isolé ont quasiment toutes inclus des participants au stade localisé et disséminé précoce de la maladie, sans distinguer les résultats selon le stade.

Les énoncés de preuve scientifique ainsi que les niveaux de preuve pour chacune des issues considérées selon la comparaison des antibiotiques (type, durée, population) sont présentés à l'annexe S du document d'annexes complémentaires à ce rapport.

7.3.1.1. Doxycycline

Dans les études primaires analysées, l'efficacité de la doxycycline a été comparée à celle du céfuroxime axétil (3 ECRA; [Cerar *et al.*, 2010; Luger *et al.*, 1995; Nadelman *et al.*, 1992]), à l'amoxicilline + probénécide (2 ECRA; [Massarotti *et al.*, 1992; Dattwyler *et al.*, 1990]), à l'azithromycine (2 ECRA; [Barsic *et al.*, 2000; Massarotti *et al.*, 1992]) et à la phénoxyméthylpénicilline (1 ECRA; [Strle *et al.*, 1992]). Selon les études, il y avait des différences concernant le dosage, la durée de traitement et les issues investiguées (définition et moment de survenue). De plus, 2 études (1 ECRA et 1 étude de non-infériorité) ont comparé des durées de traitement différentes avec la doxycycline (10 jours versus 15 jours et 10 jours versus 20 jours) [Stupica *et al.*, 2012; Wormser *et al.*, 2003].

Ainsi, la guérison pouvait correspondre à la résolution de l'érythème migrant et des symptômes concomitants sans apparition de manifestations cliniques au cours du suivi, variable d'une étude à l'autre, ou à la résolution de ces symptômes avec un retour à l'état de santé qui a précédé la maladie de Lyme (*pre-lyme disease health disease*). La réduction des symptômes pouvait être définie comme la résolution complète de l'érythème migrant, mais avec une résolution incomplète ou l'apparition d'autres symptômes au cours du suivi. La rechute pouvait correspondre à l'absence d'amélioration de l'érythème migrant et des autres symptômes ou encore à leur récurrence au cours du suivi, selon de l'étude. De plus, la survenue des différentes issues pouvait être mesurée à divers moments : à la fin du traitement antibiotique (p. ex. 14 jours) ou à différentes périodes au cours du suivi (p. ex. 1, 2, 6 ou 12 mois).

Les posologies variaient aussi selon les études. La doxycycline, toujours à une dose de 100 mg, était généralement donnée 2 fois par jour (sauf 3 fois par jour pour une étude) pendant 10, 14, 15 ou 20 jours selon l'étude.

Même si les publications présentent des différences relativement à leur protocole, aucune n'a trouvé de différence statistiquement significative concernant la guérison, la réduction des symptômes ou la rechute de l'érythème migrant, et des symptômes associés, entre l'usage de la doxycycline et celui des antibiotiques auxquels elle a été comparée – céfuroxime axétil, amoxicilline + probénécide, azithromycine, phénoxyméthylpénicilline. Les deux études qui ont comparé la durée des traitements à la doxycycline en sont arrivées à la même conclusion : ainsi, la guérison de l'érythème migrant et des symptômes associés après un traitement de 10 jours ne serait statistiquement pas différente de celle observée après un traitement pendant 15 ou 20 jours. Et il en serait de même pour les trois issues lorsqu'une durée de 10 jours est comparée à une durée de 20 jours.

Même si les études examinées avaient comme critère d'inclusion de recruter de jeunes participants (âge ≥ 12 ans), ces derniers étaient en général minoritaires dans les populations à l'étude. Aucune analyse ou étude n'a été faite exclusivement chez ces jeunes participants, puis aucune des études primaires sélectionnées n'a inclus de femmes enceintes ou allaitantes dans la population à l'étude portant sur la maladie de Lyme.

Mis à part les résultats concernant la comparaison de la doxycycline et du céfuroxime axétil (guérison, réduction des symptômes et rechute) qui présentent un niveau de preuve scientifique modéré, les autres conclusions ont un niveau de preuve scientifique faible quant à l'absence de différence statistiquement significative entre les antibiotiques ou les durées étudiées.

Aucune étude analysée n'a inclus de femmes enceintes ou d'enfants de moins de 12 ans. Les niveaux de preuve scientifique pour ces populations sont donc insuffisants.

7.3.1.2. Amoxicilline

Parmi les études primaires analysées, l'amoxicilline (+ probénécide) a été comparée à la doxycycline dans 2 ECRA [Massarotti *et al.*, 1992; Dattwyler *et al.*, 1990] qui ont eu recours aux mêmes dosages pour les deux antibiotiques, mais à des durées de traitement différentes (10 et 21 jours). Les limites inhérentes à ces études sont similaires à celles décrites précédemment dans la section sur la doxycycline. La compilation de leurs résultats (méta-analyse) n'a montré aucune différence statistiquement significative pour ce qui est de la guérison et de la rechute (*symptom relapse*) de l'érythème migrant et des symptômes concomitants. Un ECRA [Luft *et al.*, 1996] a montré une meilleure efficacité de l'amoxicilline (500 mg BID x 20 jours) comparativement à l'azithromycine (500 mg DIE x 7 jours) en ce qui a trait à la guérison (RR = 1,16; IC95 % [1,02; 1,32]) et à la rechute (RR = 0,24; IC95 % [0,08; 0,70]). Toutefois, la réduction des symptômes serait similaire entre les deux groupes (RR = 0,57; IC95 % [0,31; 1,05]). Par contre, lorsque la combinaison amoxicilline + probénécide (500 mg TID + 500 mg TID x 10 jours) a été comparée à l'azithromycine (500 mg DIE au 1^{er} jour puis 250 mg DIE pendant 4 jours), les auteurs n'ont pas trouvé de différence statistiquement significative entre les deux traitements quant à la survenue de la guérison et de la rechute [Massarotti *et al.*, 1992].

Parmi les études analysées, deux portant sur des enfants ont comparé l'amoxicilline au céfuroxime (dosages faible et élevé) [Eppes et Childs, 2002] et à l'azithromycine [Arnež *et al.*, 2002]. Ainsi, l'amoxicilline (50 mg/kg/j x 20 jours) serait aussi efficace que le céfuroxime administré à 20 mg ou 30 mg/kg/j pendant 20 jours pour permettre la guérison de l'érythème migrant et de symptômes concomitants. Toutefois, ces résultats reposent sur une petite étude dont la qualité méthodologique est faible. Il n'y aurait pas non plus de différences statistiquement significatives entre l'usage de l'amoxicilline (50 mg/kg/j x 14 jours) et celui de l'azithromycine (20 mg/kg au 1^{er} jour puis 10 mg/kg les 4 jours suivants) pour la guérison de l'érythème migrant et des symptômes concomitants, celle-ci étant définie selon la durée de ces manifestations cliniques après l'instauration de l'antibiothérapie.

Chez les adultes, mis à part le résultat concernant la survenue de la rechute des symptômes lorsque l'amoxicilline était comparée à l'azithromycine (niveau de preuve scientifique modéré indiquant que l'amoxicilline est 1,16 fois plus efficace que l'azithromycine), tous les autres résultats présentés ici ont un niveau de preuve scientifique faible en ce qui concerne l'absence de différence statistiquement significative entre les antibiotiques ou la durée étudiés. Chez les enfants, tous les résultats présentés

ici ont un niveau de preuve scientifique faible en ce qui concerne l'absence de différence statistiquement significative entre les antibiotiques étudiés.

Aucune étude analysée n'a inclus de femmes enceintes. Le niveau de preuve scientifique pour cette population est donc insuffisant.

7.3.1.3. Céfuroxime axétil

Dans les études primaires analysées, cet antibiotique n'a été comparé qu'à la doxycycline. Les 3 ECRA concernés n'ont pas trouvé de différence statistiquement significative entre l'usage de la doxycycline (100 mg BID - TID x 15-20 jours) et celui du céfuroxime axétil (500 mg BID x 15-20 jours) concernant la survenue de la guérison, la réduction des symptômes ou la rechute dans les cas d'érythème migrant et des symptômes associés [Cerar *et al.*, 2010; Luger *et al.*, 1995; Nadelman *et al.*, 1992]. Les limites inhérentes à ces études sont similaires à celles décrites précédemment dans la section sur la doxycycline.

Cet antibiotique a été comparé dans deux études faites chez les enfants traités à l'amoxicilline [Eppes et Childs, 2002] et à la phénoxyméthylpénicilline [Arnež *et al.*, 1999]. Il n'y aurait pas de différence statistiquement significative entre l'usage du céfuroxime axétil et celui de l'amoxicilline (voir section sur cet antibiotique) comparativement à celui du céfuroxime axétil (30 mg/kg/j x 14 jours) et de la phénoxyméthylpénicilline (100 000 IU/kg/ j x 14 jours) ou encore entre les deux dosages (faible et élevé) de cet antibiotique concernant la survenue de la guérison de l'érythème migrant et des symptômes concomitants – celle-ci étant définie selon la durée de ces manifestations cliniques après l'instauration de l'antibiothérapie.

Chez les adultes, mis à part les résultats portant sur la comparaison de la doxycycline au céfuroxime axétil concernant la guérison, la réduction des symptômes et la rechute – niveau de preuve scientifique modéré pour ce qui est de l'absence de différence statistiquement significative entre les deux antibiotiques –, les autres conclusions ont un niveau de preuve scientifique faible pour les antibiotiques ou les posologies étudiées.

Chez les enfants, tous les résultats présentés ici ont un niveau de preuve scientifique faible en ce qui concerne l'absence de différence statistiquement significative entre les antibiotiques étudiés.

Aucune étude analysée n'a inclus de femmes enceintes. Le niveau de preuve scientifique pour cette population est donc insuffisant.

7.3.1.4. Macrolides (azithromycine et érythromycine)

Parmi les études primaires analysées, huit ont porté sur les macrolides. Ainsi, l'azithromycine a été comparée à la doxycycline [Barsic *et al.*, 2000; Massarotti *et al.*, 1992], à l'amoxicilline seule [Luft *et al.*, 1996] ou combinée au probénécide [Massarotti *et al.*, 1992] et à la phénoxyméthylpénicilline [Weber *et al.*, 1993]. Une étude a comparé l'érythromycine à la phénoxyméthylpénicilline et aux tétracyclines [Steere *et al.*, 1983]. Les limites inhérentes à ces études sont similaires à celles décrites précédemment. Mis

à part une étude qui a conclu à une meilleure efficacité de l'amoxicilline seule comparativement à l'azithromycine, aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée entre l'usage des macrolides considérés et celui des autres antibiotiques auxquels ils ont été comparés.

Parmi les études analysées et portant uniquement sur l'enfant, l'azithromycine a été comparée à l'amoxicilline [Arnež et Ružić-Sabljić, 2015] et à la phénoxyméthylpénicilline [Arnež *et al.*, 2002]. Ces deux études n'ont trouvé aucune différence statistiquement significative entre l'usage de l'azithromycine et de l'amoxicilline (voir section sur cet antibiotique) comparativement à celui de l'azithromycine (20 mg/kg au 1^{er} jour puis 10 mg/kg les 4 jours suivants) et de la phénoxyméthylpénicilline (100 000 IU/kg/ j x 14 jours) quant à la survenue de la guérison de l'érythème migrant et des symptômes concomitants – celle-ci étant définie selon la durée de ces manifestations cliniques après l'instauration de l'antibiothérapie.

Chez les adultes, mis à part le résultat précité concernant la survenue de la rechute des symptômes lorsque l'amoxicilline était comparée à l'azithromycine (niveau de preuve scientifique modéré indiquant que l'amoxicilline est 1,16 fois plus efficace que l'azithromycine) [Luft *et al.* 1996], tous les autres résultats présentés ici ont un niveau de preuve scientifique faible en ce qui concerne l'absence de différence statistiquement significative entre les antibiotiques étudiés.

Chez les enfants, tous les résultats présentés ici ont un niveau de preuve scientifique faible en ce qui concerne l'absence de différence statistiquement significative entre les antibiotiques étudiés.

Aucune étude analysée n'a inclus de femmes enceintes. Le niveau de preuve scientifique pour cette population est donc insuffisant.

7.3.1.5. Autres antibiotiques étudiés

La phénoxyméthylpénicilline, les tétracyclines autres que la doxycycline, dont la minocycline, ont aussi fait l'objet de comparaisons dans certaines des études retenues. Ainsi la phénoxyméthylpénicilline a été comparée à la doxycycline [Strle *et al.*, 1992], aux tétracyclines [Steere *et al.*, 1983], à la minocycline [Breier *et al.*, 1996] et à la ceftriaxone [Weber *et al.*, 1990]. Cependant, une fois encore, aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée quant à la survenue de la guérison, de la réduction des symptômes ou de la rechute entre les groupes comparés. Tous les autres résultats présentés ici ont un niveau de preuve scientifique faible en ce qui concerne l'absence de différence statistiquement significative entre les antibiotiques étudiés.

Aucune étude analysée n'a inclus d'enfant ni de femmes enceintes. Le niveau de preuve scientifique pour ces deux populations est donc insuffisant.

7.3.2. Érythème migrant multiple attribuable à la maladie de Lyme

Deux ECRA analysés ont porté en très grande partie voire intégralement sur des participants avec des érythèmes migrants multiples associés à des symptômes

systémiques généraux. Le premier a comparé le ceftriaxone IV avec la doxycycline PO administrés pendant 21 jours à des patients au stade disséminé précoce mais sans méningite, avec un érythème migrant multiple. Cette étude a conclu que ces deux traitements étaient aussi efficaces l'un que l'autre pour permettre la guérison : résolution de l'érythème migrant et des symptômes concomitants et prévention de manifestations tardives de la maladie [Dattwyler *et al.*, 1997]. Le second [Stupica *et al.*, 2018] a inclus des patients qui présentaient tous des érythèmes migrants multiples et qui avaient été exposés soit à la doxycycline PO ou au ceftriaxone IV pendant 14 jours. Les auteurs ont conclu que la doxycycline PO administrée pendant 14 jours était non inférieure au ceftriaxone IV chez des patients au stade disséminé précoce caractérisé par la présence d'érythèmes migrants multiples. Ces deux études ont été jugées de qualité méthodologique faible. Les niveaux de preuve scientifique en ce qui concerne l'absence de différence statistiquement significative entre les antibiotiques étudiés chez les adultes pour chacune des questions considérées dans ces études est faible (annexe T du document d'annexes complémentaires de ce rapport).

Aucune étude analysée n'a inclus de femmes enceintes ni d'enfants. Les niveaux de preuve scientifique pour ces populations sont donc insuffisants.

7.3.3. Innocuité

Parmi les études sélectionnées et décrites dans la section sur l'efficacité des traitements de l'EM, leur innocuité a aussi été abordée. Ainsi, la quasi-totalité d'entre elles n'ont pas montré de différence entre les antibiotiques évalués pour traiter cette condition.

Toutefois, même si les résultats étaient toujours statistiquement non significatifs, la doxycycline engendrait davantage d'effets indésirables par rapport aux antibiotiques auxquels elle était comparée – phénoxyméthylpénicilline, azithromycine, céfuroxime axétil. Et il n'y aurait pas de différences statistiquement significatives quant à la survenue d'effets indésirables entre un traitement à la doxycycline donné pendant 10 jours versus pendant 20 jours. La photosensibilité et les troubles digestifs associés à la prise de doxycycline sont les effets indésirables les plus souvent rapportés dans les GPC. Ainsi, il est recommandé de ne pas prendre ce médicament avec des produits laitiers et de limiter son exposition au soleil ou d'avoir recours à une crème solaire pendant la durée du traitement.

Comparativement à la phénoxyméthylpénicilline, la minocycline [Breier *et al.*, 1996] et l'azithromycine [Weber *et al.*, 1993; Strle *et al.*, 1992] augmenteraient le risque de survenue d'effets indésirables (RR = 3,50; IC95 % [1,37; 8,96] et RR = 2,41; IC95 % [1,02; 5,69], respectivement) (niveau de preuve scientifique faible) (annexe S du document d'annexes complémentaires de ce rapport).

Chez l'enfant, le céfuroxime axétil a été associé à une augmentation du risque d'effets indésirables comparativement à la phénoxyméthylpénicilline [Arnež *et al.*, 1999]; il augmenterait le risque de diarrhée si donné à dose élevée (30 mg/kg/jour) par rapport à une dose plus faible (20 mg/kg/jour) (niveau de preuve scientifique faible) [Eppes et Childs, 2002] (annexe S du document d'annexes complémentaires de ce rapport).

Les deux études qui ont inclus exclusivement ou quasi exclusivement des participants avec un érythème migrant multiple n'ont pas montré de différences statistiquement significatives quant à la survenue d'effets indésirables après l'administration de la doxycycline (100 mg BID x 14-21 jours) comparativement à la ceftriaxone (2 g DIE x 14 jours) (RR = 1,33; IC95 % [0,95; 1,86]) [Stupica *et al.*, 2018; Dattwyler *et al.*, 1997] (niveau de preuve scientifique faible) (annexe T du document d'annexes complémentaires de ce rapport).

Pour les données sur l'innocuité de la doxycycline (sans lien avec la maladie de Lyme) chez l'enfant exposé *in utero*, lors de l'allaitement ou avant l'âge de 8 ans, se référer au rapport en soutien aux outils de transfert de connaissances sur la PPE [INESSS, 2019b].

7.4. Antibiotiques étudiés dans le contexte de la cardite de Lyme

Aucune revue systématique ou étude primaire portant sur le traitement de la cardite de Lyme n'a été répertoriée. Les niveaux de preuve scientifique de l'efficacité comparative des antibiotiques pour cette situation clinique sont donc insuffisants, toutes populations confondues.

7.5. Antibiotiques étudiés dans le contexte de la neuroborréliose

Les études incluses dans la revue systématique du NICE ont en grande majorité été faites en Europe, elles sont de faible qualité méthodologique (biais, petit échantillon, etc.) et sont hétérogènes – patients avec atteintes périphériques ou centrales, différentes durées de suivi, etc. Les différentes atteintes neurologiques selon les études étaient les suivantes :

- Participants avec une paralysie faciale (cohortes, États-Unis) [Jowett *et al.*, 2017].
- Participants avec soit : 1) des signes cliniques de radiculite de neuroborréliose aiguë (syndrome de Bannwarth) avec douleur radiculaire grave et pléocytose lymphocytaire dans le LCR, titres d'anticorps élevés contre *B. burgdorferi* ou antécédents de piqûre d'arthropodes ou d'érythème migrant; (2) méningite (neuroborréliose) avec antécédents de piqûre de tique ou d'érythème migrant et titres élevés contre *B. burgdorferi* (ECRA – Allemagne) [Pfister *et al.*, 1989].
- Participants avec neuroborréliose de Lyme, dont une majorité présentaient un syndrome de Bannwarth typique avec douleur radiculaire intense et pléocytose lymphocytaire dans le LCR (ECRA – Allemagne) [Pfister *et al.*, 1991].
- Participants présentant un titre élevé d'anticorps spécifiques à *B. burgdorferi* dans le sérum et ayant au moins trois éléments parmi les suivants : douleurs radiculaires, symptômes de la méningite, névrite crânienne, radiculite sensorielle ou motrice, arthrite ou cardite, piqûre de tique ou érythème migrant, titres spécifiques d'anticorps (sérum ou LCR), pléocytose lymphocytaire, taux élevé de protéines (> 50 mg / dl), taux élevé d'IgM / IgG / IgA (ECRA – Allemagne) [Kohlhepp *et al.*, 1989].

- Participants avec des signes et symptômes cliniques compatibles avec la neuroborréliose et la pléocytose ainsi que des symptômes systémiques (ECRA-Suède) [Karlsson *et al.*, 1994].
- Participants avec des symptômes neurologiques suggérant la neuroborréliose : deux articles publiés par Ljøstad *et al.*, le premier en 2008 et le deuxième en 2010; l'article de 2010 présentait les résultats du suivi de la population à l'étude de l'article de 2008 (ECRA – Norvège) [Ljøstad et Mygland, 2010; Ljøstad *et al.*, 2008].

Parmi les études primaires analysées concernant le traitement de la neuroborréliose, la doxycycline (200 mg DIE) a été comparée à la pénicilline G (20 méga unités / jour IV) (10 jours de traitement pour les 2 antibiotiques; 2 ECRA [Karlsson *et al.*, 1994; Kohlhepp *et al.*, 1989] et à la ceftriaxone (2 g IV) (14 jours de traitement pour les 2 antibiotiques); 1 ECRA [Ljøstad et Mygland, 2010; Ljøstad *et al.*, 2008]. Les deux autres ECRA ont comparé un traitement de dix jours de céfotaxime (2 g TID) à un traitement de même durée de pénicilline G (4 x 5 millions U/j) [Pfister *et al.*, 1989] ou de ceftriaxone (2 g IV) [Pfister *et al.*, 1991].

Toutes ces études ont conclu qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les traitements considérés quant à la survenue de la guérison des atteintes neurologiques ou à la réduction des symptômes. Cependant, ces études sont de faible qualité méthodologique (petite taille, biais, etc.). La définition des enjeux et le moment où ils sont mesurés diffèrent d'une étude à l'autre. Par exemple, la guérison peut correspondre à l'absence de symptômes résiduels à différentes étapes du suivi ou à la résolution des symptômes à la fin du suivi. Une dernière étude (cohorte [Jowett *et al.*, 2017]) s'est intéressée à l'efficacité d'un traitement par antibiotique avec ou sans corticostéroïdes dans les cas de paralysie faciale et elle a conclu que la réduction des symptômes était plus grande après l'usage d'antibiotiques qu'après l'usage de la combinaison antibiotique + corticostéroïdes. Toutefois, cette étude présente une faible qualité méthodologique (petite taille, biais, etc.) et les antibiotiques administrés n'ont pas été détaillés.

Toutes les issues considérées pour le traitement de la neuroborréliose chez les adultes à partir des études retenues ici ont un niveau de preuve scientifique faible en ce qui concerne l'absence de différence statistiquement significative entre les antibiotiques étudiés (annexe U du document d'annexes complémentaires de ce rapport).

Aucune étude analysée n'a inclus de femmes enceintes ni d'enfants. Le niveau de preuve scientifique pour ces populations est donc insuffisant.

7.5.1. Innocuité

Les études sur les traitements de la neuroborréliose ont conclu qu'il n'y avait pas de différence significative quant à la survenue d'effets indésirables avec l'usage de la doxycycline (200 mg DIE PO x 14 jours) et celui de la benzylpénicilline (3 g IV toutes les 6 h x 14 jours; RR [IC95 %] = 0,99 [0,24;4,05]) ou de la ceftriaxone (2 g IV DIE x 14 jours; RR [IC95 %] = 0,79 [0,51 to 1,23]) et entre le céfotaxime (3 x 2 g DIE x 10 jours) et la ceftriaxone (2 g DIE x 10 jours) (RR [IC95 %] = 2,63 [0,31; 22,46]) –

niveau de preuve scientifique faible en ce qui concerne l'absence de différence statistiquement significative entre les antibiotiques étudiés (annexe U du document d'annexes complémentaires de ce rapport).

7.6. Antibiotiques étudiés dans le contexte d'une atteinte oculaire de Lyme non neurologique

Aucune revue systématique ou étude primaire portant sur le traitement des atteintes oculaires de Lyme n'a été répertoriée. Les niveaux de preuve scientifique de l'efficacité comparative des antibiotiques dans cette situation clinique sont donc insuffisants, toutes populations confondues.

7.7. Antibiotiques étudiés dans le contexte de l'arthrite de Lyme

7.7.1. Efficacité dans la phase active

Parmi les quatre études primaires retenues (toutes faites aux États-Unis), deux n'ont inclus que des adultes [Caperton *et al.*, 2010; Dattwyler *et al.*, 1988], une a inclus des patients à partir de 8 ans [Steere *et al.*, 1985] et la dernière a inclus des participants à partir de 13 ans [Steere *et al.*, 1994].

Selon une de ces études, il n'y a pas de différence statistiquement significative quant à la survenue de la guérison de l'arthrite de Lyme (RR = 1,01; IC95 % [0,81; 1,26]), de complications ultérieures ou à l'apparition d'autres manifestations tardives (RR = 0,36; IC95 % [0,08; 1,59]) entre un traitement de 30 jours avec de la doxycycline PO (100 mg BID) et celui avec l'amoxicilline + probénécide PO (500 mg QID chacun) [Steere *et al.*, 1994]. Deux études ont conclu que la ceftriaxone IV (2 g/j x 14 jours) était plus efficace que le placebo pour réduire les symptômes de l'arthrite de Lyme (RR = 4,87; IC95 % [1,26; 18,86]) ou que la pénicilline G IV (24 millions unités / jour x 10 jours) pour diminuer l'échec du traitement [Caperton *et al.*, 2010; Dattwyler *et al.*, 1988]. La dernière étude a montré que la pénicilline G IV (2,4 millions U par semaine pendant 3 semaines) offrait une meilleure résolution des symptômes de l'arthrite de Lyme que le placebo (RR = 10,63; IC95 % [2,12; 53,21]) [Steere *et al.*, 1985]. Cependant, tous ces résultats sont basés sur des études ayant une faible qualité méthodologique (petit échantillon, biais, etc.).

Toutes les études retenues considérées ici pour le traitement de l'arthrite chez les adultes ont un niveau de preuve scientifique faible en ce qui concerne l'absence de différence statistiquement significative entre les antibiotiques étudiés (annexe V du document d'annexes complémentaires de ce rapport).

Chez les enfants, tous les résultats présentés ici ont un niveau de preuve scientifique faible en ce qui concerne l'absence de différence statistiquement significative entre les antibiotiques étudiés (annexe V du document d'annexes complémentaires de ce rapport).

Aucune étude analysée n'a inclus de femmes enceintes. Le niveau de preuve scientifique pour cette population est donc insuffisant.

7.7.2. Innocuité

Les quatre études qui ont évalué l'efficacité des traitements chez des patients atteints de l'arthrite de Lyme se sont aussi intéressées à leur innocuité. Elles ont ainsi conclu que la doxycycline PO était associée à un risque plus faible de survenue d'effets indésirables comparativement à l'amoxicilline + probénécide PO RC = 0,09 [0,02, 0,47]) [Steere *et al.*, 1994]. La ceftriaxone IV présenterait davantage d'effets indésirables par rapport au placebo, mais il n'y aurait pas de différence significative lorsque comparée à la pénicilline G IV [Dattwyler *et al.*, 1988] – niveau de preuve scientifique faible en ce qui concerne l'absence de différence statistiquement significative entre les antibiotiques étudiés. Les énoncés de preuve scientifique ainsi que les niveaux de preuve pour chacune des issues considérées selon les comparaisons d'antibiotiques sont présentées à l'annexe V du document d'annexes complémentaires à ce rapport.

7.8. Antibiotiques étudiés dans le contexte des symptômes persistants post-traitement

7.8.1. Efficacité

Les études primaires retenues ont comparé différentes combinaisons de traitement – deux antibiotiques donnés l'un après l'autre pendant des durées différentes et comparés soit à une autre combinaison d'antibiotiques soit à un placebo – ou alors un seul antibiotique à un placebo.

Selon une première étude [Cameron, 2008], l'amoxicilline (3 g DIE x 3 mois) permettrait d'améliorer la qualité de vie liée à la santé mentale, mais non celle liée à la santé physique, comparativement à un placebo.

Dans une deuxième étude où les participants devaient présenter une fatigue sévère pour être inclus dans l'étude la démarche [Krupp *et al.*, 2003], la ceftriaxone (2 g DIE x 28 jours) a induit une réduction du symptôme de fatigue (à 6 mois) comparativement au placebo – niveau de preuve scientifique élevé selon lequel l'antibiotique apporte des avantages supérieurs par rapport au placebo – mais il n'y avait pas d'amélioration de la cognition. Les auteurs ont conclu que leur étude ne supportait pas un traitement antibiotique additionnel de ceftriaxone IV chez les patients avec symptômes persistants (annexe W du document d'annexes complémentaires de ce rapport).

Une autre étude [Fallon *et al.*, 2008] a aussi comparé la ceftriaxone au placebo pendant 10 semaines. Bien qu'une amélioration des performances cognitives ait été notée à 12 semaines de suivi dans le groupe qui avait reçu la ceftriaxone, celle-ci a été de courte durée puisqu'elle a été suivie d'une rechute à 24 semaines.

Enfin, les autres études n'ont pas montré de différences significatives entre les antibiotiques administrés ou avec un placebo à la suite d'un traitement de longue durée concernant les autres issues considérées – qualité de vie liée à santé mentale et physique, cognition, tests neuropsychologiques.

Ainsi, la ceftriaxone (2 g DIE x 28-30 jours) suivie de la doxycycline (200 mg DIE x 60 jours) vs le placebo n'offrait pas de différence significative par rapport à l'amélioration de la qualité de vie et aux scores des tests neuropsychologiques portant sur l'apprentissage et la mémoire, sur l'attention soutenue et la rapidité du traitement de l'information, sur la fluidité verbale, sur les symptômes dépressifs (à 90 et 180 jours) ou sur la mesure de la cognition (à 6 mois) – niveau de preuve scientifique faible pour les deux issues en ce qui concerne l'absence de différence statistiquement significative entre la doxycycline et le placebo donné à la suite d'un premier traitement à la ceftriaxone pendant 30 jours [Kaplan *et al.*, 2003; Klempner *et al.*, 2001] (annexe W du document d'annexes complémentaires de ce rapport).

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative quant à l'amélioration de la qualité de vie (à 6 mois) suivant l'administration d'un traitement à la ceftriaxone (2 g DIE x 14 jours) suivi de la doxycycline (200 mg DIE x 12 semaines) ou d'un d'un traitement à la ceftriaxone (2 g DIE x 14 jours) suivi du placebo (12 semaines) comparativement à l'administration de la ceftriaxone (2 g DIE x 14 jours) suivie de la clarithromycine (500 mg BID PO x 12 semaines) + hydroxychloroquine 200 mg BID PO x 12 semaines [Berende *et al.*, 2016] – niveau de preuve scientifique faible en ce qui concerne l'absence de différence statistiquement significative entre la doxycycline, une deuxième cure de ceftriaxone ou la clarithromycine comparativement au placebo donné à la suite d'un premier traitement à la ceftriaxone pendant 14 jours chez les adultes (annexe W du document d'annexes complémentaires de ce rapport).

Aucune étude analysée n'a inclus de femmes enceintes ni d'enfants. Le niveau de preuve scientifique pour ces populations est donc insuffisant.

7.8.2. Innocuité

Les études portant sur les symptômes persistants et qui ont aussi évalué l'innocuité des traitements n'ont pas relevé de différence statistiquement significative entre les divers antibiotiques considérés.

Ainsi, il y aurait autant d'effets indésirables entre l'usage de :

- la ceftriaxone (2 g DIE IV x 30 jours) suivie de la doxycycline (200 mg DIE PO x 60 jours) et un placebo (IV+PO x 60 jours) (RR [95 % IC] = 1,48 [0,74; 2,93]) [Klempner *et al.*, 2001] (niveau de preuve scientifique faible) (annexe W du document d'annexes complémentaires de ce rapport).
- la ceftriaxone (2 g DIE IV x 10 semaines) et le placebo (IV 0,9 % saline x 10 semaines) (RR [95 % IC] = 3,65 [0,49; 27,26]) [Fallon *et al.*, 2008] (niveau de preuve scientifique faible) (annexe W du document d'annexes complémentaires de ce rapport).
- la ceftriaxone (2 g DIE IV x 2 semaines) suivie de doxycycline (PO 100 mg BID x 12 semaines) et de la ceftriaxone (2 g DIE IV x 2 semaines) suivie de clarithromycine (500 mg BID PO) + hydroxychloroquine (20 mg BID PO) x 12 semaines (effets indésirables : RR [95 % IC] = 1,12 [0,82 : 1,53]); arrêt du traitement

en raison des effets indésirables : RR (95 % IC) = 0,48 (0,13; 1,79) [Berende *et al.*, 2016] (niveau de preuve scientifique faible) (annexe W du document d'annexes complémentaires de ce rapport).

- la ceftriaxone (2 g DIE IV x 2 semaines) suivie de doxycycline (PO 100 mg BID x 12 semaines) et la ceftriaxone (2 g DIE IV x 2 semaines) suivie du placebo (PO x 12 semaines) (effets indésirables : RR [95 % IC] = 1,41 [0,99; 1,99]) (niveau de preuve scientifique modéré); arrêt du traitement en raison des effets indésirables : RR (95 % IC) = 0,85 (0,20; 3,71) (niveau de preuve scientifique faible) [Berende *et al.*, 2016] (annexe W du document d'annexes complémentaires de ce rapport).
- la ceftriaxone (2 g DIE IV x 2 semaines) suivie de clarithromycine (500 mg BID PO) + hydroxychloroquine (200 mg BID PO x 12 semaines) et la ceftriaxone (2 g DIE IV x 2 semaines) suivie du placebo (PO x 12 semaines) (effets indésirables : RR [95 % IC] = 1,26 [0,89; 1,80]; arrêt du traitement en raison des effets indésirables : RR [95 % IC] = 1,79 [0,54; 5,91]) (niveau de preuve scientifique faible) [Berende *et al.*, 2016] (annexe W du document d'annexes complémentaires de ce rapport).
- l'amoxicilline (3 g DIE PO x 3 mois) et le placebo (PO x 3 mois) RR [95 % IC] = 1,09 [0,62; 1,93]) (niveau de preuve scientifique faible) [Cameron, 2008] (annexe W du document d'annexes complémentaires de ce rapport).

Aucune étude analysée n'a inclus de femmes enceintes. Le niveau de preuve scientifique pour cette population est donc insuffisant.

Principaux constats

Les publications scientifiques sélectionnées, quelle que soit la manifestation clinique de la maladie de Lyme étudiée, ont généralement conclu qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative concernant l'efficacité des différents antibiotiques comparés. Le niveau de preuve scientifique accordé est majoritairement faible.

Concernant les atteintes cutanées :

- Les études primaires retenues ont toutes inclus des patients avec érythème migrant isolé ou multiples, avec ou sans symptômes systémiques généraux (voir la section sur l'érythème migrant isolé pour les conclusions), et deux d'entre elles ont été faites quasi exclusivement ou en totalité chez des patients avec érythème migrant multiple.
- Il n'y a pas de différence statistiquement significative relativement à l'efficacité entre une durée de 10, 15 ou 20 jours d'usage de doxycycline pour traiter un érythème migrant isolé (niveau de preuve scientifique faible). Toutefois, aucune publication étudiant des durées plus courtes avec l'amoxicilline et le céfuroxime axétil n'a été repérée.
- La doxycycline PO donnée pendant 14 jours serait non inférieure à la ceftriaxone IV lorsqu'administrée à des patients au stade disséminé précoce caractérisé par la présence d'érythème migrant multiple (niveau de preuve scientifique faible).
- Concernant l'arthrite :
 - Il n'y a pas de différence statistiquement significative quant à la survenue de la guérison de l'arthrite de Lyme, de complications ultérieures ou à l'apparition d'autres manifestations tardives entre un traitement avec la doxycycline PO et celui avec l'amoxicilline + probénécide PO (niveau de preuve faible);
 - La ceftriaxone IV est plus efficace que le placebo ou que la pénicilline G IV pour réduire les symptômes de l'arthrite de Lyme ou diminuer l'échec du traitement (niveau de preuve faible);
 - La pénicilline G IV assure une meilleure résolution des symptômes de l'arthrite de Lyme comparativement au placebo (niveau de preuve faible);

La quasi-totalité des études sélectionnées n'ont pas montré de différences statistiquement significatives quant à l'innocuité des antibiotiques évalués dans le contexte de la maladie de Lyme (niveau de preuve scientifique faible). Toutefois, même si les résultats étaient toujours non significatifs, la doxycycline a engendré davantage d'effets indésirables par rapport aux antibiotiques auxquels elle était comparée dans le contexte de l'érythème migrant (azithromycine, céfuroxime axétil, phénoxy méthylpénicilline), mais ce résultat n'a pas été constaté dans les études sur la neuroborréliose ou l'arthrite de Lyme. La photosensibilité et les troubles digestifs associés à la prise de doxycycline sont les effets indésirables les plus souvent rapportés.

Aucune revue systématique ou étude primaire portant sur le traitement de la cardite de Lyme ou sur les atteintes oculaires de Lyme non neurologiques n'a été répertoriée.

Dans l'état actuel des connaissances, l'usage d'un antibiotique pour traiter les symptômes persistants post-traitement (après une première cure d'antibiotique) ne produirait pas d'avantages par rapport à la cognition ou la qualité de vie liée à la santé physique.

L'impact de l'antibiothérapie à long terme sur le microbiome intestinal et l'émergence de la résistance bactérienne n'ont pas été pris en considération dans les publications examinées.

7.9. Choix de l'antibiothérapie - modalités d'usage dans le traitement de l'érythème migrant associé à la maladie de Lyme

7.9.1. Guides de pratique clinique, lignes directrices et ouvrages de référence

Quatre GPC répertoriés (IDSA, SAD, HAS, NICE) ainsi que le *Red Book*® 2018 abordent le traitement de l'érythème migrant en présence ou non de symptômes systémiques généraux [HAS, 2018; Kimberlin *et al.*, 2018; NICE, 2018; Hofmann *et al.*, 2017; Wormser *et al.*, 2006]. Ces documents privilégient généralement l'administration d'un antibiotique par voie orale. Aucun des GPC ne recommande d'antibiothérapie parentérale pour le traitement de l'érythème migrant multiple, qu'il y ait ou non présence de symptômes systémiques, et aucun ne donne de l'information sur une antibiothérapie de deuxième intention après l'échec de la première cure d'antibiothérapie prescrite pour traiter un érythème migrant multiple avec ou sans symptômes systémiques. La HAS mentionne que le pronostic après le traitement est généralement bon et qu'en cas de non régression il faut s'assurer de l'observance du traitement, évaluer la possibilité d'une autre condition étiologique et demander l'avis d'un dermatologue ou d'autres spécialistes selon les symptômes associés à la lésion. Les recommandations sur l'antibiothérapie issues des différents documents retenus sont disponibles à l'annexe X du document d'annexes complémentaires à ce rapport.

7.9.1.1. Doxycycline

Tous les guides recommandent la doxycycline en tant que traitement de première ligne pour traiter un érythème migrant, à un dosage de 200 mg par jour (200 mg DIE ou 100 mg BID). Cependant, la durée du traitement diffère entre les GPC; elle varie de 2 à 3 semaines, à l'exception du guide de l'ILADS. L'IDSA préconise une durée de 14 jours, avec une fourchette variant de 10 à 21 jours. Pour la HAS et le NICE, les durées de traitement sont de 14 jours pour l'autorité française et de 21 jours pour l'institut britannique. Ces différences peuvent être dues au fait que la HAS a considéré l'érythème migrant en tant que forme localisée de la borréliose de Lyme, tandis que le NICE recommande un traitement de l'érythème migrant avec ou sans symptômes systémiques généraux (*focal symptoms*) qui surviennent après dissémination des bactéries.

De manière générale, la SAD propose de traiter les manifestations cutanées localisées ou disséminées précoces pendant 10 à 21 jours, la durée du traitement dépendant de la durée et de la sévérité des symptômes cliniques. Ainsi, selon ce GPC, l'érythème migrant localisé sans symptômes systémiques généraux ne devrait être traité que pendant 10 à 14 jours, cette décision étant basée sur une étude qui a comparé une durée de 10 jours versus 14 jours de doxycycline et qui n'avait pas montré de différence significative entre les groupes de traitement [Stupica *et al.*, 2012]. Par contre, l'ILADS recommande une durée beaucoup plus longue, allant de 4 à 6 semaines, compte tenu du taux d'échec des traitements jugé trop élevé selon les études. Quant au NICE, dans la mesure où un traitement de 2 à 3 semaines fait partie de la pratique courante et qu'une durée plus longue réduirait davantage les symptômes sans augmenter les effets indésirables, alors qu'il y aurait plus d'échecs de traitement et de symptômes persistants

avec des durées plus courtes, une durée de 21 jours est proposée dans leurs recommandations.

Les arguments rapportés par les GPC s'appuient souvent sur l'efficacité de la doxycycline pour traiter l'érythème migrant ainsi que sur la possibilité qu'a cet antibiotique de franchir la barrière hémato-encéphalique et ainsi de prévenir une éventuelle dissémination de la bactérie dans le système nerveux. De plus, elle est aussi efficace dans le traitement de l'anaplasmose granulocytaire humaine, infection qui peut survenir simultanément avec la maladie de Lyme, la bactérie responsable (*Anaplasma phagocytophilum*) étant aussi transmise par une tique. Enfin, son régime d'administration facilite l'adhésion des patients au traitement.

Exception faite de l'ILADS qui n'aborde pas le sujet des femmes enceintes ou allaitantes dans son guide, les quatre autres GPC recommandent de traiter la femme enceinte ou allaitante de la même façon que celle qui ne l'est pas, mais en tenant compte du trimestre de la grossesse. Seule la doxycycline serait contre-indiquée en cas de grossesse et d'allaitement. Par contre, le NICE et la SAD n'ont publié de recommandations que pour la femme enceinte, mais aucune sur celle qui allaite.

La contre-indication de la doxycycline chez les enfants de moins de 8 ans (voire moins de 9 ans pour le NICE et la SAD) se trouve dans la quasi-totalité des documents sélectionnés en raison du risque de coloration permanente des dents et d'hypoplasie de l'émail dentaire. Seul le *Red Book*® 2018 propose d'administrer cet antibiotique aux enfants de tout âge pendant une courte durée (21 jours au maximum, selon la maladie). Lorsqu'indiquée, cette tétracycline est recommandée en traitement de première intention, à un dosage de 4 mg/kg/j divisé en 2 doses, par l'IDSA, l'ILADS, la SAD et la HAS. Par contre, le NICE propose une dose de 5 mg/kg divisée en 2 doses au 1^{er} jour puis 2,5 mg/kg/j en une ou 2 doses, et pour les infections sévères il propose un dosage pouvant aller jusqu'à 5 mg/kg/j. Quant au *Red Book*® 2018, il suggère un dosage de 4,4 mg/kg par jour PO, divisé en 2 doses.

Il y a certaines différences concernant les doses maximales proposées : certains l'expriment par dose, d'autres par jour. L'IDSA suggère un maximum de 100 mg/dose; l'ILADS un maximum de 200 mg/j; la Société canadienne de pédiatrie un maximum de 200 mg / dose; la SAD un maximum de 200 mg/jour; la HAS un maximum de 100 mg/prise. Le *Red Book*® 2018 recommande une dose maximale de 200 mg/jour.

Les durées de traitement sont les mêmes que celles trouvées pour les traitements chez l'adulte, à savoir 14 jours (10-21 jours) pour l'IDSA, 14-21 jours pour la SCP, 10-14 jours pour la SAD, 14 jours pour la HAS, 21 jours pour le NICE et de 4 à 6 semaines pour l'ILADS; enfin, le *Red Book*® recommande un traitement de 10 jours.

Pour les revues des recommandations cliniques sur l'innocuité de la doxycycline (sans lien avec la maladie de Lyme) chez l'enfant exposé *in utero*, lors de l'allaitement ou avant l'âge de 8 ans, se référer au rapport en soutien aux outils de transfert de connaissance (TC) sur la PPE [INESSS, 2019b].

7.9.1.2. Amoxicilline

L'amoxicilline figure aussi parmi les antibiotiques recommandés en première ligne par 4 des 5 GPC, sauf dans le cas du NICE qui propose d'avoir recours à cette bêta-lactamine en tant que première solution de remplacement de la doxycycline. Cependant, les dosages suggérés sont plus faibles en Amérique du Nord comparativement à l'Europe. Ainsi, l'IDSA suggère une posologie de 500 mg TID pendant 2 semaines et l'ILADS un dosage de 1 500 à 2 000 mg par jour pendant 4 à 6 semaines. La SAD recommande l'amoxicilline pendant 2 semaines à raison de 500 à 1 000 mg TID par jour. La HAS et le NICE proposent une posologie de 1 g TID pendant 2 et 3 semaines, respectivement.

En France, l'amoxicilline est recommandée dans ce contexte à une dose variant de 500 mg à 1 000 mg TID (max. de 4 g/j) pendant 10 à 21 jours. Par ailleurs, la HAS a privilégié une dose de 1 g TID par jour pour, entre autres, éviter un risque de complications tardives qui surviendraient en cas de dose insuffisante. Le NICE recommande aussi une dose plus élevée du fait que les études qui ont évalué l'efficacité de l'amoxicilline avaient aussi recours au probénécide, médicament administré pour augmenter la concentration d'amoxicilline.

Chez la femme enceinte ou allaitante, la HAS préconise l'amoxicilline en première ligne : 1 g TID; soit 50 mg/kg avec un maximum de 4 g/j x 14 jours pour l'érythème migrant isolé; 1 à 2 g par jour x 21 jours pour l'érythème migrant multiple. La SAD recommande aussi, chez la femme enceinte, l'amoxicilline en traitement de premier choix (500 – 1 000 mg TID x 14 jours pour l'érythème migrant isolé et 21 jours pour l'érythème migrant multiple) et elle ajoute comme autre option la pénicilline G (IV).

Pour les enfants âgés de moins de 8 ans (ou de moins de 9 ans dans le cas du NICE et de la SAD), l'amoxicilline est souvent recommandée comme traitement de choix, ou de première ligne, par les GPC et ouvrages de référence. L'IDSA, l'ILADS, le *RedBook*® 2018, la Société canadienne de pédiatrie, la SAD et la HAS conseillent un dosage de 50 mg/kg/jour, souvent à diviser en 3 doses. Par contre, le NICE propose de donner une dose de 30 mg/kg TID si l'enfant (≤ 12 ans) a un poids inférieur ou égal à 33 kg, mais la dose augmentera à 1 g (TID) si l'enfant a 12 ans et plus.

Concernant les doses maximales rapportées par certains GPC et lignes directrices, elles varieraient de 500 mg/dose pour l'IDSA, à 1 500 mg/jour pour l'ILADS, la Société canadienne de pédiatrie et le *Red Book*® 2018.

Afin de traiter l'érythème migrant chez l'enfant à l'aide de l'amoxicilline, les durées de traitement proposées sont les mêmes que chez l'adulte, à savoir 14 jours (14-21 jours) pour l'IDSA, 14-21 jours pour la SCP, 10-14 jours pour la SAD, 14 jours pour la HAS, 21 jours pour le NICE et de 4 à 6 semaines pour l'ILADS; enfin, le *Red Book*® 2018 recommande un traitement de 14 jours.

7.9.1.3. Céfuroxime axétil

Le céfuroxime axétil n'est présenté comme option de traitement que dans 3 des 5 GPC : en tant que traitement de première ligne pour l'IDSA et l'ILADS, et comme solution de rechange dans le guide de la SAD. Les doses sont similaires (500 mg BID) et les durées de traitement recommandées par l'IDSA et la SAD sont de 2 semaines (jusqu'à 3 pour l'IDSA) et de 4 à 6 semaines pour l'ILADS.

Même si la HAS reconnaît l'efficacité de cet antibiotique pour le traitement de l'EM, elle ne le recommande pas parmi ses options de traitement, la priorité étant accordée à des antibiotiques plus anciens, au spectre plus étroit, qui sont mieux tolérés et moins coûteux, soit la doxycycline et l'amoxicilline. Quant au NICE, son comité estime insuffisantes les preuves d'efficacité de cette céphalosporine par rapport aux autres traitements, et son coût trop élevé.

Chez la femme enceinte, en présence d'une allergie aux pénicillines, le céfuroxime axétil fait partie des choix qui sont proposés par la SAD sans toutefois que soient précisées les posologies.

Le céfuroxime axétil n'est recommandé que par 5 des 7 sources sélectionnées. Il est présenté comme traitement de première ligne par l'IDSA chez les enfants de moins de 8 ans à raison de 30 mg/kg/j (divisé en 2 doses, et avec un maximum de 500 mg/dose) et comme traitement de rechange à une dose de 30 mg/kg/j par la SAD. Il est aussi suggéré par la Société canadienne de pédiatrie et le *Red Book*® 2018 à une dose de 30 mg/kg/j divisée en 2 doses, et avec un maximum de 1 g/j. Pour l'ILADS, le céfuroxime axétil devrait être administré pour traiter l'érythème migrant localisé à raison de 20-30 mg/kg/j et un maximum de 1 000 mg/j.

Une fois encore, les durées de traitement proposées sont les mêmes que chez l'adulte, à savoir 14 jours (14-21 jours) pour l'IDSA, 14-21 jours pour la SCP, 10-14 jours pour la SAD et 4 à 6 semaines pour l'ILADS; enfin, le *Red Book*® 2018 recommande un traitement de céfuroxime axétil de 14 jours.

7.9.1.4. Les macrolides

L'IDSA et la SAD ont publié les seuls GPC qui ont recommandé la clarithromycine comme option de traitement chez un patient qui aurait un érythème migrant isolé. Ainsi, pour l'IDSA, elle devrait être donnée à raison de 500 mg BID pendant 14 à 21 jours aux personnes qui sont intolérantes ou qui ne devraient pas prendre d'amoxicilline, de doxycycline ou de céfuroxime axétil. Par contre, la posologie n'est pas précisée dans le GPC de la SAD.

L'érythromycine est considérée comme possibilité de traitement uniquement par l'IDSA, selon la posologie suivante : 500 mg QID pendant 14 à 21 jours. Comme pour la clarithromycine, elle serait à privilégier dans les cas où l'amoxicilline, la doxycycline ou le céfuroxime axétil ne peuvent être administrés. La SAD ne la recommande pas du fait de la résistance bactérienne et de l'incertitude autour de sa résorption.

L'azithromycine est recommandée par les cinq GPC comme autre option de traitement de l'EM. Cependant, les posologies proposées diffèrent d'un guide à l'autre. Pour l'IDSA, cet antibiotique serait une solution de rechange pour les patients qui sont intolérants ou qui ne devraient pas prendre d'amoxicilline, de doxycycline ou de céfuroxime axétil, à raison de 500 mg pendant 7 à 10 jours. L'ILADS la considère comme « un agent acceptable, particulièrement en Europe », dont la posologie serait de 250 à 500 mg DIE pendant un minimum de 21 jours. La SAD recommande ce médicament 2 x 250 mg DIE pendant 5 à 10 jours. Pour la HAS, l'azithromycine serait un traitement de deuxième intention donné pendant 7 jours, 1 000 mg le premier jour puis 500 mg les jours suivants. Quant au NICE, il considère l'azithromycine comme un deuxième choix après l'amoxicilline, à la posologie de 500 mg pendant 17 jours. Pour le NICE, une durée de traitement plus longue serait justifiée du fait que l'azithromycine est bactériostatique. Toutefois, elle est plus courte que celle recommandée pour la doxycycline et les bêta-lactamines du fait de sa longue demi-vie.

La clarithromycine n'est recommandée que par l'IDSA (7,5 mg/kg BID à un maximum de 500 mg/dose x 14-21 jours) et le SAD (15 mg/kg/j, divisé en 2 prises), mais pour ce dernier la durée de traitement n'est pas indiquée.

Seul l'IDSA recommande l'érythromycine (12,5 mg/kg/j QID avec un maximum de 500 mg/dose) et pour une durée variant de 14 à 21 jours.

Mis à part la Société canadienne de pédiatrie, les 5 GPC et le *Red Book*® 2018 recommandent l'azithromycine comme autre option de traitement, en deuxième intention ou encore si le patient ne peut prendre une bêta-lactamine ou de la doxycycline. Les posologies diffèrent d'un guide à l'autre. L'IDSA propose une dose de 10 mg/kg/j (max. de 500 mg/j) pendant 7 à 10 jours. L'ILADS suggère de donner 10 mg/kg au premier jour puis 5-10 mg/kg/j (dose maximale de 500 mg/j) pendant un minimum de 21 jours. Pour la SAD, l'azithromycine est un choix de traitement qui devrait être pris pendant 5 à 10 jours à une dose de 5-10 mg/kg/j alors que la HAS la recommande pendant une durée de 7 jours à raison de 20 mg/kg/j en une prise (maximum de 500 mg/prise). Le *Red Book*® 2018 propose un dosage de 10 mg/kg/jour, une fois par jour pendant 7 jours. Enfin, le NICE recommande cet antibiotique en tant que premier choix si l'enfant est âgé de moins de 9 ans, à une dose de 10 mg/kg/j (poids ≤ 50 kg) et comme deuxième option à partir de 9 ans : dosage de 10 mg/kg/j entre 9 et 12 ans et si le poids est inférieur ou égal à 50 kg; dosage de 500 mg/j à partir de 12 ans.

Chez la femme enceinte ou allaitante, la HAS suggère l'azithromycine en deuxième intention, à partir du deuxième trimestre de grossesse, à raison de 1 000 mg le premier jour puis 500 mg/j pendant 6 ou 9 jours. La durée totale du traitement est de 7 jours pour l'érythème migrant isolé et de 10 jours pour l'érythème migrant multiple. En présence d'une allergie aux pénicillines, le traitement à l'azithromycine PO est aussi proposé par la SAD.

7.9.2. Données contextuelles et expérientielles

Les effets indésirables les plus fréquemment trouvés dans les monographies canadiennes des antibiotiques recommandés par les sociétés savantes et les agences d'évaluation des technologies en santé sont présentés dans le tableau 11.

Tableau 11 Effets indésirables les plus fréquents des antibiotiques issus des monographies

Antibiotiques	Effets indésirables les plus fréquents
Doxycycline (tétracycline)	Anorexie, malaises épigastriques, nausées, vomissements, diarrhée, selles molles; candidose vulvo-vaginale; photosensibilité
Amoxicilline	Diarrhée (0,5–5 % des adultes; jusqu'à 20 % chez les enfants), nausées, vomissements (2 %); éruptions cutanées (≤ 10 %).
Pénicilline	Diarrhée, nausées, vomissements; éruptions cutanées (liste non exhaustive).
Céfuroxime axétil	Diarrhée (3,7–11 %); diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite (10 %), éosinophilie (7 %); hausse des enzymes hépatiques (4 %); douleur légère ou modérée au point d'injection par la voie IM (≤ 95 %), thrombophlébite (2 %).
Ceftriaxone IV	Éosinophilie (6 %); thrombocytose (5 %); leucopénie (2 %); hausse de l'ASAT et de l'ALAT (4-5 %); éruptions cutanées (2 %); diarrhée transitoire (3 %); douleur (injection IM) (9,4 %); induration, insensibilité (IM/IV) (1-2 %).
Céfotaxime IV	Colite, diarrhée, nausées et vomissements (1,7 %); éruption cutanée, prurit, fièvre (1,8 %); inflammation au point d'injection après administration IV; douleur, induration et sensibilité après injection IM (5 %).
Azithromycine	Traitements comportant des doses multiples (voie orale pendant 3 ou 5 jours) : diarrhée/selles molles (4-5 %), douleurs abdominales (2-3 %), vomissements (1 %) et nausées (3-4 %).
Clarithromycine	Diarrhée, altération du goût et nausées.
Érythromycine	Crampes et gêne abdominales, nausées, vomissements, diarrhée et anorexie

Acronymes: ALAT: alanine aminotransférase; ASAT: aspartate aminotransférase; IM: intramusculaire; IV: intraveineux.

Les cliniciens et experts consultés suivent généralement les recommandations de l'IDSA pour traiter les patients qui présentent un érythème migrant isolé sans autres symptômes et signes du stade disséminé et ils vont donc privilégier un traitement PO.

La doxycycline – 100 mg BID chez l'adulte; 4,4mg/kg/j divisé en 2 doses (maximum de 100 mg/dose) chez l'enfant selon la recommandation du *Red Book*® 2018 – sera en général considérée en première intention et sur une durée de 10 jours (fourchette de 10 à 14 jours).

De plus, dans le cas d'un érythème migrant atypique, et donc s'il y a potentiellement un doute que ce soit la maladie de Lyme, dans une région à haut risque, les membres ont dit préférer traiter les patients même s'il y avait un risque de surtraitement. Or, selon eux,

il y a des cas d'érythème migrant atypique sous-traités dans les secteurs géographiques à haut risque.

L'amoxicilline fait aussi partie des choix de traitement des membres cliniciens du comité consultatif et elle serait donnée pendant 14 jours (fourchette de 14 à 21 jours) selon la recommandation de l'IDSA. Aucun des membres ne prescrit le probénécide en plus de l'amoxicilline, comme il a été étudié dans la littérature. Cela ne pose pas de problème quant à l'efficacité, selon leur expérience, et ils maintiennent que la posologie n'a pas à être plus élevée que ce que recommandent l'IDSA et le *Red Book*®, et ce, même si d'autre sociétés savantes ou agences d'évaluation comme le NICE et la HAS ont fait ce choix.

Dans la mesure où les membres du comité consultatif suivent les directives de l'IDSA et que celle-ci propose le céfuroxime axétil comme choix de traitement, les membres cliniciens optent aussi pour cet antibiotique afin de traiter l'érythème migrant pendant une durée de 14 jours, mais ils le prescrivent rarement.

Les membres du comité consultatif évitent de prescrire les macrolides pour traiter l'érythème migrant parce qu'ils sont jugés moins efficaces que les autres antibiotiques recommandés. Par ailleurs, aucun des membres du comité consultatif n'a eu recours à la phénoxyéthylpénicilline ou à la minocycline pour traiter un érythème migrant.

Selon les membres du comité consultatif, la survenue d'effets indésirables graves suivant l'administration de la doxycycline, de l'amoxicilline ou du céfuroxime axétil est peu courante. Les tétracyclines prescrites pendant une longue durée pourraient occasionner des maux de tête, de l'hypertension et des troubles visuels. La doxycycline peut aussi être à l'origine d'une réaction de photosensibilité, ce qui constitue une contre-indication relative à sa réadministration.

Chez l'enfant, le recours au céfuroxime axétil constitue un enjeu à examiner en raison du mauvais goût de la suspension orale qui rend son administration difficile, d'où un problème d'adhésion au traitement qui peut mettre en péril son efficacité à traiter la maladie chez les enfants qui ne sont pas en mesure d'avaler un comprimé, selon les membres cliniciens du comité consultatif qui pratiquent en pédiatrie.

Selon la monographie et la majorité des sources consultées, la doxycycline est contre-indiquée chez la femme enceinte ou allaitante et chez l'enfant de moins de 8 ans. Toutefois, en se basant sur le fait que cette tétracycline peut franchir la barrière hémato-encéphalique et aussi couvrir l'anasplamose (une co-infection transmise par les tiques) ainsi que sur les données scientifiques disponibles sur son innocuité (voir le rapport en soutien aux outils sur la PPE [INESSS, 2019b]), une majorité des membres du comité consultatif étaient d'accord pour que cette option soit proposée comme traitement de première intention de l'érythème migrant chez les enfants de moins de 8 ans et la femme allaitante, mais uniquement après une discussion éclairée entre le clinicien et la patiente ou le parent (ou représentant légal) de l'enfant. La doxycycline demeure contre-indiquée pour traiter la maladie de Lyme chez la femme enceinte selon les cliniciens consultés.

Principaux constats

- La doxycycline PO à raison de 100 mg BID est recommandée en traitement de première intention de l'érythème migrant isolé par tous les GPC sélectionnés. Les durées de traitement varient entre 2 et 3 semaines – 10 jours pourraient être suffisants selon l'IDSA et le SAD, mais l'ILADS recommande une durée de 4 à 6 semaines.
- Selon la majorité des GPC, l'amoxicilline PO pourrait aussi être administrée en première intention pour traiter l'érythème migrant isolé. Cependant, les dosages varient de 500 mg à 1 g TID selon le continent. Quant à la durée du traitement, 3 des 5 GPC recommandent 14 jours d'amoxicilline (jusqu'à 21 jours pour l'IDSA) et le NICE suggère d'emblée 21 jours. L'ILADS propose d'administrer cet antibiotique pendant 4 à 6 semaines. Aucun GPC ne recommande une combinaison de l'amoxicilline avec le probénécide.
- Seuls l'IDSA, l'ILADS et la SAD recommandent le céfuroxime axétil pour traiter l'érythème migrant localisé. Bien que la dose proposée soit la même (500 mg BID), la durée du traitement oscille entre 2 à 6 semaines selon les GPC.
- Lorsque considérés, les macrolides (clarithromycine, érythromycine et azithromycine) sont en général recommandés uniquement comme option de traitement par certains GPC pour les patients qui sont intolérants ou pour lesquels l'usage de l'amoxicilline, de la doxycycline ou du céfuroxime axétil est contre-indiqué.
- En règle générale, les GPC recommandent de traiter la femme enceinte ou allaitante à l'aide d'antibiotiques utilisés chez celle qui ne l'est pas, en tenant compte des éventuelles contre-indications (p. ex. la doxycycline), du trimestre de la grossesse ou encore de l'allaitement.
- Les recommandations de traitement de l'érythème migrant chez l'enfant sont similaires à celles trouvées chez l'adulte, sauf pour la doxycycline qui est, en règle générale, contre-indiquée chez l'enfant de moins de 8 ou 9 ans. Les dosages ont été modifiés en conséquence, mais les durées de traitement sont les mêmes que chez l'adulte.
- Selon les parties prenantes consultées, la doxycycline est le premier choix de traitement pour un érythème migrant isolé pendant une durée variant de 10 à 14 jours. Son usage serait aussi possible chez la femme allaitante et l'enfant de moins de 8 ans, mais uniquement après une discussion éclairée entre le clinicien et sa patiente ou le parent (ou représentant légal) du patient. L'amoxicilline et le céfuroxime seraient quant à eux offerts en tant qu'option de remplacement.

7.10. Choix de l'antibiothérapie - modalités d'usage dans le traitement de l'érythème migrant multiple associé à la maladie de Lyme

7.10.1. Guides de pratique clinique et lignes directrices

Les GPC de l'IDSA, de la SAD, de la HAS et du NICE ainsi que le *Red Book*® 2018 abordent le traitement de l'érythème migrant en présence ou non de symptômes systémiques généraux [HAS, 2018; Kimberlin *et al.*, 2018; NICE, 2018; Hofmann *et al.*, 2017; Wormser *et al.*, 2006]. Ces documents privilégient généralement l'administration d'un antibiotique par voie orale. Aucun des GPC ne recommande d'antibiothérapie

parentérale pour le traitement de l'érythème migrant multiple, qu'il y ait ou non présence de symptômes systémiques généraux.

En bref, pour les GPC qui traitent aussi de l'érythème migrant isolé, les doses d'antibiotiques – doxycycline, amoxicilline, céfuroxime axétil, macrolides – demeurent les mêmes, que ce soit chez l'adulte ou chez l'enfant, mais les durées diffèrent. L'IDSA ne fait pas de distinction entre un érythème migrant isolé et multiple et une durée de 14 jours est recommandée, sauf pour les macrolides. En effet, une durée de 7 à 10 jours est conseillée pour l'azithromycine puis de 14 à 21 jours pour les autres antibiotiques de cette classe. Le NICE ne fait pas non plus de distinction entre l'érythème migrant isolé et multiple, mais il mentionne la présence ou non de symptômes systémiques généraux. La durée recommandée pour l'antibiothérapie orale à base de doxycycline ou d'amoxicilline est de 21 jours, alors qu'elle est de 17 jours pour l'azithromycine. Le NICE recommande en première intention la doxycycline, alors que l'amoxicilline est une première solution de remplacement suivie de l'azithromycine. De son côté, la SAD fait une différence entre l'érythème migrant isolé avec ou sans symptômes systémiques généraux et l'érythème migrant multiple. Alors qu'une durée de 10 à 14 jours est recommandée pour traiter un érythème migrant isolé, la présence de symptômes systémiques généraux ou d'un érythème migrant multiple fait passer la durée entre 14 et 21 jours, et celle-ci doit s'ajuster selon la sévérité des symptômes. Pour l'azithromycine, la durée se maintient entre 5 et 10 jours, comme pour l'érythème migrant isolé. La SAD ne fait pas de distinction entre les antibiotiques, et tous semblent être recommandés en première intention. La HAS quant à elle publie des recommandations spécifiques sur l'érythème migrant multiple, sans préciser la présence ou non des symptômes systémiques généraux. La durée recommandée est de 21 jours, sauf pour l'azithromycine dont la durée est de 10 jours. Selon cette agence d'évaluation, cet antibiotique est une solution de remplacement lorsque ni la doxycycline ni l'amoxicilline ne peuvent être administrées – terminologie utilisée par la HAS = deuxième intention.

Aucun des GPC ne donne de l'information sur une antibiothérapie de deuxième intention suivant un échec à la première cure d'antibiothérapie prescrite pour traiter un érythème migrant multiple, avec ou sans symptômes systémiques.

Les recommandations sur l'antibiothérapie issues des différents GPC sont disponibles à l'annexe X du document d'annexes complémentaires à ce rapport.

7.10.2. Données contextuelles et expérientielles

Les cliniciens et experts consultés suivent généralement les recommandations de l'IDSA pour traiter les patients qui présentent un érythème migrant multiple et ils privilégient un traitement PO, sauf en présence d'une atteinte neurologique requérant un traitement IV. Dans un tel cas la conduite privilégiée est la même que pour traiter une neuroborréliose.

La doxycycline (100 mg BID chez l'adulte; 4,4mg/kg/j divisé en 2 doses – maximum de 100 mg/dose – chez l'enfant) sera en général considérée en première intention et pendant une durée de 14 jours (fourchette de 14 à 21 jours). Tout comme dans le cas de l'érythème migrant isolé, cette tétracycline pourra aussi être administrée aux femmes

allaitantes et à l'enfant de moins de 8 ans, mais uniquement après une discussion éclairée entre le clinicien et sa patiente ou le parent (ou représentant légal) du patient.

Principaux constats

- En général, le traitement de l'érythème migrant multiple dure entre 10 et 21 jours selon les différents GPC et le *Red Book*® 2018, sauf avec les macrolides.
- Une antibiothérapie par voie orale est privilégiée en première intention.
- Aucun des GPC répertoriés ne donne de l'information sur une antibiothérapie de deuxième intention après l'échec de la première cure d'antibiothérapie prescrite pour traiter un érythème migrant multiple avec ou sans symptômes systémiques généraux.
- Les parties prenantes consultées privilégient la doxycycline pendant 14 jours (fourchette de 14-21 jours). Son usage serait aussi possible chez la femme allaitante et l'enfant de moins de 8 ans, mais uniquement après une discussion éclairée entre le clinicien et sa patiente ou le parent (ou représentant légal) du patient. L'amoxicilline et le céfuroxime sont quant à eux proposés en tant que solution de remplacement.

7.10.3. Choix de l'antibiothérapie - modalités d'usage dans le traitement des symptômes systémiques généraux

7.10.3.1. Guides de pratique clinique et lignes directrices

Un seul des GPC répertoriés, à savoir celui du NICE, propose une conduite thérapeutique lorsqu'un patient a comme seule manifestation de la maladie de Lyme des symptômes systémiques, à condition que ce patient ait eu un résultat de test sérologique positif à la maladie de Lyme. La durée recommandée est la même que celle proposée pour l'érythème migrant, soit 21 jours avec un traitement *per os* (PO) en première intention. Le NICE n'a pas fait de recommandation applicable aux symptômes systémiques. En cas de persistance des symptômes ou de rechute, il est conseillé d'évaluer la possibilité d'autres conditions étiologiques, d'une nouvelle infection et d'un échec du traitement antibiotique. Une deuxième cure d'antibiotiques peut être envisagée si la première cure semble avoir échoué [NICE, 2018a].

7.10.4. Données contextuelles et expérientielles

La seule présence de symptômes systémiques généraux sans autre atteinte compatible avec la maladie de Lyme n'est pas un motif pour amorcer une antibiothérapie selon les membres du comité consultatif, à moins d'en discuter au préalable avec un médecin spécialiste – p. ex. en région où la tique est endémique. Par contre, si les symptômes sont accompagnés d'un érythème migrant typique, un traitement de 14 à 21 jours pourrait être prescrit puisque cela signifie, selon eux, que les bactéries se sont disséminées.

Principaux constats

- Seul le GPC du NICE propose une antibiothérapie lorsqu'un patient a comme seule manifestation de la maladie de Lyme des symptômes systémiques généraux, à condition que ce patient ait eu un résultat de test sérologique positif à la maladie de Lyme.
- Selon les parties prenantes consultées, la seule présence de symptômes systémiques généraux sans autre atteinte compatible avec la maladie de Lyme n'est pas un motif pour amorcer une antibiothérapie, à moins d'en discuter avec un médecin spécialiste et d'exclure les autres conditions cliniques possibles.
- Par contre, un traitement de 14 à 21 jours pourrait être prescrit quand il y a des indices que les bactéries se sont disséminées, c'est-à-dire lorsque les symptômes systémiques généraux sont accompagnés de l'un ou de plusieurs symptômes du tableau clinique compatibles avec la maladie de Lyme.

7.11. Choix de l'antibiothérapie - modalités d'usage dans le traitement de la neuroborréliose

7.11.1. Guides de pratique clinique et lignes directrices

Dans les GPC sélectionnés, les antibiotiques considérés pour traiter la neuroborréliose sont en général les mêmes que ceux recommandés pour traiter les autres manifestations cliniques, avec des variations relativement à l'ordre d'intention (première ou deuxième) et à la durée du traitement. Toutefois, les approches des GPC sont différentes concernant le choix d'un traitement donné en IV versus PO en fonction des atteintes concernées ou de la forme précoce ou tardive de la neuroborréliose.

Ainsi, l'IDSA recommande une antibiothérapie PO pendant 14 à 21 jours en première intention, chez l'adulte et l'enfant, pour traiter la paralysie des nerfs crâniens. Par contre, en présence d'atteinte des méninges et de radiculite, l'antibiothérapie intraveineuse sera privilégiée pendant 10 à 28 jours.

Le GPC de l'American Academy of Neurology suggère un traitement PO pour la mononévrite crânienne et la radiculonévrite non sévère, et la durée du traitement est de 14 jours. Les auteurs précisent cependant que les données ont été obtenues à partir de durées allant de 10 à 28 jours. La doxycycline est privilégiée en l'absence de contre-indication, sinon l'amoxicilline ou le céfuroxime axétil seront prescrits. Un traitement IV est recommandé en cas de méningite (particulièrement si elle est sévère, sinon un traitement PO par doxycycline est une option également), d'atteinte du système nerveux central, (particulièrement si elle est sévère, sinon un traitement PO par doxycycline est une option également), d'une radiculopathie sévère, d'une encéphalopathie ou d'une encéphalomyélite. Les mêmes antibiotiques et posologies que l'IDSA a proposés sont recommandés.

Le NICE opte pour une antibiothérapie PO en première intention, chez l'adulte et l'enfant, en cas d'atteinte du système nerveux périphérique, et pour un traitement IV pendant 21 jours en première intention pour les atteintes du système nerveux central, la ceftriaxone

devant être donnée à raison de 2 g BID ou 4 g DIE. De plus, il propose comme première option de remplacement de la ceftriaxone la doxycycline PO (200 mg BID ou 400 mg DIE) pendant 21 jours pour le SNC.

Les recommandations de la HAS et de la SAN dépendent du fait que la neuroborréliose est précoce ou tardive sans distinguer les manifestations ou la localisation de l'atteinte du système nerveux. Pour la forme précoce, laquelle est plus courante en Amérique du nord, la SAN recommande un traitement d'une durée de 14 jours alors que la HAS conseille 21 jours, avec ou sans atteinte des méninges et sans préciser la voie d'administration à privilégier. La doxycycline PO et la ceftriaxone IV sont des options de traitement recommandées par ces deux agences, et la SAN suggère également le céfotaxime IV et la pénicilline G IV. La HAS ajoute aussi l'amoxicilline PO pour traiter la neuroborréliose chez l'enfant.

La durée du traitement de la neuroborréliose tardive, propre aux souches de *Borrelia* présentes en Europe, est plus longue comparativement à la forme précoce, à savoir 28 jours selon la HAS et de 14 à 21 jours selon la SAN. De plus, la forme tardive devrait être d'abord traitée grâce à une antibiothérapie intraveineuse (première intention) selon la HAS, les antibiotiques PO étant considérés comme une solution de remplacement en deuxième intention plutôt que comme une option en cas d'échec.

Quant au *Red Book*® 2018, il ne formule de recommandations que pour la paralysie faciale isolée et la méningite. Il préconise de traiter la paralysie faciale à l'aide de doxycycline (4,4 mg/kg/j PO, en 2 doses, maximum de 200 mg/j) pendant 14 jours. De plus, il y est précisé que les corticostéroïdes ne devraient pas être donnés pour cette manifestation clinique. Quant à l'amoxicilline, il n'y aurait pas d'études sur son usage chez des enfants souffrant de paralysie faciale. Il est aussi indiqué que le traitement servirait à prévenir le développement de manifestations tardives et n'aurait aucun effet sur la résolution de la paralysie faciale. En ce qui concerne la méningite, le *Red Book*® 2018 recommande de la traiter avec de la doxycycline (4,4 mg/kg/j PO, divisée en une ou 2 doses, maximum de 200 mg/j) ou la ceftriaxone sodium (50-75 mg/kg, IV, une fois/jour, maximum 2 g/j) pendant une durée de 14 jours [Kimberlin *et al.*, 2018].

Les recommandations sur l'antibiothérapie issues des différents documents retenus sont disponibles à l'annexe X du document d'annexes complémentaires à ce rapport.

7.11.2. Données contextuelles et expérientielles

Pour les membres du comité consultatif, un traitement PO devrait être choisi en cas d'atteinte du système nerveux périphérique, par exemple en cas de mononévrite crânienne ou de mononévrite multiple, de plexopathie ou de radiculopathie, et il devrait être IV si la maladie touche le système nerveux central, y compris la névrite optique, ou les méninges.

L'IDSA recommande un traitement par voie parentérale dans les cas de radiculopathie, qui est une atteinte périphérique, en raison de l'explication physiopathologique prévalente qui envisage l'atteinte des racines comme étant due à la présence de la bactérie dans le LCR. Une autre hypothèse serait qu'une vascularite est à l'origine de

l'atteinte des racines sans que la bactérie soit disséminée dans le LCR. Pour la plupart des médecins spécialistes consultés, le céfotaxime et la pénicilline G n'ont jamais été prescrits pour traiter une neuroborréliose lorsqu'un traitement IV est indiqué.

La doxycycline (100 mg BID chez l'adulte; 4,4mg/kg/j divisé en 2 doses et un maximum de 100 mg/dose chez l'enfant) demeure le choix de première intention aussi bien chez l'adulte, en dehors de la grossesse, que dans la population pédiatrique. Toutefois, pour la femme allaitante et l'enfant de moins de 8 ans, le clinicien ne doit y avoir recours qu'après avoir eu une discussion éclairée avec sa patiente ou le parent (ou représentant légal) du patient. L'amoxicilline et le céfuroxime sont également des solutions de remplacement proposées. Les dosages et durée des antibiotiques PO sont les mêmes que pour les autres atteintes du stade disséminé précoce.

La majorité des membres du comité consultatif étaient d'avis que, pour les atteintes du système nerveux central ou des méninges, la ceftriaxone à un dosage de 2 000 mg DIE chez l'adulte et de 75 à 100 mg/kg/j (une seule dose – maximum 2 g) chez l'enfant était préférable considérant que cette posologie est celle employée pour traiter la méningite bactérienne. La pénicilline G et le céfotaxime seraient d'autres options de traitement. La posologie du céfotaxime devrait être celle employée dans les cas de méningite bactérienne, soit 225-300 mg/kg/j (divisé en 3 à 4 doses; maximum de 12 g/j) tel que recommandé par des GPC spécialisés dans le traitement de cette pathologie. En ce qui concerne la durée des traitements IV, celle-ci serait de 14 jours, avec une fourchette variant de 10 à 28 jours aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant, comme le recommande l'IDSA.

Toujours selon les membres du comité consultatif, il est préférable de ne pas donner de corticostéroïdes dans les cas de paralysie faciale due à la maladie de Lyme; cependant, en pratique, plusieurs cas passent pour des paralysies de Bell et sont traités à l'aide de stéroïdes – la paralysie de Bell est d'ailleurs une étiologie beaucoup plus fréquente de la paralysie faciale que la maladie de Lyme. Il est donc important d'avoir une suspicion élevée d'être en présence d'une paralysie faciale de la ML – p. ex. paralysie isolée, autres signes suggestifs de la maladie de Lyme comme un bloc cardiaque, arthrite concomitante, histoire d'érythème migrant, etc. – pour éviter de prescrire des corticostéroïdes.

Principaux constats

- Les options de traitement proposées varient selon les manifestations cliniques d'après certains GPC (IDSA et NICE) ou selon que la neuroborréliose est précoce ou tardive pour d'autres (HAS et SAN). Le *Red Book*® 2018 ne formule de recommandations que pour la paralysie faciale isolée et la méningite.
- La durée de traitement recommandée varie généralement entre 14 et 21 jours.
- Des différences relatives au choix des traitements IV ou PO ressortent entre les documents sélectionnés. L'antibiothérapie IV est considérée en première intention en cas d'atteinte radiculaire ou des méninges par l'IDSA, mais uniquement si le système nerveux central est touché selon le NICE. L'AAN recommande un traitement IV si l'atteinte des méninges ou du système nerveux central est sévère. Le *Red Book*® 2018 la recommande parmi ses options de traitement en cas de méningite. Les antibiotiques PO sont des options de première intention lorsque le patient présente une paralysie des nerfs crâniens selon l'IDSA et le *Red Book*® 2018, ou une atteinte du système nerveux périphérique selon le NICE. Lorsqu'un traitement PO est requis, la doxycycline est toujours le premier choix en l'absence de contre-indications.
- Ces deux types de traitement (IV et PO) sont recommandés par le *Red Book*® 2018 en cas de méningite et par la HAS et le SAN en présence de neuroborréliose précoce, indépendamment de l'atteinte des méninges.
- Le *Red Book*® 2018 recommande de ne pas administrer de corticostéroïdes pour traiter la paralysie des nerfs crâniens.
- Selon les parties prenantes consultées, lorsqu'un traitement PO est indiqué, c'est la doxycycline qui est le premier choix aussi bien chez l'adulte (sauf la femme enceinte) que dans la population pédiatrique. Toutefois, le clinicien devra d'abord avoir une discussion éclairée avec sa patiente si elle allaite ou le parent (ou le représentant légal) si le patient a moins de 8 ans avant de la considérer comme option thérapeutique pour ces personnes. Lorsqu'un traitement IV est requis, c'est la ceftriaxone qui est privilégiée en première intention.

7.12. Choix de l'antibiothérapie - modalités d'usage dans le traitement de la cardite de Lyme

7.12.1. Guides de pratique clinique et lignes directrices

Dans les GPC sélectionnés, les antibiotiques considérés pour traiter la cardite de Lyme sont les mêmes que ceux recommandés pour traiter les autres manifestations cliniques, avec des variations relatives à l'ordre d'intention et à la durée du traitement.

Ainsi, un traitement parentéral est recommandé en première intention, chez l'adulte ou l'enfant, lorsque le patient est hospitalisé ou hémodynamiquement instable. Tous les documents mentionnent qu'un relais *per os* peut être considéré pour la poursuite du traitement en ambulatoire.

Un traitement PO à l'aide de la doxycycline en première intention est proposé par le NICE si le patient, dont l'âge est supérieur à 12 ans, est hémodynamiquement stable. Le

traitement *per os* par doxycycline est une option de traitement chez cette population et chez les enfants de 9 ans et plus. Par contre, seule la ceftriaxone est proposée par le NICE aux moins de 9 ans, sans aucune option de remplacement

La HAS souligne que, si le traitement peut être offert en ambulatoire, la doxycycline ou l'amoxicilline *per os* sont les premiers choix de traitement. L'IDSA recommande également un traitement *per os* pour les patients non hospitalisés.

Les durées de traitement recommandées sont de 21 jours selon la HAS et le NICE, mais elles varient entre 14 et 21 jours pour l'IDSA – sauf pour l'azithromycine qui devrait être donnée pendant 7 à 10 jours.

Le NICE est le seul, dans son GPC, à préciser une contre-indication concernant l'azithromycine pour les patients qui ont une anomalie cardiaque en raison de son effet sur l'allongement de l'intervalle QT. De plus, cet institut souligne que l'avis d'un spécialiste devrait être envisagé chez les moins de 18 ans pour confirmer le diagnostic d'une cardite de Lyme et assurer une prise en charge optimale.

Le *Red Book*® 2018 recommande un traitement PO (même antibiotique et dosages que pour l'érythème migrant isolé) pendant 14 jours pour les patients atteints de cardite ou de bloc AV et qui peuvent se faire soigner en clinique externe. Par contre, ceux dont l'état nécessite une hospitalisation (p. ex. bloc AV de grade élevé) doivent être traités initialement par voie parentérale (ceftriaxone, 50-75 mg/kg, IV, 1 fois/j, maximum 2 g/j). Lorsque le patient est stabilisé ou s'il peut quitter l'hôpital, le traitement IV serait complété par une thérapie PO, pendant une durée totale variant de 14 jours à 21 jours [Kimberlin *et al.*, 2018].

Les recommandations sur l'antibiothérapie issues des différents documents retenus sont disponibles à l'annexe X du document d'annexes complémentaires à ce rapport.

7.12.2. Données contextuelles et expérientielles

Les membres cliniciens du comité consultatif ont peu d'expérience à propos de la cardite de Lyme et ils suivraient la plupart des recommandations de l'IDSA pour traiter leurs patients.

Un traitement PO serait offert pour les blocs auriculo-ventriculaire de 1^{er} degré avec un PR inférieur à 300 ms. La doxycycline serait recommandée en première intention aussi bien chez l'adulte (en dehors de la grossesse) que chez la population pédiatrique, et uniquement après discussion éclairée avec la patiente ou le parent (ou représentant légal) de l'enfant, dans le cas de la femme allaitante et chez l'enfant de moins de 8 ans. Les dosages sont les mêmes que pour les autres atteintes du stade disséminé précoce.

L'approche IV serait privilégiée pour les blocs auriculo-ventriculaire de haut degré (1^{er} degré avec un PR > 300 ms, 2^e ou 3^e degré) et les myocardites ou péricardites avec ou sans bloc. La ceftriaxone serait le traitement de première intention, le céfotaxime et la pénicilline G seraient des solutions de remplacement. Pour l'enfant, les membres du comité consultatif ont retenu le dosage de 75 à 100 mg/kg/j (en une seule dose et une dose maximale de 2 g par jour), dans la mesure où c'est cette dose qu'ils utilisent pour

traiter certaines manifestations neurologiques et des récurrences d'arthrite à l'aide de la ceftriaxone – l'IDSA recommande de 50 à 75 mg/kg/j en une seule dose, avec un maximum de 2 g.

Que le traitement soit PO ou IV, il devrait être prescrit pendant une durée de 14 jours; il pourra aller jusqu'à 21 jours dans les cas jugés sévères et par précaution clinique.

Principaux constats

- Les trois GPC et le *Red Book*® 2018 recommandent un traitement parentéral en première intention, chez l'adulte ou l'enfant, lorsque le patient est hospitalisé ou hémodynamiquement instable.
- Un traitement par voie orale peut être considéré si un traitement ambulatoire est possible ou dans le cas d'un relais par rapport au traitement parentéral lorsque le patient est stabilisé ou peut sortir de l'hôpital.
- Les antibiotiques recommandés sont les mêmes que ceux prescrits pour les autres manifestations cliniques de la maladie de Lyme, et la durée du traitement à privilégier serait entre 14 et 21 jours pour traiter une cardite de Lyme.
- L'azithromycine est à éviter chez les patients qui ont une malformation cardiaque (allongement de l'intervalle QT).
- En présence d'une cardite de Lyme avec un bloc auriculo-ventriculaire haut degré (1^{er} degré avec un PR > 300 ms, de 2^e ou 3^e degré) de myocardite ou de péricardite (avec ou sans bloc), les parties prenantes consultées privilégient la ceftriaxone IV pendant 14 à 21 jours – durée maximale en fonction de la sévérité de l'atteinte et par précaution clinique. Un traitement PO peut être administré en présence d'un bloc cardiaque de premier degré avec un PR < 300 ms ou dans le cas d'un relais oral lorsque le patient est stabilisé. La doxycycline pourra aussi être considérée comme première intention chez la femme enceinte et l'enfant de moins de 8 ans après une discussion éclairée entre le clinicien et la patiente ou le parent (ou représentant légal) de l'enfant.

7.13. Choix de l'antibiothérapie - modalités d'usage dans le traitement des atteintes oculaires non neurologiques

7.13.1. Guides de pratique clinique et lignes directrices

La HAS et le NICE conseillent de demander l'avis d'un ophtalmologiste lorsque cette manifestation est observée.

Alors que le NICE s'est abstenu d'élaborer une recommandation concernant le traitement de cette forme isolée, la HAS mentionne que, si une antibiothérapie était requise, l'usage des antibiotiques recommandés pour la neuroborréliose pourrait être envisagé, en spécifiant toutefois qu'aucun protocole consensuel n'a été validé à ce jour concernant la forme oculaire de la maladie de Lyme.

7.13.2. Données contextuelles et expérientielles

Les membres cliniciens du comité consultatif n'ont aucune expérience concernant les atteintes oculaires associées à la maladie de Lyme. Ils sont d'accord que, dans ce contexte précis, il vaudrait mieux orienter le patient vers un ophtalmologiste qui prendra la décision d'amorcer ou non une antibiothérapie selon son degré de suspicion.

Principal constat

La décision d'amorcer un traitement en présence d'une atteinte oculaire associée à la maladie de Lyme non neurologique devrait être prise par un ophtalmologiste.

7.14. Choix de l'antibiothérapie - modalités d'usage dans le traitement de l'arthrite de Lyme (phase active)

7.14.1. Guides de pratique clinique et lignes directrices

Dans les documents retenus et ouvrages de référence, les antibiotiques PO considérés pour traiter l'arthrite de Lyme sont en général les mêmes que ceux recommandés pour l'EM, à savoir la doxycycline, l'amoxicilline, le céfuroxime axétil et les macrolides, avec les mêmes dosages mais pour des durées différentes.

En règle générale, le recours à un antibiotique PO est privilégié, devant celui donné par voie parentérale, lorsqu'il n'y a pas de symptômes neurologiques et même s'il s'agit d'une récurrence.

De préférence, le traitement parentéral sera offert en cas de persistance des symptômes plusieurs semaines après un premier traitement antibiotique PO selon les recommandations de la SREA et de la SAPMJ et en présence de manifestations cliniques d'atteintes neurologiques ou cardiaque ou de contre-indications aux antibiotiques PO selon l'IDSA. De plus, avoir recours à un traitement IV sera recommandé en cas de contre-indication à la doxycycline selon la HAS (ceftriaxone pour la femme enceinte ou l'enfant de moins de 9 ans) ou de contre-indication à la doxycycline et à l'amoxicilline PO d'après le NICE.

L'IDSA ne se positionne pas précisément sur un choix de traitement en première intention, contrairement au NICE. En effet, ce dernier recommande la doxycycline PO en première intention, alors que l'amoxicilline PO est une autre option. Le céfuroxime axétil n'est pas une option de traitement selon cette agence puisqu'il n'y a pas de preuve clinique appuyant son usage dans ce contexte et qu'il est plus coûteux que les autres options PO. Pour la HAS, la doxycycline est le seul choix PO pour le traitement de l'arthrite de Lyme, sauf si elle est contre-indiquée – p. ex. femme enceinte et enfant de moins de 9 ans.

La SREA et la SAPMJ recommandent comme traitement PO de l'arthrite de Lyme la doxycycline et l'amoxicilline aux mêmes doses que celles indiquées par l'IDSA, mais pour une durée de 30 jours. Les macrolides sont également une option en présence d'un antécédent d'allergie à ces deux antibiotiques.

Le *Red Book*® 2018 recommande la doxycycline PO, l'amoxicilline PO, le céfuroxime axétil et l'azithromycine si le patient ne peut prendre une bêta-lactamine ou de la doxycycline. Ce sont les mêmes que les antibiotiques recommandés pour le stade précoce de la maladie de Lyme, mais avec une durée plus longue pour le traitement de l'arthrite. Toutefois, il est précisé d'avoir recours à un autre antibiotique PO que la doxycycline pour les enfants de moins de 8 ans, et cela en raison d'un manque de données concernant l'aspect sécuritaire pendant une durée de plus de 21 jours pour ces enfants. La Société canadienne de pédiatrie propose aussi les mêmes antibiotiques PO que le *Red Book*® 2018.

Concernant les traitements IV, la ceftriaxone figure parmi les traitements proposés chez l'adulte par l'IDSA, la HAS (pour la femme enceinte) et le NICE à raison de 2 g DIE. Le NICE précise qu'il s'agit d'une deuxième option réservée surtout à des patients qui présentent des symptômes et signes d'atteintes neurologique ou cardiaque ou en cas de contre-indication relative à la doxycycline ou à l'amoxicilline. L'IDSA recommande aussi le céfotaxime (2 g TID) et la pénicilline G (18–24 millions U par jour, toutes les 4 h).

Chez l'enfant, les mêmes antibiotiques IV sont proposés pour traiter l'arthrite de Lyme, avec toutefois des différences concernant les dosages. Ainsi, l'IDSA recommande la ceftriaxone à raison de 50–75 mg/kg/jour en une seule dose (max. 2 g), le céfotaxime à raison de 150–200 mg/kg/j divisé en 3 à 4 doses (max. 6 g/ jour), et la pénicilline G à raison de 200 000–400 000 U/kg/jour divisée en 4 h (max. 18–24 millions U/jour). La SREA-SAPMJ propose aussi ces trois antibiotiques aux dosages suivants : la ceftriaxone 50 mg/kg DIE (max. 2 g); le céfotaxime : 6 doses quotidiennes (doses non indiquées); la pénicilline G 50 mg/DIE (max. 2 g DIE). Par contre, la HAS et le NICE ne recommandent que la ceftriaxone à raison de 80 mg/kg/jour pour les enfants de moins de 50 kg en tant que seconde option pour le NICE et de 100 mg/kg/j (max. 2 g/j) pour la HAS.

La pénicilline G n'est pas recommandée par le NICE, malgré des preuves d'efficacité pour traiter l'arthrite de Lyme, parce que l'injection est douloureuse et que plusieurs injections par jour sont requises contrairement à une injection journalière pour la ceftriaxone.

Pour ce qui est de la durée des traitements, l'IDSA, la HAS, le NICE, le *Red Book*® 2018 et la Société canadienne de pédiatrie recommandent une antibiothérapie de 28 jours pour les antibiotiques PO et IV, chez les adultes ou les enfants, sauf pour les macrolides. D'ailleurs, ces derniers ne sont proposés que par l'IDSA et chez des patients qui présentent des antécédents d'allergies ou d'intolérance aux autres antibiotiques indiqués. Ainsi, pour l'arthrite de Lyme, la durée est de 7 jours pour l'azithromycine alors qu'elle est de 14 à 21 jours pour les autres macrolides.

Les GPC de la SREA et de la SAPMJ diffèrent des autres en recommandant une antibiothérapie parentérale (ceftriaxone, céfotaxime et pénicilline G) de plus courte durée, à savoir 14 jours chez l'enfant atteint d'arthrite de Lyme. Même s'il n'est pas mentionné dans le document que cette option concerne les récurrences après un premier traitement PO, les auteurs soulignent qu'en cas de persistance de l'arthrite pendant

plusieurs semaines à la suite d'un traitement antibiotique ce dernier devrait être répété une fois, avec au moins un traitement IV.

Selon la SREA et la SAPMJ, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pourraient être considérés pour compléter le traitement antibiotique, mais à la fin de celui-ci et non de manière concomitante, tout comme de la physiothérapie et un refroidissement appliqué sur la région affectée. L'IDSA recommande l'usage d'AINS avant d'entreprendre une nouvelle antibiothérapie dans les cas de symptômes récidivants ou persistants (enflure des articulations ou *joint swelling*) suivant un premier traitement antibiotique. Le *Red Book*® 2018 ne suggère de recourir aux AINS qu'en cas de synovite persistante.

Les infiltrats intra-articulaires de corticostéroïdes seraient à éviter selon l'IDSA, et d'après la HAS il faudrait attendre au moins trois semaines après la fin du traitement antibiotique pour y avoir recours.

Les recommandations concernant l'antibiothérapie et les traitements de soutien, issues des différents documents retenus, sont disponibles à l'annexe X du document d'annexes complémentaires à ce rapport.

7.14.2. Données contextuelles et expérientielles

Les membres cliniciens du comité consultatif suivent généralement les recommandations de l'IDSA pour traiter les patients (adultes et enfants) atteints d'arthrite de Lyme. L'usage des médicaments PO est donc aussi favorisé pendant une durée de 28 jours en général, lorsqu'aucune autre atteinte n'est présente ou suspectée. Le recours à la ceftriaxone IV sera réservé aux patients qui présentent aussi des manifestations neurologiques en plus des atteintes articulaires. Pour la plupart des médecins spécialistes consultés, le céfotaxime et la pénicilline G n'ont jamais été prescrits dans ce contexte, la ceftriaxone étant privilégiée comme traitement IV.

Chez l'enfant de moins de 8 ans, la doxycycline étant contre-indiquée, l'amoxicilline sera choisie en priorité, la ceftriaxone (et non le céfuroxime axétil) étant une autre option en cas d'échec du traitement à l'amoxicilline. L'usage du céfuroxime axétil en suspension orale pose le même problème que nous avons abordé précédemment pour les enfants qui ne sont pas en mesure d'avaler un comprimé.

Même si le *Red Book*® 2018 recommande la doxycycline chez les enfants de moins de 8 ans pour traiter l'arthrite de Lyme, les membres du comité consultatif ne sont pas à l'aise pour prescrire d'emblée cette tétracycline chez cette population compte tenu du manque de données fiables sur des durées de traitement dépassant 21 jours.

Selon le *RedBook*®, le recours à un traitement prolongé de doxycycline devrait avoir lieu en cas d'infection sévère, s'il y a des complications ou si le patient risque de mourir. De plus, elle est recommandée dans le traitement d'autres maladies infectieuses chez les moins de 8 ans, comme la fièvre Q, la peste, la tularémie, le typhus, les maladies à rickettsies transmises par les tiques et lors d'une exposition à l'anthrax. Les durées recommandées varient entre 5 et 60 jours selon la pathologie (voir le rapport en soutien aux outils sur la PPE [INESSS, 2019b]). Pour les membres du comité, plusieurs étapes

sont à suivre avant d'envisager la doxycycline pendant 28 jours, par exemple : test de provocation si allergie à l'amoxicilline; le céfuroxime axétil serait donné avec autre chose pour cacher son mauvais goût; la doxycycline pendant une longue durée serait à considérer au cas par cas, mais non de manière générale. Toutefois, ils sont d'accord pour choisir cet antibiotique comme option de traitement dans le cas d'antécédent d'allergie très sévère aux pénicillines, aussi bien chez l'enfant de moins de 8 ans que chez la femme allaitante.

En cas de récurrence de l'arthrite, un second traitement sera proposé aux patients pendant une durée 28 jours s'il est *per os* (doxycycline, amoxicilline ou céfuroxime axétil; mêmes dosages que ceux utilisés lors du premier traitement) ou pendant 14 à 28 jours s'il est IV. Dans ce cas-ci, la ceftriaxone (2 g DIE chez l'adulte; 75-100 mg/kg/j chez l'enfant) sera administrée en première intention, et comme autre option le céfotaxime (2 g TID chez l'adulte; 150-200 mg/kg/j chez l'enfant) ou la pénicilline G IV (18-24 millions d'unités / 4 h pour l'adulte ou 200 000-400 000 U/kg/j chez l'enfant).

Principaux constats

- Les traitements PO sont privilégiés pour traiter l'arthrite de Lyme, et ce sont généralement les mêmes (dosage compris) que ceux recommandés pour traiter l'EM, avec cependant une durée de traitement plus longue (de 28 à 30 jours). Seule la HAS se distingue en ne recommandant que la doxycycline comme médicament PO.
- Seul le *Red Book*® 2018 recommande l'azithromycine (7 à 10 jours) comme autre option de traitement.
- Les traitements IV devraient être favorisés en cas de contre-indication, de manifestations neurologiques ou cardiaques ou de persistance des symptômes pendant plusieurs semaines après un premier traitement antibiotique. La ceftriaxone est le plus souvent recommandée par les documents consultés. L'IDSA et la SREA-SAPMJ proposent aussi le céfotaxime et la pénicilline G pour traiter l'arthrite de Lyme. Mis à part la SREA-SAPMJ qui suggère un traitement IV pendant 14 jours, une durée de 28 jours est recommandée par les autres sources.
- Selon les parties prenantes consultées, les recommandations de l'IDSA sont généralement suivies, avec une priorisation pour la doxycycline PO à moins d'une contre-indication. Dans un tel cas, l'amoxicilline est proposée.
- Toutefois, en cas d'antécédents de réaction allergique très sévère aux bêta-lactamines, l'usage de la doxycycline pourrait être considéré pour la femme allaitante ou l'enfant de moins de 8 ans après discussion éclairée avec la patiente ou le parent (ou représentant légal) de l'enfant.
- Le recours à la ceftriaxone IV est réservé aux patients qui ont aussi des manifestations neurologiques en plus des atteintes articulaires. Pour la plupart des médecins spécialistes consultés, le céfotaxime et la pénicilline G n'ont jamais été prescrits dans ce contexte, la ceftriaxone étant privilégiée comme traitement IV.
- En cas de récurrence, l'arthrite peut être traitée à l'aide d'un second traitement PO pendant 28 jours, ou IV pendant une durée allant de 14 à 28 jours, en ayant recours aux mêmes antibiotiques que la première fois.

7.15. Choix de l'antibiothérapie - modalités d'usage dans le traitement de l'arthrite de Lyme - symptômes persistants

7.15.1. Guides de pratique clinique et lignes directrices

Tous les documents qui abordent la persistance des symptômes dans le contexte d'une arthrite de Lyme définissent cette situation comme suit : des patients qui présentent des symptômes plusieurs semaines après deux cures d'antibiothérapie orale ou parentérale et chez qui on note l'absence de preuve de la présence d'acide désoxyribonucléique (ADN) de *B. burgdorferi* dans le liquide synovial mesurée par un test de PCR.

Dans cette situation, une infiltration intra-articulaire de corticostéroïdes pourrait être envisagée, selon la HAS, sur avis d'un spécialiste. La SREA et la SPAMJ mentionnent quant à elles que ce traitement, suivi de méthotrexate, un agent antirhumatismal modificateur de la maladie (DMARD en anglais), qui devrait être administré par un rhumatologue. L'IDSA partage la même approche en spécifiant que l'objectif est de traiter les symptômes et non l'infection, laquelle est résolue par les cures d'antibiotiques. En cas de persistance des symptômes dans ce contexte, l'IDSA recommande l'usage d'AINS, d'infiltrats intra-articulaires de corticostéroïdes ou l'administration de DMARD comme l'hydrochloroquine, sur avis d'un rhumatologue. Si les symptômes persistants s'accompagnent de douleur ou limitent les activités de la vie quotidienne, la synovectomie arthroscopique pourrait diminuer la durée de l'inflammation dans les articulations touchées, selon les auteurs.

Seule la HAS formule une recommandation contre l'usage de corticostéroïdes par voie orale, les autres documents n'abordant pas cet aspect.

7.15.2. Données contextuelles et expérientielles

Pour les membres cliniciens du comité, en cas de persistance de l'arthrite de Lyme, un second traitement d'antibiotiques pendant 28 jours sera proposé aux malades et il sera considéré que l'infection est résolue après deux traitements antibiotiques (nombre maximal de traitements). Mais, si le patient continue à présenter des symptômes, des injections de corticostéroïdes intra-articulaires seront envisagées.

L'un des patients partenaires a été traité à l'aide d'injections intra-articulaires de corticostéroïdes, ce qui l'a soulagé. De plus, les médecins qui le suivent envisagent de lui prescrire du méthotrexate ou une synovectomie.

Principaux constats

- Un patient est considéré comme présentant des symptômes dit persistants si ces derniers se manifestent après un premier traitement antibiotique contre la maladie de Lyme.
- Une antibiothérapie pendant une plus longue durée ou supplémentaire (au-delà de deux traitements) n'est pas recommandée par les GPC.
- Les documents qui ont publié des recommandations cliniques étayaient peu la conduite thérapeutique en présence de symptômes persistants post-traitement, ce qui reflète en fait les lacunes scientifiques à cet égard.
- Selon les membres du comité consultatif, un maximum de deux traitements antibiotiques devraient être administrés aux patients qui présentent des symptômes persistants post-traitement, car il est considéré que l'infection par BB devrait alors être éradiquée. Toutefois, ils reconnaissent que les données scientifiques actuelles ne permettent pas d'établir avec certitude la cause de cette persistance outre les dommages causées par l'infection.
- La SREA et la SAPMJ proposent que des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pourraient être considérés pour compléter le traitement antibiotique, mais à la fin de celui-ci et non de manière concomitante, tout comme de la physiothérapie et un refroidissement appliqué sur la région affectée chez des patients atteints d'arthrite de Lyme.
- L'IDSA recommande l'usage d'AINS avant d'entreprendre une nouvelle antibiothérapie dans les cas de symptômes récidivants ou persistants (enflure des articulations ou *joint swelling*) après un premier traitement antibiotique.
- L'usage des corticostéroïdes devrait être évité lors d'un traitement antibiotique de l'arthrite de Lyme selon les parties prenantes consultées. Le recours à des anti-inflammatoires non stéroïdiens pourrait alors être envisagé pour un traitement ponctuel de la douleur en complément des antibiotiques.
- Une injection intra-articulaire de corticostéroïdes ou l'usage d'un agent antirhumatismal modificateur de la maladie pourrait être envisagé après un traitement antibiotique, selon les experts consultés. Le cas échéant, l'avis d'un médecin spécialiste ou d'un collègue expérimenté devrait être demandé.

7.16. Choix de l'antibiothérapie et coûts

Tous les antibiotiques recommandés et présentés pour traiter les différentes manifestations de la maladie de Lyme sont indiqués sur la Liste de médicaments de la RAMQ. En général, les traitements PO sont peu coûteux, car des génériques sont disponibles. Toutefois, ceux dispensés en IV, comme la ceftriaxone, sont plus coûteux pour le patient.

À titre indicatif, les tableaux 12 et 13 présentent les prix associés aux traitements de l'érythème migrant et de l'arthrite de Lyme – manifestations qui requièrent les durées de traitement les plus courtes et les plus longues.

Tableau 12 Coût des traitements de l'érythème migrant chez l'adulte

Médicaments	Posologie	Prix approximatif RAMQ	
		Prix unitaire	Montant total du traitement
Doxycycline	200 mg DIE x 10-14 j	0,5860 \$ (comprimé de 100 mg)	1,17 \$ x 10 = 11,72 \$ 1,17 \$ x 14 = 16,41 \$
Amoxicilline	500 mg TID x 14 j	0,1750 \$ (comprimé de 250 mg)	1,05 \$ x 14 = 14,70 \$
Céfuroxime axétil	500 mg BID x 14 j	0,7236 \$ (comprimé de 250 mg)	2,89 \$ x 14 = 40,46 \$
		1,4336 \$ (comprimé de 500 mg)	2,87 \$ x 14 = 40,14 \$
Ceftriaxone	2 g DIE x 14 j	24,13 \$ (2 g)	24,13 \$ x 14 = 337,82 \$
Azithromycine	500 mg DIE x 7 j	0,410 \$ (comprimé de 250 mg)	3,76 \$ x 7 = 26,35 \$
Clarithromycine	500 mg BID x 14 j	1,6292 \$ (comprimé de 500 mg)	3,38 \$ x 14 = 47,38 \$
Érythromycine	500 mg QID x 14 j	0,1828 \$ (comprimé de 250 mg)	1,46 \$ x 14 = 20,00 \$
		0,2211 \$ (capsule de 250 mg)	1,77 \$ x 14 = 25,00 \$
		0,8837 \$ (comprimé de 500 mg)	3,53 \$ x 14 = 49,00 \$
Céfotaxime	2 g TID x 14 j	16,6860 \$ (injection de 2 g)	50,06 \$ x 14 = 700,81 \$
Pénicilline	18-24 millions U / j x 14 j	2,40 \$ pour un format de 1 million d'U	43,20 \$ x 14 = 604,80 \$ 57,60 \$ x 14 = 806,40 \$

Sigles et acronymes : BID : *bis in die* : deux fois par jour; DIE : *diebus* : une fois par jour; j : jour; mg : milligramme; QID : *quater in die* : quatre fois par jour; TID : *ter in die* : trois fois par jour; U : unité.

Tableau 13 Coût des traitements de l'arthrite de Lyme chez l'adulte

Médicaments	Posologie	Prix approximatif RAMQ	
		Prix unitaire	Montant total du traitement
Doxycycline	200 mg DIE x 28 j	0,5860 \$ (comprimé de 100 mg)	1,17 \$ x 28 = 32,80 \$
Amoxicilline	500 mg TID x 28 j	0,1750 \$ (comprimé de 250 mg)	1,05 \$ x 28 = 29,40 \$
Céfuroxime axétil	500 mg BID x 28 j	0,7236 \$ (comprimé de 250 mg)	2,89 \$ x 28 = 81,00 \$
		1,4336 \$ (comprimé de 500 mg)	2,87 \$ x 28 = 80,30 \$
Ceftriaxone	2 g DIE x 28 j	24,13 \$ (2 g)	24,13 \$ x 28 = 675,64 \$
Azithromycine	500 mg DIE x 7-10 j	0,9410 \$ (comprimé de 250 mg)	3,76 \$ x 7 = 26,35 \$ 3,76 \$ x 10 = 37,64 \$
Clarithromycine	500 mg BID x 14-21 j	1,6292 \$ (comprimé de 500 mg)	3,38 \$ x 14 = 47,38 \$ 3,38 \$ x 21 = 71,06 \$
Érythromycine	500 mg QID x 14-21 j	0,1828 \$ (comprimé de 250 mg)	1,46 \$ x 14 = 20,00 \$ 1,46 \$ x 21 = 31,00 \$
		0,2211 \$ (capsule de 250 mg)	1,77 \$ x 14 = 25,00 \$ 1,77 \$ x 21 = 37,00 \$
		0,8837 \$ (comprimé de 500 mg)	3,53 \$ x 14 = 49,00 \$ 3,53 \$ x 21 = 74,00 \$
Céfotaxime	2 g TID x 28 j	16,6860 \$ (injection de 2 g)	50,06 \$ x 28 = 1401,62 \$
Pénicilline	18-24 millions U / j x 28j	2,40 \$ pour un format de 1 million d'U	43,20 \$ x 28 = 1 209,60 \$ 57,60 \$ x 28 = 1 612,80 \$

Sigles et acronymes : BID : *bis in die* : deux fois par jour; DIE : *diebus* : une fois par jour; j : jour; mg : milligramme; QID : *quater in die* : quatre fois par jour; TID : *ter in die* : trois fois par jour; U : unité.

7.17. Choix de l'antibiothérapie - antécédent de réaction allergique aux pénicillines

7.17.1. Guides de pratique clinique et lignes directrices

Les documents retenus proposent les céphalosporines ou les macrolides dans les cas d'allergie à la pénicilline, mais ils ne font aucune distinction à propos de la sévérité de la réaction antérieure, du type d'allergie ou du risque de réaction croisée. En particulier, les macrolides pourraient être administrés pour le stade localisé de la maladie de Lyme si le patient ne peut recevoir de doxycycline et qu'il a eu un antécédent de réaction allergique aux bêta-lactamines.

7.17.2. Données contextuelles et expérientielles

L'INESSS a élaboré en 2017 des outils pour soutenir les cliniciens dans le choix des bêta-lactamines à administrer à des patients qui ont un antécédent d'allergie aux pénicillines en fonction de la sévérité de cette réaction, du type d'allergie, du temps qui s'est écoulé depuis la réaction et du risque de réaction croisée entre les bêta-lactamines. Les membres du comité consultatif qui connaissent ces outils ont mentionné qu'un algorithme contextualisé à la maladie de Lyme suivant les recommandations de l'INESSS serait utile, particulièrement pour les populations à qui la doxycycline est généralement contre-indiquée. Les macrolides sont à considérer uniquement pour traiter l'érythème migrant isolé; les autres manifestations cliniques de la maladie de Lyme requerront une consultation auprès de médecins spécialistes.

Dans les cas d'antécédents de réaction très sévère où les bêta-lactamines ne peuvent être prescrites à moins de l'avis d'un allergologue, l'azithromycine et la clarithromycine seraient des choix à privilégier parmi les macrolides, selon certains membres, puisque le régime de l'érythromycine est peu propice pour faciliter l'adhésion au traitement en raison de sa prise quatre fois par jour.

La doxycycline pourrait être prescrite dans le cas d'une arthrite chez la femme allaitante ou l'enfant de moins de 8 ans qui auraient eu un antécédent de réaction allergique très sévère aux bêta-lactamines, après une discussion éclairée avec la patiente ou le parent (ou le représentant légal) du patient. Par contre, cette option serait à éviter chez la femme enceinte.

Principaux constats

- Les documents retenus proposent les céphalosporines ou les macrolides pour traiter certaines manifestations de la maladie de Lyme dans le cas d'allergie à la pénicilline, mais ils ne font aucune distinction à propos de la sévérité de la réaction antérieure, du type d'allergie ou du risque de réaction croisée.
- Il serait utile que l'algorithme de l'INESSS sur la prise de décision en cas d'antécédent d'allergie aux pénicillines soit contextualisé pour l'adapter à la maladie de Lyme, selon les parties prenantes consultées.

7.18. Traitement de soutien pour soulager les symptômes

7.18.1. Guides de pratique clinique et lignes directrices

Les documents analysés n'ont pas formulé de recommandations particulières concernant l'usage d'un traitement de soutien, sauf dans le contexte de l'arthrite de Lyme. La SREA et la SAPMJ indiquent que des anti-inflammatoires non stéroïdiens pourraient être considérés pour compléter le traitement antibiotique (mais à la fin de celui-ci et non de manière concomitante), tout comme de la physiothérapie et un refroidissement appliqué sur la région affectée chez des patients atteints d'arthrite de Lyme. L'IDSA recommande l'usage d'AINS avant d'entreprendre une nouvelle antibiothérapie dans les cas de symptômes récidivants ou persistants (enflure des articulations ou *joint swelling*) après

un premier traitement antibiotique. Le *Red Book*® 2018 ne suggère de recourir aux AINS qu'en cas de synovite persistante.

Les infiltrats intra-articulaires de corticostéroïdes seraient à éviter selon l'IDSA. Et, d'après la HAS, il faudrait attendre au moins trois semaines après la fin du traitement antibiotique pour y avoir recours.

7.18.2. Données contextuelles et expérientielles

Selon les membres du comité consultatif, les AINS sont indiqués selon les symptômes. Ces médicaments peuvent être prescrits de manière ponctuelle en même temps que les antibiotiques. Selon les cliniciens du comité pratiquant en pédiatrie, les enfants présentent en général peu de douleur dans les cas d'arthrite de Lyme.

Concernant les traitements de soutien, des membres du comité consultatif sont d'avis que les AINS sont indiqués selon les symptômes. Ces médicaments peuvent être prescrits de manière ponctuelle en même temps que les antibiotiques. Toutefois, les enfants présentent en général peu de douleur.

L'un des patients partenaires s'est vu prescrire des anti-inflammatoires qui l'ont soulagé (500 mg de naproxène par jour).

Principaux constats

- Les documents analysés n'ont pas formulé de recommandations particulières concernant l'usage de traitements de soutien, sauf dans le contexte de l'arthrite de Lyme.
- Pour soulager la douleur et les symptômes systémiques non spécifiques, l'ajout d'un antipyrétique/analgésique (p. ex. acétaminophène, ibuprofène) pourrait être considéré en complément du traitement antibiotique, selon les parties prenantes consultées.

7.19. Information et consignes à transmettre aux patients

7.19.1. Symptômes persistants post-traitement

7.19.1.1. Guides de pratique clinique et lignes directrices

Le NICE a réalisé une revue de la littérature afin de repérer l'information qui devrait être transmise aux patients pour qui le diagnostic de maladie de Lyme a été posé. Parmi ces renseignements, notons ce qui suit : cette maladie est causée par une infection bactérienne qui peut être traitée avec des antibiotiques; la plupart des patients récupèrent complètement; un traitement débuté rapidement après l'apparition des symptômes diminue le risque d'apparition d'autres symptômes et augmente la probabilité d'une guérison complète; il faudra peut-être un peu de temps avant que les symptômes régressent, mais que leur condition devrait s'améliorer dans les mois suivant l'amorce du traitement; il est possible d'avoir besoin d'un traitement additionnel pour soulager les symptômes (mais sans préciser de quel type de traitement il est question); ils doivent

parler avec leur médecin si leurs symptômes ne s'améliorent pas ou s'ils reviennent après la fin du traitement antibiotique; la prise d'un antibiotique ne procure pas une immunité à vie contre des infections futures et les patients peuvent être réinfectés s'ils sont à nouveau piqués par une tique.

7.19.1.2. Données contextuelles et expérientielles

Les membres du comité consultatif sont généralement en accord avec ces postulats. Ils croient également important que les patients soient informés des symptômes évocateurs de la maladie de Lyme aux stades disséminés, qui sont à surveiller, et de contacter un professionnel de la santé s'ils apparaissent. Les membres, dont les patients partenaires, trouvent aussi important que les patients soient informés de la possibilité que des symptômes puissent persister quelques semaines voire quelques mois après le traitement antibiotique. Toutefois, les données scientifiques actuelles ne permettent pas d'établir avec certitude la cause de cette persistance en dehors des dommages causés par l'infection. Les cliniciens sont souvent dans une impasse lorsque des symptômes persistent chez des patients et, dans ce cas, il est bon de réévaluer si ces symptômes pourraient être causés par une autre condition clinique, par exemple une maladie auto-immune ou une infection non bactérienne transmise par les tiques – sujet qui sera traité dans le deuxième volet des travaux de l'INESSS. Dans une telle situation, une réévaluation conjointe avec un ou plusieurs médecins spécialistes selon les symptômes présents pourrait être indiquée.

7.19.2. Réaction de Jarisch-Herxheimer

7.19.2.1. Guides de pratique clinique et lignes directrices

Le NICE et la HAS soulignent la possibilité de voir se produire la réaction de Jarisch-Herxheimer à la suite d'une antibiothérapie. La HAS souligne que cette réaction est « *une aggravation transitoire des symptômes (d'intensité et de durée variable, nommée par certains « réaction de Jarisch-Herxheimer ») après introduction du traitement est estimée à environ 15 % (5-25 %) dans les études. L'apparition de fièvre est plus rare de l'ordre de 2 %. C'est une réaction bénigne, ne justifiant pas l'arrêt de l'antibiothérapie et dont le traitement est symptomatique* ». Le NICE, quant à lui, explique que cette réaction peut provoquer une aggravation des symptômes au début du traitement en raison de la mort des bactéries spirochètes consécutive à l'antibiothérapie. Cette situation devrait amener le patient à contacter son médecin, mais il ne doit pas cesser de prendre ses antibiotiques, selon les auteurs.

Le NICE recommande d'être attentif au développement d'une allergie à l'antibiotique en cours et à la réaction de Jarisch-Herxheimer. Celle-ci peut exacerber les symptômes, mais elle ne requiert pas la cessation du traitement contrairement à la réaction allergique. La HAS spécifie que cette réaction peut aggraver de façon temporaire les symptômes après la prise d'antibiotiques et que, parfois, les exacerbations peuvent se prolonger; des phases d'amélioration et d'aggravation peuvent se produire en alternance.

Selon la HAS, cette réaction surviendrait chez 5 à 25 % des patients souffrant d'une infection par des bactéries spirochètes dont les *Borrelia*.

7.19.2.2. Données scientifiques

Une revue portant sur cette réaction a été repérée par la recherche systématique de la littérature scientifique. Les auteurs rapportent que la réaction de Jarisch-Herxheimer est une réaction inflammatoire systémique qui peut survenir à la suite du traitement d'une infection. Elle est causée par des bactéries spirochètes comme celles du groupe des *Borrelia burgdorferi sensu lato*. Selon les auteurs, elle serait méconnue ou confondue à tort avec une allergie médicamenteuse. Ses symptômes, tels que frissons, fièvre, myalgie et éruption cutanée, sont généralement ignorés et sous-déclarés puisque, souvent, ils sont présents avant le traitement [Butler, 2017]. Les médecins doivent anticiper une telle réaction et en informer les patients, selon ces auteurs.

Selon les ECRA qui ont étudié l'efficacité et l'innocuité des antibiotiques dans le traitement de différentes manifestations de la maladie de Lyme, et examiné cette réaction, aucun des antibiotiques ne serait associé à un risque plus élevé de survenue de la réaction de Jarisch-Herxheimer. Toutefois, ces essais n'avaient pas pour but premier d'étudier cette réaction et il est aussi possible qu'ils n'aient pas eu la puissance statistique pour démontrer cette association (faible N).

7.19.2.3. Données contextuelles et expérientielles

Concernant la réaction de Jarisch-Herxheimer, même s'ils la connaissent, les membres cliniciens du comité n'ont que peu ou pas été amenés à prendre en charge des patients qui auraient développé cette réaction, en particulier avec la maladie de Lyme. C'est surtout dans des cas de syphilis que la situation s'est présentée. Un membre a rapporté avoir constaté une légère exacerbation des symptômes dans des cas disséminé précoce. De plus, les patients n'auraient pas tendance à consulter de nouveau le médecin qui leur a prescrit l'antibiotique et ils attendraient la disparition spontanée des symptômes – données issues des enquêtes de la DSP de la Montérégie.

Un des patients partenaires a rapporté avoir été confronté à plusieurs reprises à des effets indésirables et à la réaction de Jarisch-Herxheimer (avec différents traitements). Cette personne a souffert, entre autres, de symptômes émotionnels au début de son traitement avec la ceftriaxone. De plus, elle a aussi éprouvé des céphalées très sévères au cours des deux dernières semaines de son premier traitement à la ceftriaxone, mais elle n'a pas été capable de joindre son médecin pour savoir si elle devait ou non poursuivre son traitement.

Les représentants de l'AQML ont souligné aussi que l'antibiothérapie provoque des réactions de Jarisch-Herxheimer chez les personnes qui ont la maladie de Lyme et, selon les représentants consultés, cette réaction n'est pas rare (90 % des patients, selon eux). Pour ces personnes, l'AQML suggère le diagnostic d'une infection à *Borrelia*. Toutefois, ce ne sont pas tous les médecins qui la connaissent et elle est souvent prise pour une réaction allergique au médicament.

Les membres cliniciens du comité consultatif sont d'accord avec le fait que les prescripteurs doivent anticiper une telle réaction dans un contexte de maladie de Lyme, qu'il est important d'informer les patients que celle-ci peut survenir dans les 24 à 48 heures suivant l'amorce du traitement et que, le cas échéant, la prise de l'antibiotique ne doit pas être interrompue. Les patients devraient être informés de communiquer avec un professionnel de la santé en cas de doute.

Principaux constats

- Outre le NICE, d'après les documents consultés, peu d'organisations ont formulé des directives concernant l'information à donner au patient.
- Selon les parties prenantes consultées, le patient devrait être informé de la possibilité que des symptômes puissent persister quelques semaines voire quelques mois après le traitement antibiotique. Les données scientifiques actuelles ne permettent pas d'établir avec certitude la cause de cette persistance outre les dommages causés par l'infection.
- Il est aussi important de renseigner le patient à propos des symptômes évocateurs de la maladie de Lyme à surveiller, et de contacter un professionnel de la santé en cas de doute, si une expansion de la rougeur est observée ou si d'autres symptômes apparaissent.
- Enfin, même si elle est peu fréquente, le patient devrait aussi être informé de la possibilité de développer la réaction de Jarisch-Herxheimer dans les 24 à 48 heures suivant l'amorce du traitement et, le cas échéant, de ne pas cesser la prise de l'antibiotique. Il doit être avisé de contacter un professionnel de la santé en cas de doute.

8. SUIVI, RAISONS DE LA CONSULTATION D'UN MÉDECIN SPÉCIALISTE OU DE L'ORIENTATION DES PATIENTS VERS LES SERVICES SPÉCIALISÉS

Rappel des questions

Pour optimiser la prise en charge globale et l'expérience de soins vécue par les patients :

- Dans quelles circonstances un professionnel de la santé de première ligne (c.-à-d. infirmière praticienne spécialisée, omnipraticien, urgentiste) devrait 1) consulter un ou des spécialistes et 2) orienter son patient vers un médecin spécialiste?
- Quel serait le suivi optimal à faire pour des patients dont le diagnostic a été établi et le traitement prescrit?

8.1. Guides de pratique clinique et lignes directrices

Le NICE recommande de discuter du diagnostic et de la prise en charge des patients de moins de 18 ans avec un médecin spécialiste, à moins qu'ils n'aient un érythème migrant isolé sans autres symptômes et atteintes compatibles avec la maladie de Lyme.

Le médecin spécialiste doit être choisi selon les symptômes présents [NICE, 2018a].

Dans le cas d'une cardite et en présence d'un bloc auriculo-ventriculaire (bloc auriculo-ventriculaire) de grade élevé, la HAS recommande une surveillance monitorée pour les patients avec suspicion clinique élevée de borréliose de Lyme et qui présentent une syncope ou un bloc auriculo-ventriculaire du 2^e ou 3^e degré. Quant à l'IDSA, elle propose un monitoring cardiaque des personnes avec un bloc auriculo-ventriculaire (bloc de 1^{er} degré avec un PR supérieur à 300 ms, ou de 2^e ou de 3^e degré) et elle indique qu'un stimulateur cardiaque temporaire pourrait être posé à de tels patients.

8.2. Données contextuelles et expérientielles

Plusieurs membres du comité consultatif ont souligné que le clinicien devrait discuter avec un médecin spécialiste de la prise en charge des patients qui ont reçu un diagnostic de stade disséminé de la maladie. La consultation de ce spécialiste ne serait pas nécessaire dans le cas d'un patient qui manifeste seulement des atteintes cutanées. Par ailleurs, il a été soulevé que des électrocardiogrammes (ECG) de contrôle sérieux pourraient être requis afin de s'assurer de la résolution favorable du bloc auriculo-ventriculaire du premier degré lors d'un traitement PO. Les membres étaient par ailleurs en accord avec la recommandation de la HAS concernant le monitoring cardiaque des personnes avec un bloc de 2^e ou 3^e degré traitées par IV.

La mise en place en 2017 du centre de répartition des demandes de service (CRDS) facilite maintenant l'accès aux médecins spécialistes en permettant aux cliniciens de

première ligne de définir une priorité qui déterminera le délai avant que le patient soit vu par un médecin de la spécialité visée selon son jugement clinique. Il a été mentionné que les cliniciens de première ligne ne devraient pas hésiter à consulter un médecin spécialiste en cas de doute. Par exemple, un microbiologiste-infectiologue pourrait être consulté afin qu'une décision conjointe soit prise relativement à l'amorce rapide d'une antibiothérapie si elle est indiquée afin d'éviter l'émergence de complications.

Le système de garde par établissement (ou CISSS/CIUSSS) auquel tous les microbiologistes-infectiologues participent est une condition gagnante pour ce travail conjoint, mais encore faut-il que ce service soit utilisé, ce qui ne semble pas être le cas actuellement dans le contexte de la maladie de Lyme d'après certaines parties prenantes consultées. Or, pour soutenir la première ligne, les médecins spécialistes peuvent dispenser des conseils ou aider à la prise de décision concernant le recours aux tests sérologiques ou prendre la décision d'amorcer ou non une antibiothérapie avant l'obtention des résultats. Par ailleurs, lorsque les résultats des tests sont négatifs mais que le tableau clinique est compatible avec la maladie de Lyme et que les autres conditions cliniques ont été exclues, une discussion avec un ou des médecins spécialistes pourrait aussi être indiquée.

Principaux constats

Outre les recommandations du NICE, il y a peu de directives concernant les situations qui requièrent la consultation des médecins spécialistes puisque les GPC sont généralement conçus pour des médecins spécialistes et non des cliniciens de première ligne.

Selon les parties prenantes consultées, les situations où une discussion avec un ou des médecins spécialistes pour une prise de décision conjointe pourrait être pertinentes sont :

- lorsqu'un doute subsiste à propos de l'atteinte, à savoir si elle est due à la maladie de Lyme et que la décision de recourir ou non à un test sérologique ou d'offrir une antibiothérapie doit être prise;
- lorsque les résultats d'un test sérologique sont négatifs mais que le tableau clinique est compatible avec la maladie de Lyme et que les autres conditions cliniques ont été exclues.

La prise en charge des patients qui ont reçu leur diagnostic aux stades disséminés devrait être discutée avec un médecin spécialiste.

DISCUSSION

Le présent rapport avait pour objectif l'élaboration de recommandations relativement au diagnostic, au traitement et au suivi des patients atteints de la maladie de Lyme à un stade localisé ou disséminé.

Bilan des principaux constats

Les principaux constats présentés dans cette section découlent de l'intégration des données scientifiques, des recommandations de bonne pratique ainsi que de l'information contextuelle et des savoirs expérientiels recueillis.

La présentation de la maladie de Lyme varie d'un patient à l'autre, tant sur le plan des manifestations et de leur intensité que sur celui de la vitesse de progression de la maladie. En plus de l'érythème migrant isolé en forme de cible, d'autres atteintes doivent mener à soupçonner la maladie de Lyme, comme l'érythème migrant multiple, la paralysie faciale et le gonflement d'une articulation.

L'évaluation du tableau clinique est un élément important du processus diagnostique puisque les manifestations de la maladie sont peu spécifiques et qu'elles sont compatibles avec une variété d'autres maladies. L'évaluation de la compatibilité du tableau clinique avec la maladie de Lyme doit tenir compte du risque d'exposition aux tiques, de l'ensemble des atteintes du patient et des autres conditions cliniques possibles. Alors que certains points sont en faveur du diagnostic (p. ex. piqûre de tique documentée), d'autres réduisent sa probabilité sans toutefois l'exclure (p. ex. ambiguïté quant au risque d'exposition aux tiques).

L'établissement du diagnostic est l'enjeu principal de la maladie de Lyme. À l'exception de l'érythème migrant isolé, aucune manifestation n'a une valeur diagnostique assez élevée pour établir le diagnostic chez un patient qui présente un tableau clinique compatible. De plus, la sensibilité faible des tests sérologiques actuellement disponibles au début de l'infection ainsi que leur incapacité à distinguer une infection active d'une infection passive fait en sorte qu'à eux seuls ils servent davantage à compléter le tableau clinique qu'à établir le diagnostic ou à l'exclure.

La conduite thérapeutique à tenir pour traiter la maladie de Lyme à un stade localisé ou disséminé ne semble pas poser un problème particulier lorsque le diagnostic de maladie de Lyme a été établi. Toutefois, une bonne évaluation de l'état général du patient est requise puisque la présence de manifestations du stade disséminé précoce non repérées pourrait entraîner un mauvais choix d'antibiotique ou une durée de traitement inappropriée à la condition du patient.

Même si, dans l'état actuel des connaissances, il n'y a pas de différence statistiquement significative concernant l'efficacité et l'innocuité des différents antibiotiques dans les différents contextes étudiés, les paramètres pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de la ceftriaxone et de la doxycycline en font des choix privilégiés par les cliniciens selon qu'un traitement intraveineux ou *per os* est requis. Cependant,

puisque les monographies des tétracyclines (dont la doxycycline) déconseillent leur usage au cours de la période de formation des dents, la doxycycline n'était pas, jusqu'à tout récemment, une option recommandée pour le traitement *per os* de la maladie de Lyme chez les enfants de moins de 8 ans et la femme qui allaite. Or, selon les résultats des études analytiques disponibles, la doxycycline administrée à des doses moyennes de 2 à 10 mg/kg/jour et pour une durée totale moyenne de 5,5 à 21 jours à l'enfant de moins de 8 ans n'entraînerait pas d'effets sur sa dentition permanente (modification de la teinte des dents ou apparition d'une coloration particulière) (niveau de preuve faible). C'est pourquoi le *RedBook®* recommande, depuis l'été 2018, l'usage de la doxycycline en première intention pour le traitement du stade localisé et disséminé précoce de la maladie de Lyme chez cette population, un virage que l'INESSS a également entrepris mais uniquement après une discussion éclairée avec la patiente ou le parent (ou représentant légal) du patient sur les risques et avantages de ce traitement.

Par ailleurs, même si le traitement antibiotique semble efficace selon les données scientifiques et le savoir expérientiel des cliniciens consultés, des symptômes peuvent apparaître si le choix de l'antibiothérapie n'était pas approprié à la condition du patient ou ils pourraient persister pendant une plus ou moins longue période si le patient a reçu son diagnostic aux stades disséminés de la maladie. Le patient doit donc être informé de ces éventualités en plus de la possibilité de développer une réaction de Jarisch-Herxheimer dans les 24 à 48 heures suivant l'amorce du traitement.

Enfin, lorsqu'un doute subsiste à propos de l'atteinte, à savoir si elle est due à la maladie de Lyme, qu'une décision doit être prise relativement à la nécessité de faire une requête de sérologie ou à propos de la pertinence d'offrir une antibiothérapie et qu'un résultat de sérologie est négatif chez un patient qui présente un tableau clinique compatible avec la maladie de Lyme (autres conditions cliniques possibles exclues), une discussion avec un médecin spécialiste devrait être envisagée.

Forces et limites

Une des forces majeures des travaux de l'INESSS est la recherche rigoureuse de la littérature scientifique puis une évaluation critique des données recueillies, ainsi que la triangulation des données scientifiques, contextuelles et expérientielles. Dans le cadre du présent projet, les données scientifiques proviennent d'une recension systématique des documents présentant des recommandations de bonne pratique clinique, des revues systématiques et des études primaires, dont les données ont été réanalysées en fonction du lieu où a été contractée la maladie (Amérique du Nord versus Europe pour tenir compte des génoespèces différentes). Les données contextuelles, quant à elles, ont été obtenues par le biais d'informateurs clés et de documents publics. Finalement, le savoir expérientiel a été recueilli auprès des membres d'un comité consultatif formé de cliniciens, dont des médecins spécialistes dans différentes disciplines, d'un expert en analyse de laboratoire et en surveillance acarologique, puis de deux patients partenaires atteints respectivement de la neuroborréliose et de l'arthrite de Lyme. Des consultations avec des représentants de l'AQML puis des entrevues avec huit patients qui ont eu la maladie de Lyme ont complété la collecte des savoirs expérientiels.

Plusieurs revues systématiques de la littérature scientifique ont été réalisées pour mener à leur terme les travaux présentés dans ce rapport, notamment pour juger de la valeur diagnostique de certaines manifestations de la maladie, de la valeur des analyses de laboratoire, de l'efficacité et de l'innocuité des antibiotiques, de l'efficacité et de l'innocuité de la doxycycline chez les enfants exposés *in utero*, par l'allaitement ou qui sont âgés de moins de 8 ans, de l'impact de la maladie de Lyme sur la qualité de vie des patients, de l'expérience de soins des patients atteints de la maladie de Lyme et de la perspective des cliniciens relativement à cette maladie. Enfin, une revue systématique des documents présentant des recommandations cliniques a aussi été réalisée.

Les travaux se distinguent des guides de pratique clinique publiés, notamment par le fait qu'ils tiennent compte de la valeur diagnostique des analyses de laboratoire et des symptômes et signes dans le contexte nord-américain. L'analyse et la détermination du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité comparative des antibiotiques ont aussi été faites dans cette optique. Or, les guides de pratique clinique publiés et inclus dans l'analyse ont plutôt appuyé leurs recommandations sans tenir compte du lieu où la maladie a été contractée ni de l'endroit où les tests ont été faits. De plus, certains documents ne présentent pas l'argumentaire ou les données à l'origine de leurs recommandations, contrairement à l'INESSS. La mise en commun des expertises et des disciplines variées au sein du comité consultatif dont les membres ont contribué à l'élaboration des recommandations et des outils de transfert des connaissances est un autre élément qui distingue les travaux de l'INESSS de ceux des autres concepteurs de lignes directrices.

Enfin, même si ce rapport repose sur des données scientifiques et une triangulation de trois sources de données, certaines limites méritent d'être relevées. D'abord, les niveaux de preuve scientifique sont principalement faibles ou insuffisants compte tenu des devis, du nombre de sujets et des limites méthodologiques des études. Par exemple, la majorité des études diagnostiques étaient de devis cas-témoins, un devis peu approprié dans ce contexte puisque la sensibilité est estimée chez un groupe de patients qui ont de forts risques d'avoir un test positif et puisque la spécificité est estimée chez un groupe de personnes chez qui la maladie a de fortes chances d'être absente (p. ex. donneurs sains). Les études sur l'efficacité comparative des antibiotiques sont quant à elles peu nombreuses (exception faite pour celles portant sur l'EM) et quasiment toujours de faible qualité (petit nombre de patients, présence de biais, etc.). Par ailleurs, elles n'ont pas été conçues de façon à démontrer des différences relativement à la fréquence et au degré de gravité des effets indésirables.

Impact clinique des travaux

La méconnaissance des professionnels de la santé au regard de l'évaluation du risque d'exposition aux tiques et des éléments à considérer dans l'établissement du diagnostic, qui a été mise en lumière par les travaux [INESSS, 2019a], doit être examinée afin d'homogénéiser la pratique et de favoriser la prise en charge optimale des individus qui ont été piqués par une tique et sont suspectés d'être atteints de la maladie de Lyme, partout au Québec. La mise à la disposition par l'INESSS d'outils d'aide à la décision

clinique destinés aux cliniciens devrait les soutenir dans leur pratique et favoriser un diagnostic plus précoce des cas qui se présenteront avec des atteintes du stade disséminé. Ces outils devraient aussi entraîner un usage plus judicieux des analyses de laboratoire et une meilleure interprétation des résultats ainsi qu'un usage optimal des antibiotiques selon la présentation clinique.

Impact des travaux sur la recherche

Les travaux ont notamment mis en lumière le manque de données relativement à :

- la valeur diagnostique des analyses sérologiques utilisées au Québec et le devenir des patients séropositifs et séronégatifs;
- l'efficacité des antibiotiques en termes de posologie, formulation et durée, recommandés pour traiter la cardite de Lyme et les atteintes du système nerveux central, dont celle du nerf optique;
- l'efficacité et l'innocuité de la doxycycline chez les enfants de moins de 8 ans dans le traitement des différentes manifestations de la maladie de Lyme dont un traitement PO est recommandé.

Pour éventuellement aider la pratique relative à cette maladie émergente, des budgets de recherche pourraient être octroyés à des chercheurs ou instituts de recherche afin de canaliser les efforts et de bâtir à partir des zones d'ombre mises en lumière dans les travaux effectués par l'INESSS.

CONCLUSION

En raison de la nature complexe et multisystémique de la maladie de Lyme, une approche globale et centrée sur le patient devrait être visée. Or, l'expérience des cliniciens québécois concernant la maladie de Lyme est limitée et concentrée dans les régions à haut risque comme l'Estrie et la Montérégie. Considérant que cette maladie est en émergence et que les Québécois se déplacent, des cas de maladie de Lyme risquent de se manifester de plus en plus à l'extérieur des régions à haut risque. Les outils de transfert de connaissances développés en fonction des recommandations cliniques du présent document vont soutenir les professionnels de la santé dans leur prise de décision clinique au regard du diagnostic et du choix de l'antibiothérapie optimale. La diffusion puis l'appropriation de ces outils d'aide à la décision clinique seront une première étape qui devrait pallier certains manques en matière de diagnostic et ainsi amener des changements dans la pratique en plus d'offrir une expérience de soins améliorée. Les recommandations portant sur la forme controversée de la maladie de Lyme (parfois dite chronique) et les co-infections, qui seront publiées en 2020, viendront compléter les travaux.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES

DIAGNOSTIC	Prise de décision par consensus des membres du comité consultatif
Recommandations liées à l'anamnèse	
Compte tenu du fait que la maladie de Lyme peut toucher plusieurs systèmes, la possibilité d'exposition aux tiques devrait être évaluée chez des patients qui se présentent avec : ○ une ou des lésions cutanées rougeâtres qui s'étendent et qui sont présentes depuis plus de 48 h; ○ des signes neurologiques tels qu'une névrite crânienne (en particulier une paralysie faciale), une mononeuropathie, une mononévrite multiple, une radiculopathie sans autre cause, une plexopathie ou une méningite aseptique; ○ des signes cardiaques tels que la présence d'arythmie, de troubles de conduction, de péricardite ou de myocardite; ○ des signes musculosquelettiques tels que le gonflement important d'une articulation (principalement le genou), l'oligoarthrite et des poussées d'arthrite entrecoupées de rémission sans traitement.	> 80 %
En présence de signes évocateurs de la maladie de Lyme, le questionnaire d'évaluation du patient devrait être bonifié en y intégrant des questions relatives à l'éventuelle exposition aux tiques à pattes noires (p. ex. habitudes de vie du patient et de ses proches, activités extérieures [loisirs et travail], secteurs géographiques du domicile ou visités, proximité d'animaux de compagnie en contact avec l'extérieur).	Unanime
Considérant que la possibilité d'une exposition aux tiques est un élément important du tableau clinique, le questionnaire d'évaluation devrait tenir compte des lieux d'exposition possibles aux tiques, soit des régions et des pays visités par le patient.	Unanime
Considérant que les tiques peuvent voyager sur tout le territoire québécois et que les zones d'endémicité telles que décrites sur la carte de l'INSPQ ont un objectif de santé publique et non clinique, la carte devrait être utilisée pour évaluer la probabilité d'un contact significatif avec les tiques, mais pas pour exclure le diagnostic.	Unanime
Les zones géographiques situées près des zones où la tique est endémique, telles que décrites sur les cartes de l'INSPQ, devraient être considérées comme des zones à risque de contracter la maladie de Lyme.	> 80 %
Une piqûre de tique documentée devrait être interprétée comme une possibilité d'exposition aux tiques. <i>Si l'exposition s'est produite dans une zone à haut risque, elle est significative pour la maladie de Lyme.</i>	Unanime
L'absence d'une piqûre de tique documentée ne devrait pas servir à exclure la maladie de Lyme.	Unanime
En présence de manifestations évocatrices de la maladie de Lyme, un examen physique, y compris un examen neurologique, et la recherche d'une lésion cutanée pouvant correspondre à un érythème migrant ou à d'autres manifestations évocatrices du stade disséminé précoce de la maladie devraient être faits.	Unanime

Puisque les manifestations évocatrices de la maladie de Lyme sont compatibles avec une variété d'autres maladies, les autres conditions cliniques qui pourraient expliquer ces manifestations devraient être considérées lors de l'anamnèse. <i>La priorisation des diagnostics différentiels devrait tenir compte du tableau clinique du patient, de la possibilité d'exposition aux tiques et du lieu d'exposition.</i>	Unanime
Recommandations liées à l'établissement du diagnostic en présence d'un érythème migrant <i>Les recommandations suivantes s'appliquent à un patient qui présentait des manifestations évocatrices de la maladie de Lyme lors de la consultation et dont le tableau clinique est compatible avec la maladie de Lyme à la suite d'une évaluation du risque d'exposition aux tiques, d'un examen physique et de la prise en considération des autres conditions cliniques possibles.</i>	
Une lésion répondant à la définition suivante devrait être considérée comme un érythème migrant isolé typique : « Rougeur cutanée circulaire généralement progressive d'au moins 5 cm de diamètre, qui est peu ou pas associée à la douleur et à la démangeaison et qui dure au moins 48 heures. La lésion peut être homogène ou annulaire et elle n'a pas toujours l'apparence d'une cible. De plus, elle peut être très pâle et avoir des contours mal délimités. »	Unanime
En présence d'un érythème migrant isolé typique, le diagnostic de maladie de Lyme devrait être établi sans recourir aux tests sérologiques pour décider d'amorcer le traitement.	> 80 %
Les résultats de la sérologie n'étant pas sensibles dans le contexte de l'érythème migrant isolé, qu'il soit typique ou non, les tests sérologiques ne devraient pas être effectués.	> 80 %
Advenant le besoin de documenter une sérologie chez un patient qui présente un érythème migrant isolé (qu'il soit typique ou non), la requête de sérologie devrait être retardée de 4 à 6 semaines et la décision d'y recourir devrait être discutée avec un médecin spécialiste.	> 80 %
Si le clinicien doute que la rougeur de moins de 5 cm peut être attribuable à la maladie de Lyme ou qu'une lésion cutanée correspond à un érythème migrant isolé atypique sans autre symptômes du stade disséminé précoce, l'option de l'observation devrait être envisagée.	> 80 %
L'option de l'observation devrait tenir compte des points suivants : • Le contour de la rougeur devrait être délimité et le diamètre mesuré pour objectiver une éventuelle expansion, par le patient ou un professionnel de la santé. • Une photo avec un élément de mesure pourrait être prise et conservée par le patient. • Le patient devrait être invité à redélimiter le contour de la rougeur et à prendre des photos avec un élément de mesure si une expansion est observée. • Le patient devrait être informé des symptômes et signes évocateurs de la maladie de Lyme à surveiller et de contacter un professionnel de la santé en cas de doute ou si une expansion de la rougeur ou de la lésion atypique est observée.	Unanime
En présence d'une lésion cutanée qui ne correspond pas à un érythème migrant isolé typique et dont la progression n'a pas pu être documentée, une discussion avec un collègue expérimenté ou un médecin spécialiste devrait être considérée avant d'établir un diagnostic de maladie de Lyme.	> 80 %

Recommandations liées à l'établissement du diagnostic en présence de manifestation des stades disséminés précoce et tardif (absence d'une lésion cutanée pouvant correspondre à un érythème migrant typique, puisque celle-ci permet le diagnostic)

Les recommandations suivantes s'appliquent à un patient qui présente des manifestations évocatrices de la maladie de Lyme lors de la consultation et pour qui le tableau clinique est compatible avec la maladie de Lyme à la suite d'une évaluation du risque d'exposition aux tiques, d'un examen physique et de la considération des autres conditions cliniques possibles. Elles ne s'appliquent pas à un patient qui présente un érythème migrant isolé typique, mais elle s'applique à un patient qui présente une lésion cutanée qui n'y correspond pas.

En présence de symptômes et signes évocateurs du stade disséminé (lésions cutanées multiples, atteintes neurologiques, cardiaques et articulaires) et d'une suspicion élevée de maladie de Lyme, une requête de sérologie devrait être faite.	Unanime
Dans certaines conditions, il peut être indiqué d'amorcer l'antibiothérapie au moment de la requête des tests sérologiques (p. ex. en cas d'érythème migrant multiple combiné à une suspicion élevée de maladie de Lyme); une discussion avec un collègue expérimenté ou un médecin spécialiste devrait être considérée avant d'envisager cette possibilité	Unanime
En présence de symptômes et signes évocateurs du stade disséminé précoce (lésions cutanées multiples, atteintes neurologiques et cardiaques) et d'un haut taux de suspicion de la maladie de Lyme, le diagnostic de maladie de Lyme ne devrait pas être exclu sur la seule base d'un test sérologique négatif.	> 80 %
Lorsqu'un résultat négatif de sérologie est obtenu chez un patient qui présente des symptômes et signes évocateurs des stades disséminés précoce et tardif (p. ex. lésions cutanées multiples, atteintes neurologiques, cardiaques et articulaires) et que la suspicion de maladie de Lyme est élevée, une discussion avec un collègue expérimenté ou un médecin spécialiste devrait être considérée avant d'exclure un diagnostic de maladie de Lyme et afin d'évaluer la pertinence de faire une nouvelle requête de sérologie de 4 à 6 semaines plus tard.	Unanime
Lorsqu'une ponction du liquide articulaire ou du liquide céphalorachidien est envisagée chez un patient pour lequel la maladie de Lyme est un des diagnostics suspectés, une discussion avec un collègue expérimenté ou un médecin spécialiste devrait être considérée afin d'évaluer la pertinence de faire une requête de PCR (liquide articulaire ou céphalorachidien) ou de recherche d'anticorps (liquide céphalorachidien).	> 80 %
Les résultats de la PCR dans le liquide articulaire ou le liquide céphalorachidien et de la recherche d'anticorps dans le liquide céphalorachidien devraient être analysés avec le médecin spécialiste.	> 80 %

Recommandations liées à la requête des tests sérologiques

Considérant que les tests sérologiques ne permettent pas de discriminer une infection active par rapport à une infection passée, une requête de sérologie ne devrait pas être faite pour objectiver la réponse à l'antibiothérapie.	Unanime
Considérant que les tests sérologiques ne permettent pas de discriminer une infection active par rapport à une infection passée et que le niveau de séroprévalence de la population varie selon les secteurs géographiques, une requête de sérologie pour un patient qui ne présente pas de symptômes et signes évocateurs de la maladie de Lyme ou dont le tableau clinique n'est pas compatible avec la maladie de Lyme ne devrait pas être présentée afin d'éviter les erreurs de diagnostic.	Unanime

Considérant que le temps écoulé entre l'apparition des premières manifestations de la maladie de Lyme et la requête de sérologie a un impact sur les tests sérologiques effectués, le moment de l'apparition des premières manifestations de la maladie devrait être inscrit sur le formulaire de requête de sérologie afin de favoriser un usage judicieux des analyses de laboratoire.	> 80 %
Considérant que les tests d'immunobuvardage commerciaux américains sont peu sensibles pour détecter la maladie de Lyme contractée en Europe, le ou les continents possibles d'exposition aux tiques devraient être spécifiés sur le formulaire de requête de sérologie afin que les tests d'immunobuvardage appropriés soient utilisés.	Unanime
Recommandations liées à l'interprétation des tests d'immunobuvardage	
Compte tenu de la faible valeur diagnostique des résultats d'IgM, un résultat d'immunobuvardage IgM positif et IgG négatif ne devrait pas être utilisé comme argument en faveur d'une infection par les bactéries du complexe <i>B. burgdorferi s.l.</i> <i>Si la suspicion de maladie de Lyme est élevée, une discussion avec un collègue expérimenté ou un médecin spécialiste devrait être considérée afin d'évaluer la pertinence d'effectuer une nouvelle requête de sérologie de 4 à 6 semaines plus tard.</i>	> 80 %
Un résultat positif d'IgG obtenu par immunobuvardage (à la suite d'un ELISA positif ou équivoque) chez un patient qui présente des symptômes et signes évocateurs de la maladie de Lyme et pour lequel la suspicion de la maladie est élevée devrait suggérer une infection par les bactéries du complexe <i>B. burgdorferi s.l.</i> indépendamment du résultat d'IgM.	Unanime
Dans l'état actuel des connaissances, un résultat positif d'ELISA dont l'antigène est VlsE (peptide synthétique ou protéine entière) ne devrait pas être utilisé sans test de confirmation pour compléter le tableau clinique chez les patients suspectés d'avoir la maladie de Lyme.	Unanime

TRAITEMENT	Prise de décision par consensus des membres du comité consultatif
Principes de traitement	
La décision d'amorcer une antibiothérapie devrait reposer sur l'évaluation du risque d'exposition aux tiques à pattes noires, la présentation clinique et l'exclusion d'autres conditions cliniques possibles. En cas de doute, l'avis d'un collègue expérimenté ou d'un médecin spécialiste devrait être demandé.	> 80 %
Avant de prescrire un antibiotique pour traiter une atteinte (cutanée, cardiaque ou du système nerveux périphérique) qui serait fortement attribuable à la maladie de Lyme, le clinicien devrait s'assurer de l'absence d'atteintes du système nerveux central (p. ex. névrite optique, encéphalomyélite), des méninges et d'atteintes articulaires évocatrices de l'arthrite de Lyme pour choisir l'antibiotique approprié et ajuster la durée du traitement en conséquence.	Unanime
En cas de doute que la rougeur de moins de 5 cm peut être attribuable à la maladie de Lyme, et en l'absence d'autres manifestations évocatrices du stade disséminé, l'option d'observation pourrait être envisagée.	> 80 %
Le contour de la rougeur de moins de 5 cm devrait être délimité et le diamètre mesuré par le patient ou un professionnel de la santé pour objectiver une éventuelle expansion. Une photo avec une mesure pourrait être prise et conservée par le patient. Lorsque la lésion est déjà de 5 cm ou plus au moment de la consultation, l'expansion n'est pas nécessairement à rechercher puisqu'elle a tendance à se stabiliser.	Unanime
En cas d'hésitation entre une cellulite infectieuse et une rougeur pouvant être un érythème migrant typique ou atypique isolé, un traitement ciblant les deux pathologies devraient être privilégiées (p.ex céfuroxime axétil). À cet égard, consulter les deux GUO de l'INESSS sur le traitement de la cellulite infectieuse chez l'enfant et l'adulte.	Unanime
Lorsque le patient a des antécédents de réaction allergique très sévère à un antibiotique de la classe des pénicillines, dans le contexte d'un érythème migrant isolé, privilégier l'azithromycine ou la clarithromycine si la doxycycline est contre-indiquée.	Unanime
Lorsque le patient a des antécédents de réaction allergique très sévère à un antibiotique de la classe des pénicillines, dans le contexte d'une arthrite de Lyme chez l'enfant de moins de 8 ans, l'usage de la doxycycline pourrait être considéré.	> 80 %
Lorsque la patiente a des antécédents de réaction allergique très sévère à un antibiotique de la classe des pénicillines, dans le contexte d'une arthrite de Lyme chez la femme allaitante, l'usage de la doxycycline pourrait être considéré.	> 80 %
Lorsque le patient a des antécédents de réaction allergique très sévère à un antibiotique de la classe des pénicillines ou des tétracyclines, un spécialiste en allergie devrait être consulté.	> 80 %
Dans l'état actuel des connaissances et compte tenu de la disponibilité d'autres options thérapeutiques aussi efficaces, la doxycycline ne devrait pas être prescrite aux femmes enceintes (sauf dans certains cas particuliers et sur l'avis d'un médecin spécialiste) chez qui la maladie de Lyme a été diagnostiquée.	Unanime

Érythème migrant	
Avant de prescrire un antibiotique pour traiter un érythème migrant isolé, l'absence d'autres symptômes et signes doit être vérifiée afin d'ajuster le type et la durée de l'antibiothérapie en conséquence.	Unanime
Chez l'adulte, à l'exception de la femme enceinte, qui présente une rougeur compatible avec un érythème migrant isolé SANS symptômes systémiques généraux, lorsque la maladie de Lyme est fortement suspectée, l'usage de la doxycycline PO (100 mg BID) x 10 jours (10-14 jours) devrait être privilégié.	Unanime
Chez l'adulte qui présente une rougeur compatible avec un érythème migrant isolé SANS symptômes systémiques généraux, lorsque la maladie de Lyme est fortement suspectée, l'amoxicilline PO (500 mg TID) x 14 jours (14-21 jours) ou le céfuroxime axétil PO (500 mg BID) x 14 jours (14-21 jours) devraient être des solutions de remplacement par rapport à la doxycycline en présence d'une contre-indication absolue.	Unanime
Chez l'enfant de 8 ans et plus qui présente une rougeur compatible avec un érythème migrant isolé SANS symptômes systémiques généraux, lorsque la maladie de Lyme est fortement suspectée, l'usage de la doxycycline PO (4,4 mg/kg/j divisé en 2 doses [max. 100 mg/dose]) x 10 jours (10-14 jours) devrait être privilégié.	> 80 %
Chez l'enfant de moins de 8 ans qui présente une rougeur compatible avec un érythème migrant isolé SANS symptômes systémiques généraux, lorsque la maladie de Lyme est fortement suspectée, l'usage de la doxycycline PO (4,4 mg/kg/j divisé en 2 doses [max. 100 mg/dose]) x 10 jours (10-14 jours) pourrait être privilégié à la suite d'une discussion éclairée avec le parent (ou le représentant légal) du patient.	> 80 %
Chez l'enfant qui présente une rougeur compatible avec un érythème migrant isolé SANS symptômes systémiques généraux, lorsque la maladie de Lyme est fortement suspectée, l'amoxicilline PO (50 mg/kg/j divisée en 3 doses [max. 500 mg/dose]) x 14 jours (14-21 jours) ou le céfuroxime axétil PO (30 mg/kg/j divisé en 2 doses [max. 500 mg/dose]) x 14 jours (14-21 jours) devraient être des options de remplacement de la doxycycline.	> 80 %
À l'exception de la femme enceinte, chez l'adulte qui présente une rougeur compatible avec un érythème migrant isolé AVEC symptômes systémiques généraux OU un érythème migrant multiple avec ou sans symptômes systémiques généraux, lorsque la maladie de Lyme est fortement suspectée, l'usage de la doxycycline PO (100 mg BID) x 14 jours (14-21 jours) devrait être privilégié.	> 80 %
Chez l'adulte qui présente une rougeur compatible avec un érythème migrant isolé AVEC symptômes systémiques généraux OU un érythème migrant multiple avec ou sans symptômes systémiques généraux, lorsque la maladie de Lyme est fortement suspectée, l'amoxicilline PO (500 mg TID) x 14 jours (14-21 jours) ou le céfuroxime axétil PO (500 mg BID) x 14 jours (14-21 jours) devraient être des options de remplacement de la doxycycline en présence d'une contre-indication absolue.	> 80 %
Chez l'enfant de 8 ans et plus qui présente une rougeur compatible avec un érythème migrant isolé AVEC symptômes systémiques généraux OU un érythème migrant multiple avec ou sans symptômes systémiques généraux, lorsque la maladie de Lyme est fortement suspectée, l'usage de la doxycycline PO (4,4 mg/kg/j divisée en 2 doses [max. 100 mg/dose]) x 14 jours (14-21 jours) devrait être privilégié	> 80 %
Chez l'enfant de moins de 8 ans qui présente une rougeur compatible avec un érythème migrant isolé AVEC symptômes systémiques généraux OU un érythème migrant multiple	> 80 %

avec ou sans symptômes systémiques généraux, l'usage de la doxycycline PO (4,4 mg/kg/j divisée en 2 doses [max. 100 mg/dose]) x 14 jours (14-21 jours) pourrait être privilégié à la suite d'une discussion éclairée avec le parent (ou le représentant légal) du patient.	
Chez l'enfant qui présente une rougeur compatible avec un érythème migrant isolé AVEC symptômes systémiques généraux OU un érythème migrant multiple avec ou sans symptômes systémiques généraux, lorsque la maladie de Lyme est fortement suspectée, l'amoxicilline PO (50 mg/kg/j divisée en 3 doses [max. 500 mg/dose]) x 14 jours (14-21 jours) ou le céfuroxime axétil PO (30 mg/kg/j divisé en 2 doses [max. 500 mg/dose]) x 14 jours (14-21 jours) devraient être des options de remplacement de la doxycycline en présence d'une contre-indication absolue.	> 80 %
Si, au cours du traitement antibiotique pour des atteintes cutanées, des symptômes neurologiques, cardiaques, oculaires ou articulaires se manifestent et que les autres considérations cliniques probables ont été exclues, la décision de modifier l'antibiotique ou sa durée devrait être prise conjointement avec un médecin spécialiste ou un collègue expérimenté.	Unanime
En cas d'échec de l'antibiothérapie, l'attribution de l'érythème migrant à la maladie de Lyme doit être réévaluée. Le cas échéant, l'avis d'un médecin spécialiste ou d'un collègue expérimenté devrait être demandé.	Unanime
Neuroborréliose	
Avant de prescrire un antibiotique pour traiter une atteinte du système nerveux périphérique (p. ex. névrite crânienne, mononeuropathie, mononévrite multiple, radiculopathie, plexopathie ou méningite aseptique) attribuable à la maladie de Lyme, l'absence d'atteintes du système nerveux central (p. ex. névrite optique, encéphalomyélite), des méninges et d'atteintes articulaires évocatrices de l'arthrite de Lyme devrait être vérifiée pour choisir l'antibiotique approprié et ajuster la durée du traitement en conséquence.	Unanime
Si, au cours du traitement antibiotique, des symptômes articulaires évocateurs d'une arthrite de Lyme se manifestent et lorsque les autres considérations cliniques probables ont été exclues, la décision de prolonger la durée de l'antibiotique (à 28 jours) devrait être prise conjointement avec un médecin spécialiste ou un collègue expérimenté.	Unanime
En cas d'échec de l'antibiothérapie, l'attribution des signes et symptômes de la neuroborréliose à la maladie de Lyme devrait être réévaluée. Le cas échéant, l'avis d'un médecin spécialiste ou d'un collègue expérimenté devrait être demandé.	> 80 %
Chez un adulte qui présente une neuroborréliose avec une atteinte du système nerveux central (p. ex. névrite optique) ou une atteinte méningée, lorsque la maladie de Lyme est fortement suspectée, l'usage de la ceftriaxone IV (2g DIE x 14 jours (10-28 jours) devrait être privilégié.	> 80 %
Chez un adulte qui présente une neuroborréliose avec une atteinte du système nerveux central (p. ex. névrite optique) ou une atteinte méningée, lorsque la maladie de Lyme est fortement suspectée, le céfotaxime IV (2 g TID x 14 jours [10-28 jours]) ou la pénicilline G IV (18-24 millions unités/4 h x 14 jours [10-28 jours]) devraient être des options de remplacement de la ceftriaxone en présence d'une contre-indication absolue.	> 80 %
À l'exception de la femme enceinte, chez un adulte qui présente une neuroborréliose avec une atteinte du système nerveux périphérique comme une mononévrite crânienne (sauf la névrite optique), une mononévrite multiple, une plexopathie ou une radiculopathie, lorsque	Unanime

la maladie de Lyme est fortement suspectée, l'usage de la doxycycline PO (100 mg BID) x 14 jours (14-21 jours) devrait être privilégié.	
Chez l'adulte qui présente une neuroborréliose avec une atteinte du système nerveux périphérique comme une mononévrite crânienne (sauf la névrite optique), une mononévrite multiple, une plexopathie ou une radiculopathie, lorsque la maladie de Lyme est fortement suspectée, l'amoxicilline PO (500 mg TID) x 14 jours (14-21 jours) ou le céfuroxime axétil PO (500 mg BID) x 14 jours (14-21 jours) devraient être des options de remplacement de la doxycycline en présence d'une contre-indication absolue.	> 80 %
Chez un enfant qui présente une neuroborréliose avec une atteinte du système nerveux central (p. ex. névrite optique) ou une atteinte méningée, lorsque la maladie de Lyme est fortement suspectée, l'usage de la ceftriaxone IV (75-100 mg/kg/j DIE [max. 2 000 mg] x 14 jours [10-28 jours]) devrait être privilégié.	> 80 %
Chez un enfant qui présente une neuroborréliose avec une atteinte du système nerveux central (p. ex. névrite optique) ou une atteinte méningée, lorsque la maladie de Lyme est fortement suspectée, le céfotaxime IV (225-300 mg/kg/j divisé en 3-4 doses [max. 12 g/j] x 14 jours [10-28 jours]) ou la pénicilline G IV (0,2-0,4 millions unités/kg/j divisée toutes les 4 h [max. 18-24 millions d'U/j] x 14 jours [10-28 jours]) devraient être des options de remplacement de la ceftriaxone en présence d'une contre-indication absolue.	> 80 %
Chez un enfant de 8 ans et plus qui présente une neuroborréliose avec une atteinte du système nerveux périphérique comme une mononévrite crânienne (excluant sauf la névrite optique), une mononévrite multiple, une plexopathie ou une radiculopathie, lorsque la maladie de Lyme est fortement suspectée, l'usage de la doxycycline PO (4,4 m/kg/j divisée en 2 doses [max.100 mg/dose]) x 14 jours (14 - 21 jours) devrait être privilégié.	Unanime
Chez un enfant de moins de 8 ans qui présente une neuroborréliose avec une atteinte du système nerveux périphérique comme une mononévrite crânienne (sauf la névrite optique), une mononévrite multiple, une plexopathie ou une radiculopathie, lorsque la maladie de Lyme est fortement suspectée, l'usage de la doxycycline PO (4,4 m/kg/j divisée en 2 doses [max. 100 mg/dose]) x 14 jours (14-21 jours) pourrait être privilégié à la suite d'une discussion éclairée avec le parent (ou le représentant légal) du patient.	> 80 %
Chez l'enfant qui présente une neuroborréliose avec une atteinte du système nerveux périphérique comme une mononévrite crânienne (sauf la névrite optique), une mononévrite multiple, une plexopathie ou une radiculopathie, lorsque la maladie de Lyme est fortement suspectée, l'amoxicilline PO (50 mg/kg/j divisée en 3 doses [max. 500 mg/dose]) x 14 jours (14-21 jours) ou le céfuroxime axétil PO (30 mg/kg/j divisé en 2 doses [max. 500 mg/dose]) x 14 jours (14-21 jours) devraient être des options de remplacement de la doxycycline en présence d'une contre-indication absolue.	> 80 %
Cardite de Lyme	
Avant de prescrire un antibiotique pour traiter une cardite de Lyme, l'absence de symptômes neurologiques et articulaires devrait être vérifiée pour choisir l'antibiotique approprié et ajuster la durée du traitement en conséquence.	Unanime
Chez un adulte (sauf la femme enceinte) présentant une cardite avec un bloc auriculo-ventriculaire de 1er degré et un PR inférieur à 300 ms, lorsque la maladie de Lyme est fortement suspectée, l'usage de la doxycycline PO (100 mg BID) x 14 jours (14-21 jours) devrait être privilégié. Le suivi du patient devrait inclure des ECG de contrôle sérieux.	Unanime

Chez un adulte qui présente une cardite avec un bloc auriculo-ventriculaire de 1er degré et un PR inférieur à 300 ms, lorsque la maladie de Lyme est fortement suspectée, l'amoxicilline PO (500 mg TID) x 14 jours (14-21 jours) ou le céfuroxime axétil PO (500 mg BID) x 14 jours (14-21 jours) devraient être des options de remplacement de la doxycycline en présence d'une contre-indication absolue. Le suivi du patient devrait inclure des ECG de contrôle sériés.	Unanime
Chez un adulte qui présente une cardite avec un bloc auriculo-ventriculaire de 1er degré et un PR supérieur à 300 ms, un bloc de 2e ou de 3e degré, une myocardite ou une péricardite (avec ou sans bloc), lorsque la maladie de Lyme est fortement suspectée, l'usage de la ceftriaxone IV (2 g DIE x 14 jours (14-28 jours) devrait être privilégié. Un monitoring cardiaque devrait être réalisé.	Unanime
Chez un adulte qui présente une cardite avec un bloc auriculo-ventriculaire de 1er degré et un PR supérieur à 300 ms, un bloc de 2e ou de 3e degré, une myocardite ou une péricardite (avec ou sans bloc), lorsque la maladie de Lyme est fortement suspectée, le céfotaxime IV (2 g TID x 14 jours [14-28 jours]) ou la pénicilline G IV (18-24 millions unités/4 h x 14 jours [14-28 jours]) devraient être des options de remplacement de la ceftriaxone en présence d'une contre-indication absolue. Un monitoring cardiaque devrait être réalisé.	Unanime
Chez un enfant de plus de 8 ans qui présente une cardite avec un bloc auriculo-ventriculaire de 1er degré et un PR inférieur à 300 ms, lorsque la maladie de Lyme est fortement suspectée, l'usage de la doxycycline PO (4,4 mg/kg/j divisé en 2 doses; [max. 100 mg/dose]) x 14 jours (14-21 jours) devrait être privilégié. Le suivi du patient devrait inclure des ECG de contrôle sériés.	Unanime
Chez un enfant de plus de 8 ans qui présente une cardite avec un bloc auriculo-ventriculaire de 1er degré et un PR inférieur à 300 ms, lorsque la maladie de Lyme est fortement suspectée, l'amoxicilline PO (50 mg/kg/j divisée en 3 doses; max. 500 mg/dose) x 14 jours (14-21 jours) ou le céfuroxime axétil PO (30 mg/kg/j divisé en 2 doses; max. 500 mg/dose) x 14 jours (14-21 jours) devraient être des options de remplacement de la doxycycline en présence d'une contre-indication absolue. Le suivi du patient devrait inclure des ECG de contrôle sériés.	Unanime
Chez un enfant de moins de 8 ans qui présente une cardite avec un bloc auriculo-ventriculaire de 1er degré et un PR inférieur à 300 ms, lorsque la maladie de Lyme est fortement suspectée, l'usage de la doxycycline PO (4,4 mg/kg/j divisée en 2 doses; [max. 100 mg/dose]) x 14 jours (14-21 jours) pourrait être envisagé après discussion éclairée avec le parent (ou représentant légal) de l'enfant. Le suivi du patient devrait inclure des ECG de contrôle sériés.	Unanime
Chez un enfant qui présente une cardite avec un bloc auriculo-ventriculaire de 1er degré et un PR supérieur à 300 ms, un bloc de 2e ou de 3e degré, une myocardite ou une péricardite (avec ou sans bloc), lorsque la maladie de Lyme est fortement suspectée, l'usage de la ceftriaxone IV (75 -100 mg/kg/j en une seule dose (max. 2 g) x 14 jours (14-28 jours) devrait être privilégié. Un monitoring cardiaque du patient devrait être réalisé.	Unanime
Chez un enfant qui présente une cardite avec un bloc auriculo-ventriculaire de 1er degré et un PR supérieur à 300 ms, un bloc de 2e ou de 3e degré, une myocardite ou une péricardite (avec ou sans bloc), lorsque la maladie de Lyme est fortement suspectée, le céfotaxime IV (150-200 mg/kg/j divisé en 3 à 4 doses (max. 6 g / j) x 14 jours [14-28 jours]) ou la pénicilline G IV (200 000 - 400 000 U/kg/j divisée toutes les 4 h (max. 18-24 millions d'U/j) x 14 jours (14-28 jours) devraient être des options de remplacement de la	Unanime

ceftriaxone en présence d'une contre-indication absolue. Un monitoring cardiaque du patient devrait être réalisé.	
En présence d'un bloc auriculo-ventriculaire de 1er degré et un PR supérieur à 300 ms, un bloc de 2e ou de 3e degré, une myocardite ou une péricardite (avec ou sans bloc), lorsque la maladie de Lyme est fortement suspectée, le traitement devrait débuter par intraveineuse et être relayé par un traitement PO lorsque le patient est stable et le bloc en voie de résolution.	Unanime
Si, au cours du traitement antibiotique de la cardite, des symptômes articulaires évocateurs d'une arthrite de Lyme se manifestent et que les autres considérations cliniques probables ont été exclues, la décision de prolonger la durée de l'antibiotique (à 28 jours) devrait être prise conjointement avec un médecin spécialiste ou un collègue expérimenté.	Unanime
En cas d'échec de l'antibiothérapie, l'attribution de la cardite à la maladie de Lyme doit être réévaluée. Le cas échéant, l'avis d'un médecin spécialiste ou d'un collègue expérimenté devrait être demandé.	Unanime
Atteinte oculaire non neurologique de Lyme	
En présence de symptômes et signes d'une atteinte oculaire, combinés ou non à un fort degré de suspicion de maladie de Lyme, le patient devrait être orienté vers un ophtalmologiste.	Unanime
Arthrite de Lyme	
Avant de prescrire un antibiotique pour traiter une arthrite de Lyme, l'absence d'atteinte du système nerveux central ou des méninges devrait être vérifiée pour choisir l'antibiotique approprié.	Unanime
À l'exception de la femme enceinte, chez un adulte qui présente une arthrite de Lyme, lorsque la maladie de Lyme est fortement suspectée, l'usage de la doxycycline PO (100 mg BID) x 28 jours devrait être privilégié.	Unanime
Chez un adulte qui présente une arthrite de Lyme, lorsque la maladie de Lyme est fortement suspectée, l'amoxicilline PO (500 mg TID) x 28 jours ou le céfuroxime axétil PO (500 mg BID) x 28 jours devraient être une option de remplacement de la doxycycline en présence d'une contre-indication absolue.	Unanime
Chez un adulte qui présente une récurrence d'une arthrite de Lyme, l'usage de la doxycycline PO (100 mg BID) x 28 jours ou de la ceftriaxone IV (2 g DIE) x 14-28 jours devrait être privilégié.	> 80 %
Chez un adulte qui présente une récurrence d'une arthrite de Lyme, l'amoxicilline PO (500 mg TID) x 28 jours, le céfuroxime axétil PO (500 mg BID) x 28 jours, le céfotaxime IV (2 g TID) ou la pénicilline G IV (18-24 millions unités/4 h) x 14 à 28 jours devraient être des options de remplacement de la doxycycline PO ou du ceftriaxone IV en présence d'une contre-indication absolue.	> 80 %
Chez un enfant de 8 ans et plus qui présente une arthrite de Lyme, lorsque la maladie de Lyme est fortement suspectée, l'usage de la doxycycline PO (4,4 mg/kg/j divisée en 2 doses [max. 100 mg/dose]) x 28 jours devrait être privilégié.	Unanime
Chez l'enfant de 8 ans et plus qui présente une arthrite de Lyme, lorsque la maladie de Lyme est fortement suspectée, l'amoxicilline PO (50 mg/kg/j divisée en 3 doses [max. 500 mg/dose]) x 28 jours ou le céfuroxime axétil PO (30 mg/kg/j divisé en 2 doses [max. 500	> 80 %

mg/dose]) x 28 jours devraient être des options de remplacement de la doxycycline en présence d'une contre-indication absolue.	
Chez l'enfant de moins de 8 ans qui présente une arthrite de Lyme, lorsque la maladie de Lyme est fortement suspectée, l'amoxicilline PO (50 mg/kg/j divisée en 3 doses [max. 500 mg/dose]) x 28 jours ou le céfuroxime axétil PO (30 mg/kg/j divisé en 2 doses [max. 500 mg/dose]) x 28 jours devraient être privilégiés, à moins d'un antécédent de réaction allergique très sévère aux pénicillines.	> 80 %
Chez un enfant de 8 ans et plus qui présente une récurrence d'arthrite de Lyme, l'usage de la doxycycline PO (4,4 mg/kg/j divisée en 2 doses [max. 100 mg/dose]) x 28 jours ou de la ceftriaxone IV (75-100 mg/kg/j DIE [max. 2 000 mg] x 14-28 jours) devrait être privilégié.	Unanime
Chez un enfant de 8 ans et plus qui présente une récurrence de l'arthrite de Lyme, l'amoxicilline PO (50 mg/kg/j divisée en 3 doses [max. 500 mg/dose]) x 28 jours ou le céfuroxime axétil PO (30 mg/kg/j divisé en 2 doses [max. 500 mg/dose]) x 28 jours ou le céfotaxime IV (225-300 mg/kg/j divisé en 3-4 doses [max. 12 g/j] x 14-28 jours) ou la pénicilline G IV (0,2-0,4 millions unités/kg/j divisée toutes les 4 h [max. 18-24 millions d'U/j] x 14-28 jours) devraient être des options de traitement si les antibiotiques de première intention ne peuvent être administrés (doxycycline PO ou ceftriaxone IV).	Unanime
Chez un enfant de moins de 8 ans qui présente une récurrence de l'arthrite de Lyme, l'amoxicilline PO (50 mg/kg/j divisée en 3 doses [max. 500 mg/dose]) x 28 jours ou le céfuroxime axétil PO (30 mg/kg/j divisé en 2 doses [max. 500 mg/dose]) x 28 jours ou la ceftriaxone IV (75-100 mg/kg/j DIE [max. 2 000 mg] x 14-28 jours) devraient être privilégiés.	Unanime
Chez un enfant de moins de 8 ans qui présente une récurrence de l'arthrite de Lyme, l'amoxicilline PO (50 mg/kg/j divisée en 3 doses [max. 500 mg/dose]) x 28 jours ou le céfuroxime axétil PO (30 mg/kg/j divisé en 2 doses [max. 500 mg/dose]) x 28 jours ou la ceftriaxone IV (75-100 mg/kg/j DIE [max. 2 000 mg] x 14-28 jours) devraient être privilégiés.	> 80 %
Chez un enfant de moins de 8 ans qui présente une récurrence d'arthrite de Lyme, l'usage du céfotaxime IV (225-300 mg/kg/j divisé en 3-4 doses [max. 12 g/j] x 14-28 jours) ou de la pénicilline G IV (0,2-0,4 millions unités/kg/j divisée toutes les 4 h [max. 18-24 millions d'U/j] x 14-28 jours) devraient être des options de traitement si les antibiotiques de première intention ne peuvent être utilisés (amoxicilline PO, céfuroxime axétil PO, ceftriaxone IV).	> 80 %
Chez un enfant de moins de 8 ans qui présente une récurrence de l'arthrite de Lyme, l'usage de la doxycycline PO (4,4 mg/kg/j divisée en 2 doses [max. 100 mg/dose]) x 28 jours pourrait être considéré en présence d'un antécédent de réaction allergique très sévère aux pénicillines, après discussion éclairée avec le parent (ou le représentant légal) du patient. Le recours à des anti-inflammatoires non stéroïdiens pourrait être envisagé pour un traitement ponctuel de la douleur en complément des antibiotiques.	Unanime
Chez un patient sous traitement antibiotique pour une arthrite de Lyme, le recours à des corticostéroïdes devrait être évité.	> 80 %
En cas d'échec d'une première cure d'antibiotique, l'attribution de l'arthrite à la maladie de Lyme doit être réévaluée. Le cas échéant, l'avis d'un médecin spécialiste ou d'un collègue expérimenté devrait être demandé.	> 80 %

Si des symptômes persistent après deux cures d'antibiotiques, la décision de ne pas prescrire un nouvel antibiotique devrait être prise au cas par cas, après discussion avec un médecin spécialiste.	Unanime
Une injection intra-articulaire de corticostéroïdes ou le recours à un agent antirhumatismal modificateur de la maladie pourrait être envisagé après un traitement antibiotique. Le cas échéant, l'avis d'un médecin spécialiste ou d'un collègue expérimenté devrait être demandé.	Unanime
Information à transmettre au patient ou à sa famille (ou au représentant légal)	
Le patient devrait être informé de la possibilité que des symptômes pourraient persister quelques semaines voire quelques mois après le traitement antibiotique. Les données scientifiques actuelles ne permettent pas d'établir avec certitude la cause de cette persistance outre les dommages causés par l'infection.	Unanime
Pour soulager la douleur et les symptômes systémiques non spécifiques, l'ajout d'un antipyrétique/analgésique (p. ex. acétaminophène, ibuprofène) pourrait être considéré en complément du traitement antibiotique.	Unanime
Même si elle est peu fréquente, le patient devrait être informé de la possibilité de développer la réaction de Jarisch-Herxheimer dans les 24 à 48 heures suivant l'amorce du traitement et, le cas échéant, de ne pas cesser de prendre l'antibiotique. Il doit être avisé de contacter un professionnel de la santé en cas de doute.	Unanime
Le patient devrait être informé des symptômes évocateurs de la maladie de Lyme qu'il doit surveiller, et de contacter un professionnel de la santé en cas de doute, si une expansion de la rougeur est observée ou si d'autres symptômes apparaissent.	Unanime
Suivi	
La condition clinique d'un patient qui a reçu un diagnostic de maladie de Lyme et qui présente des symptômes persistants après une antibiothérapie, dont l'intensité et le délai depuis le traitement semblent inhabituels et ne s'expliquent pas par d'autres conditions cliniques probables, devrait être réévaluée conjointement avec un ou plusieurs médecins spécialistes selon les symptômes présents.	Unanime

RÉFÉRENCES

- Adeolu M et Gupta RS. A phylogenomic and molecular marker based proposal for the division of the genus *Borrelia* into two genera: The emended genus *Borrelia* containing only the members of the relapsing fever *Borrelia*, and the genus *Borrelia* gen. nov. containing the members of the Lyme disease *Borrelia* (*Borrelia burgdorferi* sensu lato complex). *Antonie Van Leeuwenhoek* 2014;105(6):1049-72.
- Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Surveillance de la maladie de Lyme [site Web]. Ottawa, ON : ASPC; 2018. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/maladie-lyme/surveillance-maladie-lyme.html> (consulté le 27 février 2019).
- AMMI Canada. Énoncé de position de l'AMMI Canada sur le diagnostic de la maladie de Lyme et le traitement des personnes ayant des symptômes persistants attribués à cette maladie. *Journal officiel de l'Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada* 2019 [Advance online version].
- Arnež M et Ružić-Sabljić E. Azithromycin is equally effective as amoxicillin in children with solitary erythema migrans. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34(10):1045-8.
- Arnež M, Pleterski-Rigler D, Lužnik-Bufon T, Ružić-Sabljić E, Strle F. Solitary erythema migrans in children: comparison of treatment with azithromycin and phenoxymethylpenicillin. *Wien Klin Wochenschr* 2002;114(13-14):498-504.
- Arnež M, Radšel-Medvešček A, Pleterski-Rigler D, Ružić-Sabljić E, Strle F. Comparison of cefuroxime axetil and phenoxymethyl penicillin for the treatment of children with solitary erythema migrans. *Wien Klin Wochenschr* 1999;111(22-23):916-22.
- Association québécoise de la maladie de Lyme (AQML). La maladie de Lyme et ses co-infections au Québec : instauration et application d'un plan d'action. Saint-Pierre-les-Becquets, Qc : AQML; 2018. Disponible à : <http://www.assnat.qc.ca/fr/travaux-parlementaires/commissions/CSSS/mandats/Mandat-39379/memoires-deposes.html>.
- 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;9:79.
- Avery RA, Frank G, Eppes SC. Diagnostic utility of *Borrelia burgdorferi* cerebrospinal fluid polymerase chain reaction in children with Lyme meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(8):705-8.
- Barsic B, Maretic T, Majerus L, Strugar J. Comparison of azithromycin and doxycycline in the treatment of erythema migrans. *Infection* 2000;28(3):153-6.
- Barstad B, Quarsten H, Tveitnes D, Noraas S, Ask IS, Saeed M, et al. Direct molecular detection and genotyping of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in the cerebrospinal fluid of children with Lyme neuroborreliosis. *J Clin Microbiol* 2018;56(5):e01868-17.
- Barstad B, Tveitnes D, Noraas S, Selvik Ask I, Saeed M, Bosse F, et al. Cerebrospinal fluid B-lymphocyte chemoattractant CXCL13 in the diagnosis of acute Lyme neuroborreliosis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36(12):e286-92.

- 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;374(13):1209-20.
- Branda JA, Strle K, Nigrovic LE, Lantos PM, Lepore TJ, Damle NS, et al. Evaluation of modified 2-tiered serodiagnostic testing algorithms for early Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2017;64(8):1074-80.
- Branda JA, Strle F, Strle K, Sikand N, Ferraro MJ, Steere AC. Performance of United States serologic assays in the diagnosis of Lyme borreliosis acquired in Europe. *Clin Infect Dis* 2013;57(3):333-40.
- Breier F, Kunz G, Klade H, Aberer E, Stanek G. Erythema migrans: Three weeks treatment for prevention of late Lyme borreliosis. *Infection* 1996;24(1):69-72.
- Brettschneider S, Bruckbauer H, Klugbauer N, Hofmann H. Diagnostic value of PCR for detection of *Borrelia burgdorferi* in skin biopsy and urine samples from patients with skin borreliosis. *J Clin Microbiol* 1998;36(9):2658-65.
- Briggs GG, Freeman RK, Towers CV, Forinash AB. *Drugs in pregnancy and lactation: A reference guide to fetal and neonatal risk*. 11^e éd. Philadelphie, PA : Wolters Kluwer; 2017.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ* 2010;182(18):E839-42.
- Butler T. The Jarisch-Herxheimer reaction after antibiotic treatment of spirochetal infections: A review of recent cases and our understanding of pathogenesis. *Am J Trop Med Hyg* 2017;96(1):46-52.
- Caine JA et Coburn J. Multifunctional and redundant roles of *Borrelia burgdorferi* outer surface proteins in tissue adhesion, colonization, and complement evasion. *Front Immunol* 2016;7:442.
- Cameron D. Severity of Lyme disease with persistent symptoms. Insights from a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Minerva Med* 2008;99(5):489-96.
- 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.
- Caperton EM, Heim-Duthoy KL, Matzke GR, Peterson PK, Johnson RC. Ceftriaxone therapy of chronic inflammatory arthritis. A double-blind placebo controlled trial. *Arch Intern Med* 2010;150(8):1677-82.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Lyme Disease. Tick removal and testing [site Web]. Atlanta, GA : CDC; 2019. Disponible à : <https://www.cdc.gov/lyme/removal/index.html>. (consulté le 17 février 2019).
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Lyme Disease. Lyme Disease Maps: Most Recent Year [site Web]. Atlanta, GA : CDC; 2018a. Disponible à : <https://www.cdc.gov/lyme/datasurveillance/maps-recent.html> (consulté le 27 février 2019).

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Lyme Disease. Treatment [site Web]. Atlanta, GA : CDC; 2018b. Disponible à : <https://www.cdc.gov/lyme/treatment/index.html>.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for test performance and interpretation from the Second National Conference on Serologic Diagnosis of Lyme Disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995;44(31):590-1.
- Cerar D, Cerar T, Ružić-Sabljić E, Wormser GP, Strle F. Subjective symptoms after treatment of early Lyme disease. *Am J Med* 2010;123(1):79-86.
- Cerar T, Ogrinc K, Cimperman J, Lotrič-Furlan S, Strle F, Ružić-Sabljić E. Validation of cultivation and PCR methods for diagnosis of Lyme neuroborreliosis. *J Clin Microbiol* 2008;46(10):3375-9.
- Charbonneau A, Charette LP, Rouleau G, Savary M, Wilson A, Heer E, et al. Clinical presentation of Lyme disease in the higher-risk region of Quebec: A retrospective descriptive study. *CMAJ Open* 2018;6(1):E139-45.
- Clark KL, Leydet BF, Threlkeld C. Geographical and genospecies distribution of *Borrelia burgdorferi sensu lato* DNA detected in humans in the USA. *J Med Microbiol* 2014;63(Pt 5):674-84.
- Clark KL, Leydet B, Hartman S. Lyme borreliosis in human patients in Florida and Georgia, USA. *Int J Med Sci* 2013;10(7):915-31.
- Cohn KA, Thompson AD, Shah SS, Hines EM, Lyons TW, Welsh EJ, Nigrovic LE. Validation of a clinical prediction rule to distinguish Lyme meningitis from aseptic meningitis. *Pediatrics* 2012;129(1):e46-53.
- Cook MJ et Puri BK. Commercial test kits for detection of Lyme borreliosis: A meta-analysis of test accuracy. *Int J Gen Med* 2016;9:427-40.
- Critical Appraisal Skills Programme (CASP). CASP Checklist: 11 questions to help you make sense of a randomised controlled trial. Oxford, Royaume-Uni : CASP; 2018. Disponible à : <https://casp-uk.net/wp-content/uploads/2018/01/CASP-Randomised-Controlled-Trial-Checklist-2018.pdf>.
- Cutler SJ, Ruzic-Sabljić E, Potkonjak A. Emerging borreliae – Expanding beyond Lyme borreliosis. *Mol Cell Probes* 2017;31:22-7.
- Dattwyler RJ, Luft BJ, Kunkel MJ, Finkel MF, Wormser GP, Rush TJ, et al. Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated Lyme disease. *N Engl J Med* 1997;337(5):289-95.
- Dattwyler RJ, Volkman DJ, Conaty SM, Platkin SP, Luft BJ. Amoxycillin plus probenecid versus doxycycline for treatment of erythema migrans borreliosis. *Lancet* 1990;336(8728):1404-6.
- Dattwyler RJ, Halperin JJ, Volkman DJ, Luft BJ. Treatment of late Lyme borreliosis—Randomised comparison of ceftriaxone and penicillin. *Lancet* 1988;1(8596):1191-4.
- Day MJ. One health: The importance of companion animal vector-borne diseases. *Parasit Vectors* 2011;4:49.

- De Leeuw BH, Maraha B, Hollemans L, Sprong H, Brandenburg AH, Westenend PJ, Kusters JG. Evaluation of *Borrelia* real time PCR DNA targeting *OspA*, *FlaB* and 5S-23S IGS and *Borrelia* 16S rRNA RT-qPCR. *J Microbiol Methods* 2014;107:41-6.
- Deanehan JK, Kimia AA, Tan Tanny SP, Milewski MD, Talusan PG, Smith BG, Nigrovic LE. Distinguishing Lyme from septic knee monoarthritis in Lyme disease-endemic areas. *Pediatrics* 2013;131(3):e695-701.
- DSP Montérégie. Zoonoses 2017. Le portrait de MADO : maladies à déclaration obligatoire. Volume 6, no 9. Greenfield Park, Qc : Direction de santé publique, CISSS de la Montérégie-Centre; 2018. Disponible à : <http://extranet.santemonteregie.qc.ca/sante-publique/maladies-infectieuses/mado.fr.html#Zoo>.
- DSP Montérégie. Zoonoses et maladies transmises par vecteur, 2016 : toujours actives en Montérégie ! Le portrait de MADO : maladies à déclaration obligatoire. Volume 5, no 11. Greenfield Park, Qc : Direction de santé publique, CISSS de la Montérégie-Centre; 2017a. Disponible à : <http://extranet.santemonteregie.qc.ca/sante-publique/maladies-infectieuses/mado.fr.html#Zoo>.
- DSP Montérégie. Zoonoses et maladies transmises par vecteur, 2015 : la maladie de Lyme et la rage menacent encore ! Le portrait de MADO : maladies à déclaration obligatoire. Volume 5, no 1. Greenfield Park, Qc : Direction de santé publique, CISSS de la Montérégie-Centre; 2017b. Disponible à : <http://extranet.santemonteregie.qc.ca/sante-publique/maladies-infectieuses/mado.fr.html#Zoo>.
- DSP Montérégie. Zoonoses et maladies transmises par vecteur, 2014 : la Montérégie toujours au premier plan ! Le portrait de MADO : maladies à déclaration obligatoire. Volume 4, no 2. Greenfield Park, Qc : Direction de santé publique, CISSS de la Montérégie-Centre; 2016. Disponible à : <http://extranet.santemonteregie.qc.ca/sante-publique/maladies-infectieuses/mado.fr.html#Zoo>.
- DSP Montérégie. Zoonoses et maladies vectorielles 2013 : la Montérégie aux premières loges ! Le portrait de MADO : maladies à déclaration obligatoire. Volume 3, no 1. Longueuil, Qc : Direction de santé publique, Agence de la santé et des services sociaux de la Montérégie; 2015. Disponible à : <http://extranet.santemonteregie.qc.ca/sante-publique/maladies-infectieuses/mado.fr.html#Zoo>.
- DSP Montérégie. Zoonoses et maladies vectorielles : bien présentes en Montérégie en 2012. Le portrait de MADO : maladies à déclaration obligatoire. Volume 2, no 2. Longueuil, Qc : Direction de santé publique, Agence de la santé et des services sociaux de la Montérégie; 2014. Disponible à : <http://extranet.santemonteregie.qc.ca/sante-publique/maladies-infectieuses/mado.fr.html#Zoo>.
- Eckman EA, Pacheco-Quinto J, Herdt AR, Halperin JJ. Neuroimmunomodulators in neuroborreliosis and Lyme encephalopathy. *Clin Infect Dis* 2018;67(1):80-8.
- 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;24(12):1290-6.
- Engervall K, Carlsson-Nordlander B, Hederstedt B, Berggren D, Bjerkhoel A, Carlborg A, et al. Borreliosis as a cause of peripheral facial palsy: A multi-center study. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1995;57(4):202-6.

- Eppes SC et Childs JA. Comparative study of cefuroxime axetil versus amoxicillin in children with early Lyme disease. *Pediatrics* 2002;109(6):1173-7.
- Eshoo MW, Crowder CC, Rebman AW, Rounds MA, Matthews HE, Picuri JM, et al. Direct molecular detection and genotyping of *Borrelia burgdorferi* from whole blood of patients with early Lyme disease. *PLoS One* 2012;7(5):e36825.
- 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.
- Feder HM Jr, Johnson BJ, O'Connell S, Shapiro ED, Steere AC, Wormser GP. A critical appraisal of "chronic Lyme disease". *N Engl J Med* 2007;357(14):1422-30.
- Ferreira E, Martin B, Morin C. Grossesse et allaitement : guide thérapeutique. 2^e éd. Montréal, Qc : Édition du CHU Sainte-Justine; 2013.
- Fine AM, Brownstein JS, Nigrovic LE, Kimia AA, Olson KL, Thompson AD, Mandl KD. Integrating spatial epidemiology into a decision model for evaluation of facial palsy in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011;165(1):61-7.
- Forselv KJ, Lorentzen AR, Ljostad U, Mygland A, Eikeland R, Kjelland V, et al. Does more favourable handling of the cerebrospinal fluid increase the diagnostic sensitivity of *Borrelia burgdorferi* sensu lato-specific PCR in Lyme neuroborreliosis? *Infect Dis (Lond)* 2018;50(4):297-302.
- Gasmi S, Bouchard C, Ogden NH, Adam-Poupart A, Pelcat Y, Rees EE, et al. Evidence for increasing densities and geographic ranges of tick species of public health significance other than *Ixodes scapularis* in Québec, Canada. *PLoS One* 2018;13(8):e0201924.
- Gasmi S, Ogden NH, Lindsay LR, Burns S, Fleming S, Badcock J, et al. Surveillance for Lyme disease in Canada: 2009-2015. *Can Commun Dis Rep* 2017;43(10):194-9.
- Gregson D, Evans G, Patrick D, Bowie W. Lyme disease: How reliable are serologic results? *CMAJ* 2015;187(16):1193-4.
- Gyllemark P, Forsberg P, Emerudh J, Henningsson AJ. Intrathecal Th17- and B cell-associated cytokine and chemokine responses in relation to clinical outcome in Lyme neuroborreliosis: A large retrospective study. *J Neuroinflammation* 2017;14(1):27.
- Habegger S. La maladie de Lyme au Canada : une mise à jour sur l'épidémiologie. Note mauve, no 43. Ottawa, ON : Centre de collaboration nationale des maladies infectieuses (CCNMI); 2014. Disponible à : <https://ccnmi.ca/publications/la-maladie-de-lyme-au-canada-une-mise-a-jour-sur-l-epidemiologie/>.
- Haute Autorité de Santé (HAS). Recommandation de bonne pratique – Borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques. Saint-Denis La Plaine, France : HAS; 2018a. Disponible à : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-06/fiche_rbp_2_borreliose_de_lyme-v1-180618.pdf.
- Haute Autorité de Santé (HAS). Borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques (MVT). Méthode Recommandation pour la pratique clinique (argumentaire scientifique). Saint-Denis La Plaine, France : HAS; 2018b. Disponible à : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-06/reco266_rbp_borreliose_de_lyme_cd_2018_06_13_argumentaire.pdf.

- Hodzic E. Lyme Borreliosis: Is there a preexisting (natural) variation in antimicrobial susceptibility among *Borrelia burgdorferi* strains? *Bosn J Basic Med Sci* 2015;15(3):1-13.
- Hofmann H, Fingerle V, Hunfeld KP, Huppertz HI, Krause A, Rauer S, Ruf B. Cutaneous Lyme borreliosis: Guideline of the German Dermatology Society. *Ger Med Sci* 2017;15:Doc14.
- Hu LT. Lyme disease. *Ann Intern Med* 2016;164(9):ITC65-ITC80.
- Huppertz H-I et Tzaribachev N. Leitlinie der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin. Lyme-Arthritis [Directive de la Société de rhumatologie pour enfants et adolescents et de la Société allemande de pédiatrie et de médecine de la jeunesse. Arthrite de Lyme]. AWMF online. Berlin, Allemagne : Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie [Société allemande de rhumatologie pédiatrique et adolescente]; 2013. Disponible à : https://web.archive.org/web/20171018145233/http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinie/027-056I_S1_Lyme_Arthritis_2013-01.pdf.
- Huppertz HI, Bartmann P, Heininger U, Fingerle V, Kinet M, Klein R, et al. Rational diagnostic strategies for Lyme borreliosis in children and adolescents: Recommendations by the Committee for Infectious Diseases and Vaccinations of the German Academy for Pediatrics and Adolescent Health. *Eur J Pediatr* 2012;171(11):1619-24.
- Hyde JA. *Borrelia burgdorferi* keeps moving and carries on: A review of borrelial dissemination and invasion. *Front Immunol* 2017;8:114.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Maladie de Lyme – stades localisé et disséminés. Situation actuelle et accompagnement vers le changement. Québec, Qc : INESSS; 2019a. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/publications.html>.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Prophylaxie post-exposition à une piqûre de tique par antibiotique pour prévenir la maladie de Lyme. Rapport en soutien aux outils de transfert des connaissances, au protocole médical national et au modèle d'ordonnance collective. Québec, Qc : INESSS; 2019b. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/publications.html>.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Perspectives patients, proches-aidants et cliniciens sur la maladie de Lyme. Revue systématique de la littérature scientifique. Québec, Qc : INESSS; 2019c. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/publications.html>.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Valeur diagnostique des analyses de laboratoire pour la maladie de Lyme. Revue systématique de la littérature. Québec, Qc : INESSS; 2019d. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/publications.html>.
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). La maladie de Lyme et les maladies transmises par les tiques [site Web]. Québec, Qc : INSPQ; 2018. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/zoonoses/maladie-de-lyme> (consulté le 13 février 2019).
- Jaulhac B, Chary-Valckenaere I, Sibilis J, Javier RM, Piemont Y, Kuntz JL, et al. Detection of *Borrelia burgdorferi* by DNA amplification in synovial tissue samples from patients with Lyme arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39(5):736-45.

- Jones EH, Hinckley AF, Hook SA, Meek JI, Backenson B, Kugeler KJ, Feldman KA. Pet ownership increases human risk of encountering ticks. *Zoonoses Public Health* 2018;65(1):74-9.
- Jowett N, Gaudin RA, Banks CA, Hadlock TA. Steroid use in Lyme disease-associated facial palsy is associated with worse long-term outcomes. *Laryngoscope* 2017;127(6):1451-8.
- Kaplan RF, Trevino RP, Johnson GM, Levy L, Dornbush R, Hu LT, et al. Cognitive function in post-treatment Lyme disease: Do additional antibiotics help? *Neurology* 2003;60(12):1916-22.
- Karlsson M, Hammers-Berggren S, Lindquist L, Stiernstedt G, Svenungsson B. Comparison of intravenous penicillin G and oral doxycycline for treatment of Lyme neuroborreliosis. *Neurology* 1994;44(7):1203-7.
- Kilpatrick AM, Dobson AD, Levi T, Salkeld DJ, Swei A, Ginsberg HS, et al. Lyme disease ecology in a changing world: Consensus, uncertainty and critical gaps for improving control. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2017;372(1722):20160117.
- 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. *N Engl J Med* 2001;345(2):85-92.
- Kohlhepp W, Oschmann P, Mertens HG. Treatment of Lyme borreliosis. Randomized comparison of doxycycline and penicillin G. *J Neurol* 1989;236(8):464-9.
- Kraiczy P. Hide and seek: How Lyme disease spirochetes overcome complement attack. *Front Immunol* 2016;7:385.
- 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.
- Kung J, Chiappelli F, Cajulis OO, Avezova R, Kossan G, Chew L, Maida CA. From systematic reviews to clinical recommendations for evidence-based health care: Validation of Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews (R-AMSTAR) for grading of clinical relevance. *Open Dent J* 2010;4:84-91.
- Lahey LJ, Panas MW, Mao R, Delanoy M, Flanagan JJ, Binder SR, et al. Development of a multiantigen panel for improved detection of *Borrelia burgdorferi* infection in early Lyme disease. *J Clin Microbiol* 2015;53(12):3834-41.
- Lantos PM, Lipsett SC, Nigrovic LE. False positive Lyme disease IgM immunoblots in children. *J Pediatr* 2016;174:267-9.e1.
- Lebech AM et Hansen K. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in urine samples and cerebrospinal fluid samples from patients with early and late Lyme neuroborreliosis by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1992;30(7):1646-53.
- Lebech AM, Hansen K, Brandrup F, Clemmensen O, Halkier-Sorensen L. Diagnostic value of PCR for detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in clinical specimens from patients with erythema migrans and Lyme neuroborreliosis. *Mol Diagn* 2000;5(2):139-50.
- Lebech AM, Hansen K, Rutledge BJ, Kolbert CP, Rys PN, Persing DH. Diagnostic detection and direct genotyping of *Borrelia burgdorferi* by polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid in Lyme neuroborreliosis. *Mol Diagn* 1998;3(3):131-41.

- Leeflang MM, Ang CW, Berkhout J, Bijlmer HA, Van Bortel W, Brandenburg AH, et al. The diagnostic accuracy of serological tests for Lyme borreliosis in Europe: A systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2016;16:140.
- Lipsker D, Hansmann Y, Limbach F, Clerc C, Tranchant C, Grunenberger F, et al. Disease expression of Lyme borreliosis in northeastern France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20(4):225-30.
- Liveris D, Schwartz I, McKenna D, Nowakowski J, Nadelman R, Demarco J, et al. Comparison of five diagnostic modalities for direct detection of *Borrelia burgdorferi* in patients with early Lyme disease. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012;73(3):243-5.
- Ljøstad U et Mygland Å. Remaining complaints 1 year after treatment for acute Lyme neuroborreliosis; frequency, pattern and risk factors. *Eur J Neurol* 2010;17(1):118-23.
- Ljøstad U, Skogvoll E, Eikeland R, Midgard R, Skarpaas T, Berg Å, Mygland Å. Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: A multicentre, non-inferiority, double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol* 2008;7(8):690-5.
- 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. *Ann Intern Med* 1996;124(9):785-91.
- Luger SW, Paparone 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. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39(3):661-7.
- Lum GD, Hood JR, Wright P. An Australian guideline on the diagnosis of overseas-acquired Lyme disease/borreliosis. *Commun Dis Intell Q Rep* 2015;39(4):E590-6.
- Massarotti EM, Luger SW, Rahn DW, Messner RP, Wong JB, Johnson RC, Steere AC. Treatment of early Lyme disease. *Am J Med* 1992;92(4):396-403.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *BMJ* 2009;339:b2535.
- Molins CR, Delorey MJ, Sexton C, Schriefer ME. Lyme borreliosis serology: Performance of several commonly used laboratory diagnostic tests and a large resource panel of well-characterized patient samples. *J Clin Microbiol* 2016;54(11):2726-34.
- Molins CR, Sexton C, Young JW, Ashton LV, Pappert R, Beard CB, Schriefer ME. Collection and characterization of samples for establishment of a serum repository for Lyme disease diagnostic test development and evaluation. *J Clin Microbiol* 2014;52(10):3755-62.
- Moniuszko A, Dunaj J, Zajkowska J, Czapryna P, Swierzbinska R, Guziejko K, et al. Comparison of detection of *Borrelia burgdorferi* DNA and anti-*Borrelia burgdorferi* antibodies in patients with erythema migrans in north-eastern Poland. *Postepy Dermatol Alergol* 2015;32(1):11-4.
- Moter SE, Hofmann H, Wallich R, Simon MM, Kramer MD. Detection of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in lesional skin of patients with erythema migrans and acrodermatitis chronica atrophicans by ospA-specific PCR. *J Clin Microbiol* 1994;32(12):2980-8.

- 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. *Ann Intern Med* 1992;117(4):273-80.
- Nadelman RB, Pavia CS, Magnarelli LA, Wormser GP. Isolation of *Borrelia burgdorferi* from the blood of seven patients with Lyme disease. *Am J Med* 1990;88(1):21-6.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lyme disease. NICE guideline [NG95]. Londres, Angleterre : NICE; 2018a. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng95>.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lyme disease: Diagnosis and management. [B] Evidence review for diagnostic accuracy of signs and symptoms. Londres, Angleterre : NICE; 2018b. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng95/evidence/b-diagnostic-accuracy-of-signs-and-symptoms-pdf-4792271007>.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lyme disease: Diagnosis and management. [C] Evidence reviews for diagnostic tests. Londres, Angleterre : NICE; 2018c. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng95/evidence/c-diagnostic-tests-pdf-4792271008>.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lyme disease: Diagnosis and management. [D] Evidence review for the management of erythema migrans. Londres, Angleterre : NICE; 2018d. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng95/evidence/d-management-of-erythema-migrans-pdf-4792271010>.
- 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. Londres, Angleterre : NICE; 2018e. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng95/evidence/l-management-of-ongoing-symptoms-related-to-lyme-disease-pdf-172521756184>.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lyme disease: Diagnosis and management. [F] Evidence review for the management of neuroborreliosis. Londres, Angleterre : NICE; 2018f. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng95/evidence/f-management-of-neuroborreliosis-pdf-4792271012>.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lyme disease: Diagnosis and management. [G] Evidence review for the management of Lyme arthritis. Londres, Angleterre : NICE; 2018g. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng95/evidence/g-management-of-lyme-arthritis-pdf-4792271013>.
- Nemeth J, Bernasconi E, Heininger U, Abbas M, Nadal D, Strahm C, et al. Update of the Swiss guidelines on post-treatment Lyme disease syndrome. *Swiss Med Wkly* 2016;146:w14353.
- Nigrovic LE, Thompson AD, Fine AM, Kimia A. Clinical predictors of Lyme disease among children with a peripheral facial palsy at an emergency department in a Lyme disease-endemic area. *Pediatrics* 2008;122(5):e1080-5.

- Nizič T, Velikanje E, Ružić-Sabljić E, Arnež M. Solitary erythema migrans in children: Comparison of treatment with clarithromycin and amoxicillin. *Wien Klin Wochenschr* 2012;124(13-14):427-33.
- Nocton JJ, Dressler F, Rutledge BJ, Rys PN, Persing DH, Steere AC. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in synovial fluid from patients with Lyme arthritis. *N Engl J Med* 1994;330(4):229-34.
- O'Rourke M, Traweger A, Lusa L, Stupica D, Maraspin V, Barrett PN, et al. Quantitative detection of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in erythema migrans skin lesions using internally controlled duplex real time PCR. *PLoS One* 2013;8(5):e63968.
- Ogden NH, Arsenault J, Hatchette TF, Mechai S, Lindsay LR. Antibody responses to *Borrelia burgdorferi* detected by western blot vary geographically in Canada. *PLoS One* 2017;12(2):e0171731.
- Ogrinc K, Ružić-Sabljić E, Strle F. Clinical assessment of patients with suspected Lyme borreliosis. *Int J Med Microbiol* 2008;298(Suppl 1):356-60.
- Onyett H. Lyme disease in Canada: Focus on children. *Paediatr Child Health* 2014;19(7):379-88.
- Oosting M, Buffen K, van der Meer JW, Netea MG, Joosten LA. Innate immunity networks during infection with *Borrelia burgdorferi*. *Crit Rev Microbiol* 2016;42(2):233-44.
- Pancewicz SA, Garlicki AM, Moniuszko-Malinowska A, Zajkowska J, Kondrusik M, Grygorczuk S, et al. Diagnosis and treatment of tick-borne diseases recommendations of the Polish Society of Epidemiology and Infectious Diseases. *Przegl Epidemiol* 2015;69(2):309-16, 421-8.
- Peltomaa M, Saxen H, Seppälä I, Viljanen M, Pyykkö I. Paediatric facial paralysis caused by Lyme borreliosis: A prospective and retrospective analysis. *Scand J Infect Dis* 1998;30(3):269-75.
- Petzke M et Schwartz I. *Borrelia burgdorferi* pathogenesis and the immune response. *Clin Lab Med* 2015;35(4):745-64.
- Pfister HW, Preac-Mursic V, Wilske B, Schielke E, Sörgel F, Einhäupl KM. Randomized comparison of ceftriaxone and cefotaxime in Lyme neuroborreliosis. *J Infect Dis* 1991;163(2):311-8.
- Pfister HW, Preac-Mursic V, Wilske B, Einhäupl KM. Cefotaxime vs penicillin G for acute neurologic manifestations in Lyme borreliosis. A prospective randomized study. *Arch Neurol* 1989;46(11):1190-4.
- Picha D, Moravcová L, Smišková D. Prospective study on the chemokine CXCL13 in neuroborreliosis and other aseptic neuroinfections. *J Neurol Sci* 2016;368:214-20.
- Picha D, Moravcová L, Vaňousová D, Hercogová J, Blechová Z. DNA persistence after treatment of Lyme borreliosis. *Folia Microbiol (Praha)* 2014;59(2):115-25.
- Picken MM, Picken RN, Han D, Cheng Y, Ružić-Sabljić E, Cimperman J, et al. A two year prospective study to compare culture and polymerase chain reaction amplification for the detection and diagnosis of Lyme borreliosis. *Mol Pathol* 1997;50(4):186-93.

- Pikelj-Pečnik A, Lotrič-Furlan S, Maraspin V, Cimperman J, Logar M, Jurca T, Strle F. Electrocardiographic findings in patients with erythema migrans. *Wien Klin Wochenschr* 2002;114(13-14):510-4.
- Priem S, Rittig MG, Kamradt T, Burmester GR, Krause A. An optimized PCR leads to rapid and highly sensitive detection of *Borrelia burgdorferi* in patients with Lyme borreliosis. *J Clin Microbiol* 1997;35(3):685-90.
- Rauer S, Kastenbauer S, Hofmann H, Fingerle V, Huppertz HI, Hunfeld KP, et al. Neuroborreliose – Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie [Neuroborréliose – Lignes directrices pour le diagnostic et le traitement en neurologie]. AWMF online. Berlin, Allemagne : Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) [Société allemande de neurologie (SAN)]; 2018. Disponible à : <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-071.html>.
- Remy MM, Schöbi N, Kottanattu L, Pfister S, Duppenhaler A, Suter-Riniker F. Cerebrospinal fluid CXCL13 as a diagnostic marker of neuroborreliosis in children: A retrospective case-control study. *J Neuroinflammation* 2017;14(1):173.
- Rijpkema SG, Tazelaar DJ, Molkenboer MJ, Noordhoek GT, Plantinga G, Schouls LM, Schellekens JF. Detection of *Borrelia afzelii*, *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *Borrelia garinii* and group VS116 by PCR in skin biopsies of patients with erythema migrans and acrodermatitis chronica atrophicans. *Clin Microbiol Infect* 1997;3(1):109-16.
- Roaldsnes E, Eikeland R, Berild D. Lyme neuroborreliosis in cases of non-specific neurological symptoms. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2017;137(2):101-4.
- Rollend L, Fish D, Childs JE. Transovarial transmission of *Borrelia spirochetes* by *Ixodes scapularis*: A summary of the literature and recent observations. *Ticks Tick Borne Dis* 2013;4(1-2):46-51.
- Sangha O, Phillips CB, Fleischmann KE, Wang TJ, Fossel AH, Lew R, et al. Lack of cardiac manifestations among patients with previously treated Lyme disease. *Ann Intern Med* 1998;128(5):346-53.
- Schnarr S, Putschky N, Jendro MC, Zeidler H, Hammer M, Kuipers JG, Wollenhaupt J. Chlamydia and *Borrelia* DNA in synovial fluid of patients with early undifferentiated oligoarthritis: Results of a prospective study. *Arthritis Rheum* 2001;44(11):2679-85.
- Scott JD, Clark KL, Foley JE, Anderson JF, Bierman BC, Durden LA. Extensive distribution of the Lyme disease bacterium, *Borrelia burgdorferi sensu lato*, in multiple tick species parasitizing avian and mammalian hosts across Canada. *Healthcare (Basel)* 2018;6(4):131.
- Seriburi V, Ndukwe N, Chang Z, Cox ME, Wormser GP. High frequency of false positive IgM immunoblots for *Borrelia burgdorferi* in clinical practice. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(12):1236-40.
- Shah SS, Zaoutis TE, Turnquist J, Hodinka RL, Coffin SE. Early differentiation of Lyme from enteroviral meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(6):542-5.
- Skogman BH, Sjöwall J, Lindgren PE. The NeBoP score - a clinical prediction test for evaluation of children with Lyme Neuroborreliosis in Europe. *BMC Pediatr* 2015;15:214.

- Skogman BH, Croner S, Nordwall M, Eknefelt M, Ernerudh J, Forsberg P. Lyme neuroborreliosis in children: A prospective study of clinical features, prognosis, and outcome. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27(12):1089-94.
- Sonenshine DE. The biology of tick vectors of human disease. Dans : Goodman JL, Dennis DT, Sonenshine DE, réd. *Tick-borne diseases of humans*. Washington, DC : ASM Press; 2005 : 12-36.
- Sprong H, Docters van Leeuwen A, Fonville M, Harms M, van Vliet AJ, van Pelt W, et al. Sensitivity of a point of care tick-test for the development of Lyme borreliosis. *Parasit Vectors* 2013;6:338.
- Steere AC, Strle F, Wormser GP, Hu LT, Branda JA, Hovius JW, et al. Lyme borreliosis. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16090.
- Steere AC, Levin RE, Molloy PJ, Kalish RA, Abraham JH 3rd, Liu NY, Schmid CH. Treatment of Lyme arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37(6):878-88.
- Steere AC, Green J, Schoen RT, Taylor E, Hutchinson GJ, Rahn DW, Malawista SE. Successful parenteral penicillin therapy of established Lyme arthritis. *N Engl J Med* 1985;312(14):869-74.
- 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;99(1):22-6.
- Stevenson B, Fingerle V, Wormser GP, Margos G. Public health and patient safety concerns merit retention of Lyme borreliosis-associated spirochetes within the genus *Borrelia*, and rejection of the genus novum *Borrelia*. *Ticks Tick Borne Dis* 2019;10(1):1-4.
- Stone BL, Tourand Y, Brissette CA. Brave new worlds: The expanding universe of Lyme disease. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2017;17(9):619-29.
- Strle F, Ružič E, Cimperman J. Erythema migrans: Comparison of treatment with azithromycin, doxycycline and phenoxymethylpenicillin. *J Antimicrob Chemother* 1992;30(4):543-50.
- Stupica D, Velušček M, Blagus R, Bogovič 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;73(5):1352-8.
- Stupica D, Lusa L, Ružič-Sabljić E, Cerar T, Strle F. Treatment of erythema migrans with doxycycline for 10 days versus 15 days. *Clin Infect Dis* 2012;55(3):343-50.
- Sundin M, Hansson ME, Engman ML, Örvell C, Lindquist L, Wide K, Lidfeldt KJ. Pediatric tick-borne infections of the central nervous system in an endemic region of Sweden: A prospective evaluation of clinical manifestations. *Eur J Pediatr* 2012;171(2):347-52.
- Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. *Pediatric Dosage Handbook: Including neonatal dosing, drug administration, & extemporaneous preparations*. 21^e éd. Hudson, OH : Lexi-Comp Inc. ; American Pharmaceutical Association; 2014.
- Tjernberg I, Henningsson AJ, Eliasson I, Forsberg P, Ernerudh J. Diagnostic performance of cerebrospinal fluid chemokine CXCL13 and antibodies to the C6-peptide in Lyme neuroborreliosis. *J Infect* 2011;62(2):149-58.

- Tveitnes D, Natas OB, Skadberg O, Oymar K. Lyme meningitis, the major cause of childhood meningitis in an endemic area: A population based study. *Arch Dis Child* 2012;97(3):215-20.
- Tyndall J. How low can you go? Towards a hierarchy of grey literature. Alice Springs, Australie : Dreaming 08: Australian Library and Information Association Biennial Conference, 2 au 5 septembre 2008; 2008. Disponible à : <https://dspace.flinders.edu.au/xmlui/bitstream/handle/2328/3326/Tyndall.pdf>.
- Van der Heijden IM, Wilbrink B, Rijpkema SG, Schouls LM, Heymans PH, van Embden JD, et al. Detection of *Borrelia burgdorferi* sensu stricto by reverse line blot in the joints of Dutch patients with Lyme arthritis. *Arthritis Rheum* 1999;42(7):1473-80.
- Vasiliu V, Herzer P, Rossler D, Lehnert G, Wilske B. Heterogeneity of *Borrelia burgdorferi* sensu lato demonstrated by an ospA-type-specific PCR in synovial fluid from patients with Lyme arthritis. *Med Microbiol Immunol* 1998;187(2):97-102.
- Von Stedingk LV, Olsson I, Hanson HS, Asbrink E, Hovmark A. Polymerase chain reaction for detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in skin lesions of early and late Lyme borreliosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14(1):1-5.
- Waddell LA, Greig J, Mascarenhas M, Harding S, Lindsay R, Ogden N. The accuracy of diagnostic tests for Lyme disease in humans, a systematic review and meta-analysis of North American research. *PLoS One* 2016;11(12):e0168613.
- Waespe N, Steffen I, Heininger U. Etiology of aseptic meningitis, peripheral facial nerve palsy, and a combination of both in children. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29(5):453-6.
- Weber K, Wilske B, Preac-Mursic V, Thurmayer R. Azithromycin versus penicillin V for the treatment of early Lyme borreliosis. *Infection* 1993;21(6):367-72.
- Weber K, Preac-Mursic V, Wilske B, Thurmayer R, Neubert U, Scherwitz C. A randomized trial of ceftriaxone versus oral penicillin for the treatment of early European Lyme borreliosis. *Infection* 1990;18(2):91-6.
- Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: A revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011;155(8):529-36.
- Wormser GP, Tang AT, Schimmoeller NR, Bittker S, Cooper D, Visintainer P, et al. Utility of serodiagnostics designed for use in the United States for detection of Lyme borreliosis acquired in Europe and vice versa. *Med Microbiol Immunol* 2014;203(1):65-71.
- Wormser GP, Schriefer M, Aguero-Rosenfeld ME, Levin A, Steere AC, Nadelman RB, et al. Single-tier testing with the C6 peptide ELISA kit compared with two-tier testing for Lyme disease. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013;75(1):9-15.
- Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klempner MS, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2006;43(9):1089-134.
- Wormser GP, 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. *Ann Intern Med* 2003;138(9):697-704.

Wright WF, Riedel DJ, Talwani R, Gilliam BL. Diagnosis and management of Lyme disease. *Am Fam Physician* 2012;85(11):1086-93.

Yang J, Han X, Liu A, Bao F, Peng Y, Tao L, et al. Chemokine CXCL13 in cerebrospinal fluid can be used as an early diagnostic biomarker for Lyme neuroborreliosis: A meta-analysis. *J Interferon Cytokine Res* 2017;37(10):433-9.

Zomer TP, van Bemmelen T, van Munster B, van Kooten B, Vermeeren YM. Lyme borreliosis and depressive symptoms in patients aged 65 years and older referred to a tertiary Lyme centre. *Eur J Intern Med* 2018;51:e19-e20.

ANNEXE A

Différences des génoespèces du complexe des *Borrelia burgdorferi* s.l.

Tableau A1 Différences des génoespèces du complexe des *Borrelia burgdorferi* s.l.

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

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

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

Les manifestations cliniques dues aux principales génoespèces de *Borrelia* causant la maladie de Lyme sont présentées au tableau A2. Notons que les souches de *B. burgdorferi sensu stricto* européennes produisent une infection qui ressemble davantage à celle de *B. afzelii* et *B. garinii* qu'aux souches de *B. burgdorferi s.s.* américaines. De plus, le pouvoir de dissémination varie d'une génoespèce à l'autre : alors que la dissémination multisystémique des souches de *B. burgdorferi s.s.* américaines est commune, *B. afzelii* demeure généralement au niveau de la peau et *B. garinii* est particulièrement neurotrophique [Steere *et al.*, 2016].

Tableau A2 Manifestations cliniques de la maladie de Lyme selon la génoespèce bactérienne en cause

	États-Unis	Europe	
	<i>B. burgdorferi s.s.</i>	<i>B. garinii</i>	<i>B. afzelii</i>
Stade localisé			
Atteintes cutanées	EM souvent accompagnés de symptômes généraux ¹ Élargissement de l'EM plus rapide qu'avec les autres génoespèces	EM accompagné de démangeaisons et d'une sensation de brûlure Élargissement de l'EM plus rapide qu'avec les autres génoespèces européennes	EM habituellement sans autres symptômes Lymphocytome borrélien ² (rare)
Stade disséminé précoce			
Atteintes cutanées	EM multiples	n.d.	Persistance au site de la piqûre ou à d'autres sites
Atteintes neurologiques	Méningite lymphocytaire avec céphalées périodiques et rigidité cervicale légère, neuropathie crânienne ³ ou radiculonévrite Ataxie cérébelleuse et encéphalomyélite (rare)	Syndrome de Bannwarth ⁴	Symptômes cliniques non spécifiques ⁵
Atteintes cardiaques	Fluctuations du nœud auriculo-ventriculaire à divers degrés Autres manifestations moins communes ⁶		
Stade disséminé tardif			
Arthrite de Lyme	Manifestation la plus commune Gonflement articulaire intermittent avec douleur et ciblant principalement les grosses articulations	Moins fréquent et plus tôt dans la progression de la maladie que la souche américaine (3 mois au lieu de 6 mois)	
Atteintes cutanées	Aucune	ACA (moins fréquent que <i>B. afzelii</i>)	ACA
Atteintes neurologiques	Rare Facteur causal controversé		

Source : Steere *et al.*, 2016.

¹ Malaise, fatigue, maux de tête, arthralgie, myalgie, fièvre, lymphadénopathie régionale.

² Le lymphocytome borrélien se situe habituellement au niveau du lobe de l'oreille chez les enfants et du mamelon chez les adultes.

³ Particulièrement une paralysie faciale.

⁴ Radiculonévrite douloureuse associée à une méningite lymphocytaire (souvent sans céphalée) et pouvant être suivie par une neuropathie crânienne ou une paralysie partielle des extrémités.

⁵ Y compris des céphalées, des étourdissements, des troubles de la mémoire, des troubles de la concentration et des paresthésies.

⁶ Y compris la myopéricardite aiguë ou une légère dysfonction du ventricule gauche et rarement une cardiomégalie ou une pancardite.



Siège social

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

Bureau de Montréal

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

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

Québec

