

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

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



Prophylaxie post-exposition à une piqûre de tique par antibiotique pour prévenir la maladie de Lyme

Rapport en soutien aux outils de transfert des connaissances, au
protocole médical national et au modèle d'ordonnance collective

Rédigé par
Gaëlle Gernigon

Coordination scientifique
Mélanie Tardif

Sous la direction de
Sylvie Bouchard



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

Membres de l'équipe projet

Auteure principale de ce rapport

Gaëlle Gernigon, Pharm. D., M. Sc.

Collaborateurs internes

Christiane Beaulieu

Jean-Marc Daigle, B. Sc., M. Sc

Adriana Freitas, Ph. D.

Hélène Guay, Ph. D.

Fatiha Karam, Ph. D.

Sébastien Landry, stagiaire

Geneviève Morrow, Ph. D.

José Pérez, M. Sc.

Éric Tremblay, B. Pharm., M. Sc.

Coordonnatrice scientifique

Mélanie Tardif, Ph. D.

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	Sous la coordination de	Avec la collaboration de
Patricia Labelle Denis Santerre Hélène St-Hilaire	Renée Latulippe, M.A.	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 978-2-550-84073-2 (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). Guides et normes : 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. Rapport rédigé par Gaëlle Gernigon. Québec, Qc : INESSS; 2019. 96 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, CIUSSS de l'Estrie – CHUS, Hôpital de Granby

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, St-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

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-U St-Hubert, chargée d'enseignement clinique, Université de Montréal

M^{me} Valérie Nolin-Rolland, inf. Ph.D., 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 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 de service 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 Montérégie-Est

D^r Matthieu Vincent, FRCPC, Spécialiste en médecine d'urgence et en médecine d'urgence pédiatrique, Urgentologue, Département d'urgence hôpital Charles Lemoyne, Urgentologue pédiatrique, Service d'urgence CHU Ste-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 dans 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-Centre-du-Québec **M. Alexandre Chagnon**, pharmacien, CIUSSS de l'Estrie, Hôpital de Granby

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, représentant de l'Ordre des infirmières et des infirmiers du Québec (OIIQ)

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

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

M. Francois Sanschagrin, représentant de la DBBM, MSSS

Lecteurs externes

D^{re} Catherine Besner, FCMFC, médecin de famille, CLSC de Hull, Gatineau

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

M^{me} Sylvie Carle, pharmacienne, CUSM, CIUSSS de l'Ouest de l'île de Montréal, chargée de cours Faculté de pharmacie, Université de Montréal

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 acceptés 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 services sociaux de la Vieille-Capitale

D^r Mathieu Forster, FCMFC, médecin de famille, CISSS 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 interim, 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 :

M^{me} Brigitte Martin, pharmacienne, centre IMAGE (Info-Médicaments en Allaitement et Grossesse), CHU Sainte-Justine/Université de Montréal

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

D^r 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

Mme 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 d'intérêts

Les membres de l'équipe 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 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 aviseurs ou comme conférencier, subventions pour participer à des congrès et subventions de recherche par EMD Serono, Roche, Biogen, Genzyme, AB science, IRSC, Société canadienne de la sclérose en plaque.

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 ABRÉVIATIONS	VII
GLOSSAIRE	IX
INTRODUCTION	1
1. MÉTHODOLOGIE	4
1.1. Question décisionnelle	4
1.2. Questions d'évaluation	4
1.3. Recherche et méthode de synthèse des informations scientifiques et des recommandations cliniques publiées	6
1.3.1. Repérage des informations scientifiques et des recommandations cliniques publiées	7
1.3.2. Sélection des documents	8
1.3.3. Évaluation de la qualité méthodologique des documents	10
1.3.4. Extraction des informations	10
1.3.5. Analyse et synthèse des données scientifiques	11
1.3.6. Analyse et synthèse des informations et recommandations cliniques issues de la littérature	12
1.4. Recherche et méthode de synthèse des informations contextuelles et des savoirs expérientiels	12
1.4.1. Repérage des informations contextuelles à partir des banques médico- administratives	12
1.4.2. Repérage des informations contextuelles à partir de documents destinés aux cliniciens et édités au Québec	12
1.4.3. Repérage des savoirs expérientiels à partir de consultations avec différentes parties prenantes	13
1.4.4. Analyse et synthèse des informations contextuelles et des savoirs expérientiels	15
1.5. Approche d'intégration de l'ensemble de la preuve	16
1.5.1. Appréciation de la valeur de l'ensemble de la preuve	16
1.6. Processus délibératif et formulation des recommandations	17
1.7. Outils de transfert des connaissances	18
1.8. Validation par les pairs	19
1.9. Mise à jour	19
2. RÉSULTATS	20
2.1. Aspects pharmacologiques	20

2.1.1. Résultats pour la question de recherche 1 : efficacité des antibiotiques étudiés pour la PPE	20
2.1.2. Résultats pour la question 2 : innocuité des antibiotiques étudiés pour la PPE	32
2.1.3. Résultats pour la question 3 : innocuité de la doxycycline chez l'enfant, la femme enceinte ou allaitante.....	34
2.2. Aspects épidémiologiques.....	54
2.2.1. Résultats pour la question 4 : risque de contracter la maladie de Lyme	54
2.3. Aspects cliniques	58
2.3.1. Résultats pour la question 5 : recommandations sur l'usage de la PPE	58
2.3.4. Résultats pour la question 6 : usage optimal de la PPE	64
2.4. Aspects professionnels et organisationnels	75
2.4.1. Résultats pour la question 7 : accessibilité à la PPE	75
2.5. Aspects pharmacoépidémiologiques	76
2.5.1. Résultats pour la question 8 : portrait d'usage de la PPE au Québec	76
3. DISCUSSION	78
3.1. Bilan des principaux constats	78
3.2. Forces et limites de l'évaluation	80
3.3. Impact clinique et organisationnel	81
3.4. Impact sur la recherche	82
RECOMMANDATIONS	83
CONCLUSION	87
RÉFÉRENCES	88
ANNEXE A Critères d'appréciation de la qualité des données scientifiques, du niveau de preuve scientifique, et de la valeur de l'ensemble de la preuve	94

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Critères d'inclusion et d'exclusion des documents pour la réalisation des revues systématiques	8
Tableau 2. Appréciation globale du niveau de preuve scientifique	11
Tableau 3. Sommaire des sources d'information collectées	17
Tableau 4. Résumé des caractéristiques principales des 4 essais cliniques à répartition aléatoire sur la prophylaxie post-exposition de la maladie de Lyme	22
Tableau 5. Effet de la prophylaxie post-exposition de la maladie de Lyme selon différents indices calculés par les auteurs des études et par l'INESSS	27
Tableau 6. Résumé des caractéristiques et des résultats des études sur les effets dentaires de la doxycycline chez l'enfant exposé avant l'âge de 8 ans	40
Tableau 7. Résumé des recommandations des guides de pratique clinique sur la prophylaxie post-exposition en prévention de la maladie de Lyme, et niveau de preuve associé	59

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Nombre de sujets à traiter calculé par l'INESSS à partir des données de la méta-analyse de Warshafsky et ses collaborateurs en fonction du risque de référence dans la population	30
---	----

RÉSUMÉ

Introduction

Au Québec, les personnes asymptomatiques piquées par une tique dans certains secteurs des régions de l'Estrie, de la Montérégie, et de l'Outaouais peuvent recevoir une prophylaxie post-exposition (PPE) par doxycycline en dose unique dans le but de prévenir la maladie de Lyme. Plusieurs critères, définis par l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), doivent toutefois être réunis au préalable. Les enfants de moins de 8 ans, les femmes enceintes et celles qui allaitent sont actuellement exclues des critères d'accès de la PPE, car l'usage de la doxycycline n'est généralement pas conseillé chez ces populations. Pour permettre un accès plus rapide à cette PPE, des ordonnances collectives ont été mises en place en Estrie et en Montérégie en 2018. Cependant, les personnes qui réunissent les critères, mais qui consultent en dehors de ces régions ne bénéficient pas de cet accès facilité. C'est dans ce contexte que le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a confié à l'INESSS le mandat de revoir l'ensemble des données scientifiques disponibles relatives à la PPE et d'élaborer un protocole médical national assorti d'un modèle d'ordonnance collective. Ces travaux s'inscrivent dans le cadre du mandat plus large confié à l'INESSS sur la maladie de Lyme, et qui comprend l'élaboration de recommandations et d'outils de transfert de connaissances concernant la pose du diagnostic et le traitement des patients atteints de cette maladie au stade localisé ou disséminé.

Méthodologie

Pour réaliser le mandat relatif à la PPE, l'INESSS a réalisé des revues systématiques de la littérature scientifique concernant 1) l'efficacité et l'innocuité des antibiotiques étudiés pour la PPE en prévention de la maladie de Lyme; 2) l'innocuité de la doxycycline chez l'enfant de moins de 8 ans, la femme enceinte ou qui allaite, quelle que soit l'indication d'usage; 3) les recommandations de bonne pratique relatives à la PPE issues des GPC sur la maladie de Lyme. Les informations ainsi recueillies ont été bonifiées par les savoirs expérientiels issus de cliniciens, de patients et de représentants d'association de patients, et par des données contextuelles propres au Québec.

Les informations scientifiques et les recommandations de bonne pratique clinique ont été repérées grâce à une recherche systématique effectuée dans plusieurs banques de données et dans un registre d'études cliniques en cours. Différents ouvrages et banques de données spécialisés sur l'usage des médicaments lors de la grossesse et de l'allaitement ont été consultés. Une recherche manuelle a été effectuée pour repérer des guides de pratique clinique (GPC) ou autres documents pertinents en consultant les sites internet des agences d'évaluation des technologies de santé, et ceux des agences, des organisations, des institutions et des sociétés savantes reconnues dans le domaine de la microbiologie-infectiologie ou de la santé publique notamment. Les monographies officielles des antibiotiques homologués par Santé Canada ou par la Food and Drug Administration (FDA) ont également été consultées. Les bibliographies des publications sélectionnées ont été consultées afin de répertorier d'autres documents pertinents.

Concernant les données contextuelles, le moteur de recherche Google a été utilisé afin de repérer des documents rédigés par des associations ou des ordres professionnels. Les sites internet respectifs du MSSS, de l'INSPQ, et des directions régionales de santé publique de l'Estrie et la Montérégie ont été consultés. Une recherche des ordonnances collectives publiées au Québec en 2018 a été effectuée. Les parties prenantes consultées ont par ailleurs été invitées à partager les informations ou documents permettant de répondre aux questions d'évaluation. Enfin, une étude transversale a été menée pour documenter l'usage de la doxycycline en dose unique dans l'indication présumée de la PPE en prévention de la maladie de Lyme chez les personnes couvertes par le régime public d'assurance médicament (RPAM) du Québec de 2014 à 2018.

Pour recueillir des savoirs expérientiels, l'INESSS a mis en place un comité consultatif formé de cliniciens dont des médecins spécialistes dans différentes disciplines, d'un expert en parasitologie, et de deux patients partenaires atteints du stade disséminé de la maladie de Lyme. De plus, un sous-comité consultatif a été constitué pour accompagner l'INESSS dans la réalisation du protocole médical national et du modèle d'ordonnance collective relatifs à la PPE. Des consultations avec des représentants de l'Association québécoise de la maladie de Lyme (AQML) puis des entrevues avec huit patients ayant eu ou étant encore atteints de la maladie de Lyme ont complété le recueil des savoirs expérientiels.

Résultats

Les revues systématiques réalisées par l'INESSS concernant la PPE par antibiotique pour prévenir la maladie de Lyme à la suite d'une piqûre de tique récente ont révélé que l'usage de la doxycycline en dose unique dans cette indication repose sur des données jugées globalement de faible niveau de preuve. En effet, bien que les auteurs d'un essai comparatif à répartition aléatoire (ECRA) réalisé en double insu aient rapporté un effet statistiquement significatif de la doxycycline en dose unique pour prévenir l'apparition d'un érythème migrant (EM) au site de la piqûre, par rapport au placebo, chez des personnes âgées de 12 ans et plus, des limites affectant la validité interne de cet essai ont été constatées. De plus, la généralisabilité des résultats de cet essai au contexte québécois ne semble pas garantie. Aussi, considérant les incertitudes relatives à l'efficacité et à l'innocuité réelles de la PPE par doxycycline en dose unique, ainsi que les recommandations contradictoires des sociétés savantes nord-américaines et les avis divergents des patients consultés quant à l'utilité de cette PPE, il ressort des travaux de l'INESSS que la décision relative à la prise de la doxycycline en dose unique pour prévenir la maladie de Lyme à la suite d'une piqûre de tique devrait se faire dans le cadre d'un processus de prise de décision partagée entre le clinicien et la personne ou sa famille le cas échéant. Les différentes options de prise en charge devraient être présentées (PPE + surveillance des symptômes vs surveillance seule des symptômes), et les bénéfices et les risques de chaque option devraient être discutés, en intégrant à la discussion les informations sur le risque de transmission de la maladie de Lyme.

Considérant les résultats de la revue systématique concernant l'usage de la doxycycline chez l'enfant de moins de 8 ans, et les nouvelles recommandations de l'*American Academy of Pediatrics*, il est proposé d'ouvrir l'usage de la PPE par doxycycline en dose

unique dans cette population, lorsque les critères pour recevoir la PPE sont réunis. En effet, les données disponibles, bien qu'elles soient de faible niveau de preuve, sont rassurantes par rapport aux craintes d'effets dentaires. Cependant, le processus de prise de décision partagée apparaît encore plus important pour cette population puisqu'il n'existe aucune donnée relative à l'efficacité et l'innocuité de la doxycycline en dose unique dans l'indication de la PPE en prévention de la maladie de Lyme chez les moins de 8 ans. L'usage de la doxycycline en dose unique peut également être considéré chez la femme qui allaite, car les tétracyclines se retrouvent en faibles concentrations dans le lait maternel, et les données disponibles indiquent qu'aucune trace de médicament n'est décelable dans le sérum des enfants exposés. De plus, selon plusieurs bases données et ouvrages de référence spécialisés, l'usage à court terme des tétracyclines est compatible avec l'allaitement. En revanche, les données scientifiques disponibles sur l'usage de la doxycycline lors de la grossesse ont été jugées insuffisantes pour recommander d'emblée la PPE chez les femmes enceintes qui réunissent les critères.

Enfin, les travaux de l'INESSS ont permis de préciser les contre-indications absolues et relatives à considérer avant de prescrire la doxycycline en dose unique. Ils amènent par ailleurs à modifier la posologie recommandée chez l'enfant pesant moins de 45 kg. Pour favoriser l'usage optimal de la PPE par doxycycline en dose unique et s'approcher des conditions expérimentales dans lesquelles cette intervention a été étudiée, les travaux menés conduisent à proposer deux modifications des critères d'accès à la PPE : 1) le spécimen à l'origine de la piqûre devrait être objectivé comme étant une tique; 2) le délai maximal de 72 heures qui court à compter du retrait de la tique et non celui de la consultation devrait s'appliquer jusqu'au moment présumé de la prise de la doxycycline.

Conclusion

La publication du protocole médical national, du modèle d'ordonnance collective, et des outils de transfert des connaissances de l'INESSS sur la PPE par doxycycline en dose unique dans la maladie de Lyme devrait permettre de mieux outiller les professionnels de la santé québécois à prendre en charge les personnes qui se présentent pour une piqûre de tique et à poser l'indication de la PPE, tout en impliquant les personnes piquées dans la décision finale. De plus, les directions régionales de santé publique pourront décider de la pertinence de déployer une ordonnance collective dans leur région à partir du protocole médical national et d'identifier les professionnels autorisés, ce qui favorisera un accès facilité à la PPE, lorsque celle-ci est indiquée, et selon une pratique harmonisée à l'échelle provinciale.

SUMMARY

Post-tick bite antibiotic prophylaxis to prevent Lyme disease
Report in support of the knowledge transfer tools, the Québec's
national medical protocol and the collective prescription template

Introduction

In Québec, asymptomatic individuals bitten by a tick in certain areas of the Eastern Townships, the Montérégie or Outaouais may receive single-dose doxycycline post-exposure prophylaxis (PEP) to prevent Lyme disease. However, several criteria, established by the Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), must first be met. Children under 8 years of age and pregnant and nursing women are currently excluded from the PEP eligibility criteria because the use of doxycycline is generally not recommended in these populations. In 2018, to permit better access to this prophylaxis in the Eastern Townships and the Montérégie, collective prescriptions were put in place. However, people who meet the criteria but who seek medical attention outside these regions do not have this facilitated access. It was against this background that the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) asked INESSS to review all the available scientific data on PEP and to develop a Québec's national medical protocol, together with a collective prescription template. This task is part of the larger project on Lyme disease given to INESSS, which includes developing recommendations and knowledge transfer tools for diagnosing and treating patients with the localized or disseminated stage of this disease.

Methodology

To carry out the task concerning PEP, INESSS conducted systematic reviews of the scientific literature on 1) the efficacy and safety of the antibiotics studied for use as PEP for preventing Lyme disease; 2) the safety of doxycycline in children under 8 years of age and in pregnant and nursing women, regardless of the indication for use; and 3) the best practice recommendations concerning PEP from clinical practice guidelines (CPGs) on Lyme disease. The information obtained from these systematic reviews was enriched with experiential knowledge from clinicians, patients and patient association representatives, and with contextual data specific to Québec.

The scientific data and the best clinical practice recommendations were found through a systematic search in several databases and a registry of ongoing clinical studies. Different specialized publications and databases on the use of medications during pregnancy and breast-feeding were consulted. A manual search was performed for (CPGs) or other relevant documents, specifically, by consulting the websites of health technology assessment agencies and those of recognized agencies, organizations, institutions and learned societies in the field of microbiology/infectious diseases or public health. The official product monographs for antibiotics approved by Health Canada or the Food and Drug Administration (FDA) were consulted as well. The bibliographies of the selected publications were examined for other relevant documents.

With regard to contextual data, the Google search engine was used to find documents prepared by professional bodies and associations. The respective websites of the MSSS, the INSPQ and the regional public health departments in the Eastern Townships and the Montérégie were consulted. A search was conducted for collective prescriptions published in Québec in 2018. In addition, the stakeholders consulted were invited to share information or documents that would help answer the assessment questions. Lastly, a cross-sectional study was carried out to document the use of single-dose doxycycline for the indication of PEP for preventing Lyme disease in persons covered by Québec's public prescription drug insurance plan (PPDIP) from 2014 to 2018.

To gather experiential knowledge, INESSS created an advisory committee consisting of clinicians, including specialists in different disciplines, an expert in parasitology and two patient partners who had been diagnosed with Lyme disease. In addition, an advisory subcommittee was formed to support INESSS in creating both a Québec's national medical protocol and a collective prescription template for PEP. Consultations with representatives from the Association québécoise de la maladie de Lyme (AQML) and interviews with eight patients who had contracted or still had the disease rounded out the gathering of experiential knowledge.

Results

INESSS's systematic reviews concerning antibiotic PEP for the prevention of Lyme disease following a recent tick bite showed that the use of single-dose doxycycline for this indication is based on data considered overall to be of a low level of evidence. Indeed, although the authors of a double-blind randomized controlled trial (RCT) reported single-dose doxycycline to have had a statistically significant effect in preventing the appearance of erythema migrans (EM) at the bite site relative to placebo in subjects aged 12 years and over, limitations that compromise the internal validity of this trial were noted. Furthermore, the generalizability of the results of this trial to the Québec context does not seem guaranteed. As well, given the uncertainties regarding the actual safety and efficacy of single-dose doxycycline PEP and the contradictory recommendations from North American learned societies concerning the use of this prophylaxis, INESSS's work shows that the decision whether to use single-dose doxycycline to prevent Lyme disease following a tick bite should be made within the context of a shared decision-making process between the clinician and the patient or his/her family, as the case may be. The different management options should be presented (PEP + symptom monitoring vs. symptom monitoring alone), and the benefits and risks of each option should be discussed, together with information on the risk of Lyme disease transmission.

In light of the results of the systematic review of the use of doxycycline in children under 8 years of age and the new recommendations from the American Academy of Pediatrics, it is proposed that single-dose doxycycline PEP be made available for this population when the PEP eligibility criteria are met. Indeed, the available data, although they are of a low level of evidence, are reassuring in terms of the risk of dental effects. However, the shared decision-making process seems even more important for this population, since there is no data on the efficacy and safety of single-dose doxycycline for the indication of PEP to prevent Lyme disease in under-8-year-olds. The use of single-dose doxycycline

may also be considered in nursing women, since tetracyclines are found in low concentrations in breast milk and since the available data indicate that there is no detectable trace of drug in the serum of exposed infants. Furthermore, according to several specialized databases and reference publications, the short-term use of tetracyclines is compatible with breastfeeding. On the other hand, the available scientific data on the use of doxycycline during pregnancy are considered insufficient to freely recommend PEP in pregnant women who meet the eligibility criteria.

Lastly, INESSS's work served to identify the absolute and relative contraindications that need to be taken into consideration before prescribing single-dose doxycycline. As well, this work proposes modifying the recommended dosage in children weighing less than 45 kg. To promote the optimal use of single-dose doxycycline PEP and to approach the experimental conditions in which this intervention was studied, our work has led us to propose two changes to the PEP eligibility criteria: 1) the specimen from the bite site should be documented as being a tick; and 2) the maximum of 72 hours should apply from tick removal, not from the medical visit, to the intended time that doxycycline is to be taken.

Conclusion

The publication of the Québec's national medical protocol, the collective prescription template and the knowledge transfer tools developed by INESSS for single-dose doxycycline PEP for the prevention of Lyme disease should help better equip Québec health professionals manage patients who present with a tick bite and establish the indication of PEP, while at the same time involving these patients in making the final decision. Furthermore, the regional public health departments will be able to decide on the relevance of instituting a collective prescription in their region based on the Québec's national medical protocol and of identifying authorized professionals, which will promote access to PEP when it is indicated and in accordance with a practice harmonized across the province.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AAP	American Academy of Pediatrics
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation
AQML	Association québécoise de la maladie de Lyme
ASPC	Agence de la santé publique du Canada
CASP	Critical Appraisal Skills Programme
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CEC-UOM	Comité d'excellence clinique – usage optimal du médicament
CEPPP	Centre d'excellence sur le partenariat avec les patients et le public
CHEO	Centre hospitalier pour enfants de l'est de l'Ontario
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
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
eCPS	Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques en ligne
ECRA	essai comparatif à répartition aléatoire
EM	érythème migrant
FDA	Food and Drug Administration
FMOQ	Fédération des médecins omnipraticiens du Québec
FMSQ	Fédération des médecins spécialistes du Québec
FOPQ	Fellow de l'Ordre des pharmaciens du Québec
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

ILADS	International Lyme and Associated Diseases
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
LSPQ	Laboratoire de santé publique du Québec
MADO	Maladies à déclaration obligatoire
ML	maladie de Lyme
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 des infirmiers du Québec
OPQ	Ordre des pharmaciens du Québec
PCR	Réaction en chaîne de la polymérase (de l'anglais <i>polymerase chaine reaction</i>)
PPE	prophylaxie post-exposition
RA	risque absolu
R-AMSTAR	Revised Assessing Methodological Quality of Systematic Reviews
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RC	rapport des cotes
RP	ratio de prévalence
RPAM	régime public d'assurance médicaments
RR	risque relatif
RRR	réduction relative du risque
RRA	réduction du risque absolu
SAD	Société allemande de dermatologie
TC	transfert des connaissances
UOM	usage optimal du médicament

GLOSSAIRE

Les définitions concernant la maladie de Lyme présentées dans le glossaire ont été travaillées dans le cadre du présent projet à partir des données et informations extraites de la littérature et du savoir expérientiel du comité consultatif puis contextualisé à la pratique québécoise. Pour plus de détails, consultez le rapport en soutien aux outils d'aide à la décision clinique sur le diagnostic et le traitement [INESSS, 2019a]. Les autres définitions proviennent de dictionnaires et glossaires spécialisés.

Érythème migrant

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, a un diamètre supérieur à 5 cm et est peu ou pas associé à la douleur ou 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.

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 d'une ordonnance collective sont les médecins qui adhèrent à celle-ci 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 [CMQ, 2017].

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, désignée 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 (adaptée du CMQ, 2017).

Prophylaxie post-exposition

Traitement préventif (ex. vaccin, antibiotique) débuté rapidement après l'exposition à un agent pathogène afin de diminuer le risque de développer une infection ou 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 [CMQ, 2017].

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 : $[\text{vrais positifs} \div (\text{vrais positifs} + \text{faux négatifs})]$.

Spécificité

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

Stade disséminé précoce

Stade de la maladie 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 suite à 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/ou 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 habituellement lorsque l'infection n'a pas été détectée ni traitée efficacement. Il débute quelques mois suite à la transmission des bactéries par la tique infestée. L'arthrite de Lyme est la principale manifestation rencontrée en Amérique du Nord.

Stade localisé

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

INTRODUCTION

Problématique

Avec un nombre de cas humains déclarés au Québec qui est passé de 5 à 301 entre 2011 et 2018¹, la possibilité de développer des manifestations invalidantes et difficiles à traiter, et l'existence de controverses médiatisées, la maladie de Lyme est devenue en quelques années un sujet prioritaire de santé publique. La prévention de cette maladie repose avant tout sur les mesures visant à éviter les piqûres de tiques et à réduire la présence de ces arthropodes dans l'environnement. Une mesure de prévention complémentaire peut être proposée aux personnes piquées par une tique dans certains secteurs géographiques : la prophylaxie post-exposition (PPE) par doxycycline en dose unique.

En 2006, l'*Infectious Diseases Society of America* (IDSA) a proposé des critères pour définir les conditions d'accès à cette PPE [Wormser *et al.*, 2006]. Ces critères ont été adaptés au contexte québécois par un groupe d'experts mandaté par l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) [Adam-Poupart *et al.*, 2017]. Ainsi, au Québec, la PPE à base de doxycycline peut être offerte aux personnes asymptomatiques piquées par une tique lorsque l'ensemble des critères suivants sont réunis : 1) le délai entre le retrait de la tique et le début de la PPE ne dépasse pas 72 heures; 2) la tique est restée accrochée à la peau pendant 24 heures ou plus; 3) la personne ne présente pas de contre-indication à la doxycycline; 4) la piqûre est survenue dans une des zones géographiques visées par l'application de la PPE. Ces zones sont actuellement, au Québec, certains secteurs des régions de l'Estrie, de la Montérégie, et de l'Outaouais, ainsi que des zones à haut risque dans d'autres provinces du Canada ou aux États-Unis².

En raison des changements climatiques, il est attendu dans les années à venir que la tique vectrice de la maladie de Lyme, *Ixodes scapularis*, poursuive son installation dans différents secteurs de la province. Il est ainsi probable que les zones géographiques visées par l'application de la PPE soient plus nombreuses. Pour faciliter l'accès à la PPE, des ordonnances collectives ont été mises en place en Estrie et en Montérégie en 2018, permettant aux pharmaciens communautaires et/ou aux infirmières exerçant dans ces régions d'offrir la PPE aux personnes qui remplissent les critères. Cependant, dans les autres régions de la province, ces mêmes professionnels ne peuvent pas offrir la PPE aux personnes qui réunissent les critères faute d'ordonnance collective applicable.

Les femmes enceintes, les femmes qui allaitent, et surtout les enfants de 8 ans qui sont pourtant exposés aux tiques, sont actuellement exclus des critères d'indication de la PPE. En effet, les monographies des médicaments à base de doxycycline mentionnent,

¹ 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>.

² Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Maladie de Lyme. Prophylaxie postexposition [site Web]. Disponible à : <http://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/zoonoses/maladie-lyme/prophylaxie-postexposition/>.

notamment, un risque d'altération permanente de la teinte des dents en cas d'exposition au cours de leur période de formation. Cette mise en garde concerne tous les antibiotiques de la classe des tétracyclines, indifféremment de leur affinité individuelle pour le calcium, de la dose utilisée et de la durée d'exposition. En avril 2018, il a été mentionné au congrès de l'*European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* que l'*American Academy of Pediatrics* s'était prononcée en faveur d'une ouverture à l'utilisation de la doxycycline chez les enfants de moins de 8 ans dans la maladie de Lyme, et en particulier pour la prophylaxie.

Contexte de l'amorce des travaux

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'INSPQ s'occupent de la surveillance de la maladie de Lyme par le biais du système des Maladies à déclaration obligatoire (MADO) et de la surveillance des tiques, mais aucune institution 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 PPE en prévention de la maladie de Lyme, la pose du diagnostic et le traitement des patients atteints de la maladie de Lyme pour outiller les professionnels de la santé québécois, particulièrement ceux en première ligne, à faire face à cette maladie en émergence. Il a été convenu, avec le demandeur, que les travaux portant sur la forme controversée de la maladie de Lyme (parfois dite chronique) et les co-infections transmises par les tiques seraient publiés dans un second temps au début de 2020.

S'agissant du sujet spécifique de la PPE, le mandat initial a consisté à revoir l'ensemble des données scientifiques disponibles relatives à cette intervention afin de modifier ou compléter, le cas échéant, les recommandations existantes sur le plan pharmacologique. Ce mandat a secondairement été étendu à l'élaboration d'un protocole médical national sur la PPE et d'un modèle d'ordonnance collective associé.

Livrables

Les travaux du premier volet se déclinent en cinq grands livrables à savoir :

- un avis incluant des recommandations de mise en œuvre,
- un rapport en soutien aux outils de transfert des connaissances portant sur la prise en charge globale des patients avec la maladie de Lyme au stade localisé ou disséminé, du diagnostic au traitement
- un état des connaissances sur la validité/performance des analyses de laboratoire
- un rapport en soutien aux outils de transfert des connaissances portant sur la PPE à une piqure de tique (incluant 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 présumé en prévention de la maladie de Lyme par les assurés au régime public d'assurance médicament du Québec

Objectifs

Le présent projet sur la PPE en prévention de la maladie de Lyme a eu pour objectifs principaux :

- d'effectuer une revue systématique de la littérature scientifique sur l'efficacité, l'innocuité, et les modalités de bonne pratique concernant les antibiotiques étudiés pour la PPE en prévention de la maladie de Lyme;
- d'élaborer des recommandations cliniques sur la PPE fondées sur ces données ainsi que sur des informations contextuelles et des savoirs expérientiels de patients, de cliniciens et d'experts québécois;
- d'élaborer un protocole médical national accompagné d'un modèle d'ordonnance collective intégrant les recommandations cliniques sur la PPE;
- de produire des outils de transfert des connaissances.

Aspects exclus

Le principe d'offrir la PPE au Québec, les critères d'accès à celle-ci, la méthodologie à utiliser pour construire une carte de risque d'acquisition de la maladie de Lyme, les moyens pour prévenir les piqûres de tiques et la surveillance de la maladie de Lyme sont des aspects exclus de l'analyse effectuée puisqu'ils sont assurés par la DGAPSP et/ou l'INSPQ.

La forme controversée de la maladie de Lyme (parfois dite chronique) et les co-infections transmises par les tiques seront traités ultérieurement (volet II des travaux de l'INESSS sur la maladie de Lyme).

1. MÉTHODOLOGIE

1.1. Question décisionnelle

La PPE par antibiotique est-elle efficace et sécuritaire pour prévenir la maladie de Lyme à la suite d'une piqûre de tique provenant d'un secteur géographique à haut risque de maladie de Lyme, et quelles sont les conditions d'usage optimal des antibiotiques utilisés dans cette indication au Québec ?

1.2. Questions d'évaluation

Les questions d'évaluation portant sur l'efficacité et l'innocuité ont été formulées en tenant compte des éléments du modèle PICOTS (population à l'étude, intervention, comparateurs, paramètre d'intérêt évalué (*outcomes*), temporalité et contexte clinique de l'intervention (*setting*)). Les questions d'évaluation portant sur les modalités de bonne pratique clinique et d'usage de la PPE par antibiotique ont été énoncées en fonction des éléments du modèle PIPOH (population, interventions d'intérêts, professionnels à qui les travaux s'adressent, objectif escompté par les interventions ciblées et le contexte clinique où elles s'appliquent (*health care setting*)).

Aspects pharmacologiques

Question 1 : Efficacité des antibiotiques étudiés pour la PPE

Quelle est l'efficacité des antibiotiques étudiés pour la PPE de la maladie de Lyme liée à *Borrelia burgdorferi sensu stricto* chez les adultes ou les enfants piqués par la tique *Ixodes scapularis* dans un secteur géographique à haut risque de maladie de Lyme, par rapport au placebo, à l'absence de traitement ou à un autre antibiotique ?

Question 2 : Innocuité des antibiotiques étudiés pour la PPE

Quels sont les effets indésirables associés aux antibiotiques étudiés pour la PPE de la maladie de Lyme liée à *Borrelia burgdorferi sensu stricto* chez les adultes ou les enfants piqués par la tique *Ixodes scapularis* dans un secteur géographique à haut risque de maladie de Lyme, par rapport au placebo, à l'absence de traitement ou à un autre antibiotique ?

Question 3 : Innocuité de la doxycycline chez l'enfant, la femme enceinte ou allaitante

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 ?

Aspects épidémiologiques

Question 4 : Risque de contracter la maladie de Lyme

Quel est le risque de contracter la maladie de Lyme après une piqûre par *Ixodes scapularis* dans un secteur géographique à haut risque de maladie de Lyme ?

Aspects cliniques

Question 5 : Recommandations sur l'usage de la PPE

Quelles sont les positions des sociétés savantes et des agences d'évaluation des technologies de santé sur l'usage de la PPE en prévention de la maladie de Lyme et les critères d'applicabilité le cas échéant ?

Question 6 : Usage optimal de la PPE

Pour favoriser un usage optimal de la PPE, quelle devrait être la démarche clinique à suivre par les professionnels de la santé de première ligne consultés pour une piqûre de tique ?

Plus précisément:

- a. Quelles sont les actions à effectuer concernant la tique ?
- b. Quels sont les éléments à rechercher et à documenter concernant les circonstances entourant la piqûre ?
- c. Quelles sont les modalités d'usage de la doxycycline en dose unique pour la PPE de la maladie de Lyme (posologie, contre-indications absolues ou relatives, précautions) ?
- d. Quels sont les éléments à rechercher en lien avec l'histoire médicamenteuse ?
- e. Comment apprécier le caractère « asymptomatique » de la personne ?
- f. Quels sont les éléments à discuter avec le patient dans sa prise de décision de prendre ou non la PPE ?
- g. Quelles sont les consignes et les informations à transmettre à la personne exposée aux tiques ou à sa famille ?

Aspects professionnels et organisationnels

Question 7 : Accessibilité à la PPE

- a) Quels sont les enjeux professionnels et organisationnels liés à l'application de la PPE ?
- b) Quelles sont les limites ou situations exigeant une consultation par un médecin ou une infirmière praticienne spécialisée en soins de première ligne lorsqu'une personne piquée par une tique se présente à un autre type de professionnel de la santé ?

Aspects pharmacoépidémiologiques

Question 8 : Portait d'usage de la PPE au Québec

Quel est l'usage de la doxycycline présumé en prévention de la maladie de Lyme chez les personnes couvertes par le régime public d'assurance médicaments (RPAM) du Québec ?

La question spécifique concernant les aspects pharmacoépidémiologiques a fait l'objet d'un état des pratiques détaillé dans un rapport distinct [INESSS, 2019b].

Les méthodes utilisées 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'informations recensées.

1.3. Recherche et méthode de synthèse des informations scientifiques et des recommandations cliniques publiées

Pour les aspects pharmacologiques (questions 1 à 3), des revues systématiques avec une synthèse qualitative des résultats ont été effectuées. Afin de mieux apprécier le niveau de preuve scientifique associé à l'efficacité de chacun des antibiotiques étudiés, les études primaires incluses dans les revues systématiques ont été réanalysées. Pour les aspects épidémiologiques (question 4), une revue de la littérature avec une synthèse qualitative a été effectuée à partir des publications pertinentes identifiées par citation des références. Pour les aspects cliniques (questions 5 et 6), une revue systématique des documents présentant des informations et des recommandations cliniques a été réalisée avec une synthèse qualitative. Pour les aspects professionnels et organisationnels (question 7), se référer à la section sur la recherche et la méthode de synthèse des informations contextuelles et des savoirs expérientiels.

1.3.1. Repérage des informations scientifiques et des recommandations cliniques publiées

Un spécialiste en information scientifique a développé une stratégie de recherche systématique pour répondre à l'ensemble des questions d'évaluation intégrées aux travaux sur la maladie de Lyme, et notamment pour répondre aux questions 1-2-5-6 du présent rapport. Afin de diminuer les biais de divulgation, la recherche a été effectuée, en anglais et en français, 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). Un registre d'études cliniques en cours (ClinicalTrials.gov) a par ailleurs été interrogé.

Pour répondre à la question sur l'innocuité de la doxycycline chez des populations particulières (question 3), une stratégie spécifique a été développée dans un second temps par le spécialiste en information scientifique. Pour celle-ci les bases de données PubMed, Embase et EBM Reviews ont été utilisées.

Pour les questions 1 et 2, la recherche documentaire a ciblé en priorité les revues systématiques publiées au cours des dix dernières années, selon les critères d'exclusion et d'inclusion présentés au tableau 1 ci-dessous. Si une revue systématique de qualité méthodologique suffisante était repérée, l'objectif était de la mettre à jour en recherchant les études primaires publiées dans l'intervalle de temps non couvert par la revue systématique. Pour répondre à la question 3, toutes les revues systématiques et études primaires répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion ont été recherchées, sans limitation de date.

Une recherche manuelle a été effectuée pour repérer des guides de pratique clinique (GPC) ou autres documents pertinents en lien avec les questions de recherche, en consultant les sites internet des agences d'évaluation des technologies de santé, et ceux des agences, des organisations, des institutions et des sociétés savantes reconnues dans le domaine de la microbiologie-infectiologie ou de la santé publique notamment.

Pour répondre à la question de recherche 3, plusieurs 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], de même que les bases de données REPROTOX et TERIS. Une recherche manuelle a également été effectuée pour repérer des documents émanant d'organisations reconnues et concernant l'usage de la doxycycline chez l'enfant de moins de 8 ans et chez la femme enceinte dans des pathologies infectieuses telles que la malaria, l'anthrax, ou les infections à rickettsies.

Ont également été consultés durant les travaux les documents suivants : les monographies officielles des antibiotiques homologués par Santé Canada³ ou par la Food and Drug Administration (FDA), les documents publiés par les différentes directions de l'INESSS, ainsi que les listes de médicaments publiées par la Régie de l'assurance

³ Consultation de la Base de données sur les produits pharmaceutiques de Santé Canada ou, à défaut, du Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques en ligne (eCPS).

maladie du Québec (RAMQ) à l'intention des établissements et du régime public d'assurance médicament.

La bibliographie des publications retenues a été consultée afin de répertorier d'autres documents pertinents. Les parties prenantes consultées ont aussi été invitées à partager tout document scientifique permettant de répondre aux questions d'évaluation. Le détail des différentes stratégies de recherche est disponible dans le document d'annexes complémentaires du présent rapport.

1.3.2. Sélection des documents

La sélection des documents a été effectuée par deux examinateurs indépendants l'un de l'autre (FK, GM ou GG). Une première sélection a été effectuée sur la base des titres et des résumés des documents repérés par la recherche systématique d'information, selon les critères présentés au tableau 1 ci-dessous. Une deuxième sélection basée sur la lecture complète des articles précédemment sélectionnés a ensuite été réalisée par deux examinateurs de façon indépendante (FK, GG). Les divergences d'opinions ont été réglées par consensus. L'avis d'une troisième personne n'a pas été requis. Un diagramme de flux selon le modèle de PRISMA [Moher *et al.*, 2009] illustrant le processus de sélection des études est présenté dans le document des annexes complémentaires de ce rapport. La liste des documents exclus (avec les raisons d'exclusion) est disponible dans ce même document.

Tableau 1. Critères d'inclusion et d'exclusion des documents pour la réalisation des revues systématiques

Critères d'inclusion	
Question 1	
Population	Enfants et adultes piqués par la tique <i>Ixodes scapularis</i> dans une zone d'endémie de la maladie de Lyme liée à <i>Borrelia burgdorferi sensu stricto</i>
Intervention	Prophylaxie post-exposition
Comparateur	Placebo, absence de traitement, autre antibiotique, posologie différente d'un même antibiotique
Paramètres cliniques (outcomes)	Non apparition des signes et symptômes de la maladie de Lyme, posologie, voie d'administration, durée, paramètres de suivi
Devis	Revue systématique Études primaires : ECRA, études de cohorte, études cas-témoins
Année publication	Aucune limite à mai 2018
Question 2	
Population	Enfants et adultes piqués par la tique <i>Ixodes scapularis</i> dans une zone d'endémie de la maladie de Lyme liée à <i>Borrelia burgdorferi sensu stricto</i>
Intervention	Prophylaxie post-exposition

Critères d'inclusion	
Comparateur	Placebo, absence de traitement, autre antibiotique, posologie différente d'un même antibiotique
Paramètres cliniques (outcomes)	Tout type d'effet indésirable
Devis	Revue systématique, Études primaires : ECRA, études de cohorte, études cas-témoins
Année publication	Mai 2008 à mai 2018
Question 3	
Population	Enfants exposés <i>in utero</i> , lors de l'allaitement, ou au cours des 8 premières années de vie à la doxycycline orale (quelle que soit l'indication d'usage de la doxycycline)
Intervention	Doxycycline orale
Comparateur	Placebo, absence de traitement, autre antibiotique, posologie différente d'un même antibiotique
Paramètres cliniques (outcomes)	Tout type d'effet indésirable, et en particulier les effets indésirables dentaires (ex. coloration permanente des dents, hypoplasie de l'émail dentaire) et les malformations congénitales
Devis	Revue systématique Études primaires : ECRA, études de cohorte, études cas-témoins, études quasi expérimentales, séries de cas
Année publication	Aucune limite à août 2018
Questions 4, 5 et 6	
Population	Enfants et adultes piqués par une tique dans une région endémique de la maladie de Lyme
Intervention	Prophylaxie post-exposition
Comparateur	s.o.
Paramètres cliniques (outcomes)	Indication de la prophylaxie (critères), antibiotique à privilégier selon les populations particulières, posologie, durée
Devis	GPC, consensus d'experts, lignes directrices
Année publication	Janvier 2012 à mai 2018
POPULATION	Études chez l'animal
INTERVENTION	Autres médicaments, produits naturels ou interventions visant la prévention (ex. vaccin, chasse-moustique)
TYPE DE PUBLICATION	Autres devis que ceux inclus (p.ex. revue narrative, étude de cas, éditoriaux, mémoires et thèses, lettre d'opinion)

s.o. : sans objet

1.3.3. Évaluation de la qualité méthodologique des documents

L'évaluation de la qualité des documents sélectionnés pour la réalisation des revues systématiques a été effectuée de façon indépendante par deux examinateurs⁴ (FK, GG, GM, MT, SL ou SOD) à l'aide des outils suivants :

- AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) pour les GPC, les consensus d'experts ou les lignes directrices [Brouwers *et al.*, 2010];
- R-AMSTAR (Revised Assessing Methodological Quality of Systematic Reviews) pour les revues systématiques [Kung *et al.*, 2010];
- CASP (Critical Appraisal Skills Programme - CASP) [2018] pour les essais cliniques à répartition aléatoire (ECRA);
- l'outil élaboré par l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) [2014] pour l'évaluation respective des études analytiques et des études descriptives.

Les désaccords entre les deux examinateurs ont été réglés par consensus. L'avis d'une troisième personne n'a pas été requis.

La qualité méthodologique des documents repérés pour répondre à la question 4 ainsi que les GPC émettant des recommandations sur l'usage de la doxycycline en prophylaxie dans d'autres contextes que la maladie de Lyme n'a pas été formellement évaluée, mais une appréciation globale a été effectuée.

Les résultats des évaluations des différents documents employés pour la rédaction du présent rapport sont présentés dans le document d'annexes complémentaires de ce rapport.

1.3.4. Extraction des informations

Les caractéristiques et les résultats issus des études primaires ou des revues systématiques sélectionnées ont été extraits par un professionnel scientifique (GG) à l'aide de tableaux d'extraction préétablis et testés sur quelques publications afin d'en assurer la validité. Les informations extraites ont ensuite été validées à 100 % par une deuxième personne (MT ou SL). Dans le cas où des données pertinentes pour l'analyse étaient absentes de la version publiée, les auteurs de cette publication ont été contactés.

Les informations pharmacologiques des monographies ont été extraites par un seul professionnel scientifique (GG).

L'extraction des informations et des recommandations cliniques issues des GPC a été effectuée par un professionnel scientifique (GG) à l'aide de formulaires d'extraction préétablis précisant entre autres l'organisme, les auteurs, l'année de publication, les recommandations, la force, la preuve d'appui, l'argumentaire et les conclusions des auteurs.

⁴ Les études descriptives ont cependant été évaluées par un seul examinateur.

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 observationnelles, analysées et présentées en fonction des paramètres de résultat d'intérêt. Pour les études primaires portant sur l'efficacité des antibiotiques dans un contexte de PPE, l'intervalle de confiance (IC) à 95 % a été calculé en appliquant une méthode exacte. Pour l'analyse groupée des études primaires, une méta-analyse basée sur un modèle à effets aléatoires avec une pondération selon l'inverse de la variance a été employée. Toutes les analyses ont été réalisées à l'aide du package meta, version 4.5-0, de R disponible sur le site <http://cran.r-project.org/web/packages/meta/index.html>.

1.3.5.1. Appréciation du niveau de preuve scientifique

L'appréciation du niveau de preuve scientifique répondant aux questions d'évaluation portant sur l'efficacité et l'innocuité des antibiotiques étudiés pour la PPE en prévention de la maladie de Lyme repose sur le jugement de l'ensemble des données scientifiques disponibles par paramètre d'intérêt évalué selon les quatre critères suivants : les limites méthodologiques et scientifiques des études, la cohérence/fiabilité, l'impact clinique et la « généralisabilité ». Ces critères d'appréciation établis pour juger de la qualité des données scientifiques sont décrits à l'annexe A. Par la suite, pour appuyer les énoncés scientifiques un niveau de preuve scientifique globale a été attribué selon une échelle à quatre niveaux, soit élevé, modéré, faible et insatisfaisant (tableau 2). 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. Les énoncés et niveaux de preuve attribués sont présentés dans la section des résultats du présent rapport.

Tableau 2. 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 soit 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 d'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 obtenus une appréciation négative. Les évaluateurs ont un faible niveau de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs d'intervention. Il est très probable que la conclusion tirée de ces données soit fortement affectée par les résultats d'études futures.
Insatisfaisant	Les données disponibles sont insuffisantes. Les évaluateurs n'ont aucune confiance du lien entre l'effet estimé et les objectifs d'intervention.

1.3.6. Analyse et synthèse des informations et recommandations cliniques issues de la littérature

Les définitions, informations et recommandations cliniques repérés dans les GPC, les rapports d'évaluation des technologies de santé, les panels d'experts, les consensus d'experts, les conférences consensuelles appuyées par le niveau de preuve scientifique et l'argumentaire ont été extraits dans des tableaux afin de pouvoir les comparer et d'identifier les similarités et les différences. Une synthèse qualitative a été faite en fonction des aspects à documenter.

1.4. Recherche et méthode de synthèse des informations contextuelles et des savoirs expérientiels

Suite à la recension des informations contextuelles 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 des informations contextuelles à partir des banques de données médico-administratives

Pour répondre à la question d'évaluation 8, et afin de contextualiser l'usage de la doxycycline pour la PPE de la maladie de Lyme au Québec, un portrait d'usage a été réalisé à partir des données administratives de la RAMQ, de 2014 à 2018. Les principaux résultats sont résumés à la section 2.5 du présent rapport. Pour plus de détail, consulter le rapport *Portrait de l'usage de la doxycycline en prévention de la maladie de Lyme chez les personnes couvertes par le régime public d'assurance médicaments du Québec* [INESSS, 2019b].

1.4.2. Repérage des informations contextuelles à partir de documents destinés aux cliniciens et édités au Québec

1.4.2.1 Stratégie de recherche de l'information et sélection

Le moteur de recherche Google a été utilisé pour repérer des documents rédigés par des associations, des ordres professionnels et d'autres organisations du Québec, y compris le MSSS et l'INSPQ permettant de répondre aux questions d'évaluation (recherche par un seul professionnel scientifique). Les sites Web du MSSS et des directions régionales de santé publique de l'Estrie et la Montérégie ont aussi été consultés. Une recherche des protocoles médicaux et ordonnances collectives québécois qui ont été publiés en 2018 ainsi que des rapports publiés sur l'expérience de leur utilisation a été effectuée. Les parties prenantes consultées ont aussi été invitées à partager les informations ou documents permettant de répondre aux questions d'évaluation.

1.4.2.2 Extraction

Un seul professionnel scientifique a extrait les informations recensées et aucune validation par une deuxième personne n'a été effectuée.

1.4.2.3 Analyse et synthèse

Les informations repérées ont été extraites dans des tableaux afin de pouvoir les comparer et d'identifier les similarités et les différences. Une synthèse qualitative a été faite en fonction des aspects à documenter.

1.4.3. 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 cliniciens québécois, de patients ou représentants de patients, et d'éléments contextuels propres au Québec. Ces données contextuelles et expérientielles ont principalement été obtenues par la consultation de différentes parties prenantes : groupes de travail constitués spécifiquement pour le projet, comités permanents de l'INESSS, association de patients, et informateurs clés.

1.4.3.1. 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 élaborés pour identifier des candidats correspondant au profil recherché, à savoir des patients atteints au stade disséminé de la maladie de Lyme dont le diagnostic a été posé au Québec. 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 ne faisant pas partie du comité consultatif. Par ailleurs, suite à la commission parlementaire sur la maladie de Lyme tenue en mars 2018, un candidat a manifesté à l'INESSS son intérêt de collaborer au projet. Le CEPPP 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 pré-sélections prédéfinis.

Un sous-comité consultatif spécifiquement constitué pour accompagner l'INESSS dans la réalisation du protocole médical national et du modèle d'ordonnance collective relatifs à la PPE a aussi été formé.

Le mandat de ces comités consultatifs 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 les outils de transfert de connaissances qui ont émanés des travaux. Ils 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, en particulier concernant les symptômes persistants

post-traitement, et 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 en lien avec l'usage des médicaments.

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.

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.

1.4.3.2. Association de patients

Une rencontre avec les représentants de l'Association québécoise de la maladie de Lyme (AQML) a eu lieu le 6 décembre 2018, suivie d'échanges courriels, afin de recueillir les enjeux identifiés, les perspectives et les besoins de cette association concernant la prise en charge de la maladie de Lyme au Québec. Une seconde rencontre avec les représentants a eu lieu le 12 mars 2019 afin de partager les résultats des travaux du premier volet.

1.4.3.3. 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. 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 MADDO. Les patients ont d'abord été contactés par leur médecin ou par un médecin de santé publique. Suite à 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 d'entrevue portait sur l'expérience personnelle de la maladie de Lyme au plan du diagnostic, du traitement, de la prise en charge et de la

qualité de vie. 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.

1.4.3.4. Informateurs clés

Sept pharmaciens communautaires, quatre en Estrie ou Montérégie, et trois en dehors de ces régions, ont été interrogés sur leurs pratiques relatives au service de la doxycycline dans le cadre de la PPE de la maladie de Lyme, et le cas échéant, sur l'application des ordonnances collectives existantes à ce sujet. Le centre IMAGE du centre hospitalier universitaire (CHU) Ste-Justine a par ailleurs été consulté pour avis sur les données concernant l'usage de la doxycycline chez la femme enceinte.

1.4.3.5. Confidentialité et considérations éthiques

Toute information de nature personnelle ou médicale recueillie dans les banques de données médico-administratives ou 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 des comités et l'AQML étaient également tenus de respecter le devoir de réserve, de confidentialité, d'intégrité et de respect dicté par l'INESSS. Chaque membre de l'INESSS et collaborateurs participant aux travaux a pris connaissance du code d'éthique et s'est engagé à le respecter.

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

Toutes les personnes ayant collaboré sur 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 les 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). Elles ont également dû déclarer les différentes activités professionnelles ou les rôles qui pouvaient les placer dans une situation propice au développement de conflits de rôles. Ces déclarations ont été effectuées à l'aide du formulaire standardisé applicable à l'INESSS.

Les déclarations complétées ont fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS. Cette évaluation a permis de déterminer les modalités de gestion à appliquer, le cas échéant, selon les situations déclarées. L'ensemble des conflits d'intérêts et de rôles est divulgué publiquement dans les pages liminaires du présent rapport par souci de transparence.

1.4.4. Analyse et synthèse des informations contextuelles 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 fiches contenaient l'information sur la date, le lieu et l'objet de la rencontre, la synthèse des points saillants de la rencontre et les précisions sur le suivi

qui a été effectué. Les consultations de groupes ont été de plus enregistrées avec l'accord des participants. Les méthodes de consultation et de délibérations privilégiées et le processus décisionnel ayant mené aux conclusions ont aussi été documentés.

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

1.5.1. Appréciation de la valeur de l'ensemble de la preuve

Afin d'émettre des recommandations cliniques relatives à la PPE en prévention de la maladie de Lyme, l'ensemble de la preuve a été analysé selon les cinq critères suivants :

- l'énoncé et le niveau de la preuve scientifique;
- les aspects pharmacologiques, épidémiologiques, cliniques, pharmacoépidémiologiques, professionnels et organisationnels;
- l'applicabilité de l'intervention;
- l'acceptabilité;
- les impacts potentiels de la mise en œuvre.

Ces cinq critères décisionnels relatifs à l'appréciation de la valeur de l'ensemble de la preuve sont détaillés à l'annexe A. Les critères d'appréciation de la valeur de l'ensemble de la preuve ont été évalués par l'équipe de projet de l'INESSS en fonction de la fiabilité et de la valeur probante des éléments de preuve qui ont été jugés pertinents et ont été bonifiés par les membres du comité consultatif.

Tableau 3. Sommaire des sources d'information collectées

Aspects	SOURCES D'INFORMATION			
	Littérature scientifique	Littérature grise	Consultations avec des parties prenantes	Banques médico-administratives
Pharmacologiques	Revue systématique, études primaires	GPC/LD, agences de santé publique, agences réglementaires (Santé Canada et FDA), monographies, ouvrages de référence	CC, SCC-POC, centre Image, AQML, patients, informateurs clés	s.o.
Épidémiologiques	Revue systématique ou non, études primaires	GPC/LD, INSPQ, LSPQ, ASPC, CDC	CC, SCC-POC,	s.o.
Cliniques	Revue systématique, études primaires	GPC/LD, agences de santé publique, agences réglementaires (Santé Canada et FDA), monographies, ouvrages de référence	CC, SCC-POC, CS, CEC-UOM	s.o.
Professionnels et organisationnels	s.o.	Site Web du MSSS, de l'INSPQ et des DRSP de l'Estrie et la Montérégie, PMN et OC publiés, documents publiés par les ordres professionnels	CC, SCC-POC, CS, CEC-UOM, informateurs clés, AQML, patients	s.o.
Pharmaco-épidémiologiques	s.o.	s.o.	s.o.	Registres RAMQ

Abréviations : ASPC : Agence de la 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; DRSP : direction régionale de santé publique; 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; RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec; SCC-POC : sous-comité consultatif sur le protocole médical national et le modèle d'OC; s.o. : sans objet.

1.6. Processus délibératif et formulation des recommandations

L'ensemble des recommandations cliniques relatives à la PPE ont été élaborées en collaboration avec les membres du comité consultatif sur la maladie de Lyme. Ainsi, pour chaque question de recherche, un tableau mettant en parallèle : 1) les données scientifiques; 2) les recommandations de bonnes pratiques cliniques provenant des GPC; 3) les données contextuelles et 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 échangé selon un processus délibératif informel sur l'ensemble de la preuve afin de formuler des recommandations initiales. Dans un deuxième temps, les membres du comité se sont prononcés 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 d'au

moins 80 % des membres du comité consultatif. À défaut d'un consensus sur la portée ou la pertinence d'inclure une recommandation, cette dernière était retirée ou reformulée.

Les recommandations ont été élaborées en prenant en considération la qualité de la preuve scientifique (niveau de preuve), l'équilibre entre les avantages et les inconvénients d'une recommandation, les valeurs et les préférences des professionnels et l'applicabilité de l'intervention dans le contexte de la pratique.

Le contenu du protocole médical national et du modèle d'ordonnance collective sur la PPE a été conçu en collaboration avec le sous-comité sur le protocole médical national à partir des recommandations cliniques élaborées avec le comité consultatif, ainsi que des données collectées et des discussions ayant eu lieu au sein de ce sous-comité pour répondre aux questions portant sur les aspects cliniques.

1.7. Outils de transfert des connaissances

Les différentes parties prenantes consultées ont été invitées à identifier les besoins et à déterminer le type d'outil clinique qui pourrait être utile et pertinent pour 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 travaux, les grandes sections des outils cliniques ainsi que leur contenu ont été déterminés. À partir des recommandations cliniques élaborées et des informations importantes à diffuser aux cliniciens, des versions préliminaires des outils de transfert de connaissances ont été proposées aux membres du comité consultatif. Ces derniers ont alors été invités à formuler des commentaires et à proposer des modifications selon leur expertise et leur expérience. Une version préfinale des outils de transfert des connaissances a été présentée aux lecteurs externes (voir ci-dessous), aux membres du CEC-UOM, et au comité de suivi. Un retour destiné aux membres du comité consultatif a été effectué par courriel lorsque des changements sur le contenu étaient proposés par d'autres parties prenantes, afin de vérifier la pertinence de reformuler les recommandations, le cas échéant.

En plus du protocole médical national, du modèle d'ordonnance collective et du modèle de formulaire de liaison, trois principaux outils de transfert des connaissances ont été élaborés concernant la PPE :

- L'outil d'*Aide à la décision* qui a pour but d'orienter et de soutenir la pratique des professionnels de la santé concernés par la prescription de la PPE de la maladie de Lyme
- 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.
- L'outil clinique *Dialogue avec votre patient* qui a pour but de servir de support à la discussion entre le professionnel de 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 la décision de prendre ou non la PPE.

Ce dernier outil a été développé à partir du modèle d'aide à la décision d'Ottawa⁵. Ce modèle propose qu'un choix éclairé soit favorisé à partir d'un processus de décision partagée où le clinicien et le patient travaillent ensemble pour clarifier : a) les différentes options thérapeutiques disponibles, b) les risques et les bénéfices associés à chacune des options, c) les valeurs et les préférences face aux options pour identifier ce qui est le plus important pour le patient. Par ailleurs, les avantages et inconvénients en lien direct avec les risques/bénéfices de chaque option ont été identifiés à partir de la littérature et des consultations avec les parties prenantes. Ces considérations servent à clarifier les valeurs et préférences du patient face aux différentes options proposées. Enfin, pour vérifier le niveau de confort du patient avec la décision qui a été prise, l'échelle SURE Test, validée en clinique, a été intégrée [Légaré *et al.*, 2010].

La source des différentes photos est présentée dans les annexes complémentaires du présent rapport.

Afin de s'assurer que ces outils soient 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 de mars 2019 afin de recueillir leurs commentaires sur ces outils. La liste des participants à ce sondage est présentée dans les pages liminaires du présent document, et les questions du sondage sont présentées dans le document d'annexes complémentaires. Les commentaires de ces futurs utilisateurs ont été analysés et intégrés, le cas échéant, par l'équipe de projet.

1.8. Validation par les pairs

Le rapport préliminaire des résultats, les outils de transfert des connaissances, le protocole médical national ainsi que le modèle d'ordonnance collective ont été envoyés à trois lecteurs externes pour 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 (un microbiologiste-infectiologue, une omnipratricienne avec une expertise en santé publique, une pharmacienne) ou de leur implication dans le domaine concerné, et de manière à pouvoir représenter différentes régions du Québec (Montréal, Sherbrooke et Gatineau); leur nom et leur affiliation sont présentés dans les pages liminaires du présent document.

Les commentaires des lecteurs externes ont été analysés par l'équipe de projet et intégrés dans le rapport final s'il y avait lieu. Ils sont reproduits dans des tableaux récapitulatifs présentés dans le document d'annexes complémentaires de ce rapport.

1.9. Mise à jour

La pertinence de mettre à jour les travaux de l'INESSS relatifs à la PPE en prévention de la maladie de Lyme sera évaluée à partir des GPC / lignes directrices qui auront été publiés, et selon l'état d'avancement des données scientifiques.

⁵ Institut de recherche de l'Hôpital d'Ottawa. Outils d'aide à la décision pour les patients [site Web]. Disponible à : <https://decisionaid.ohri.ca/francais/methode-dev.html>.

2. RÉSULTATS

2.1. Aspects pharmacologiques

2.1.1. Résultats pour la question de recherche 1 : efficacité des antibiotiques étudiés pour la PPE

Question 1 : Efficacité des antibiotiques étudiés pour la PPE
Quelle est l'efficacité des antibiotiques étudiés pour la PPE de la maladie de Lyme liée à <i>Borrelia burgdorferi sensu stricto</i> chez les adultes ou les enfants piqués par la tique <i>Ixodes scapularis</i> dans un secteur géographique à haut risque de maladie de Lyme, par rapport au placebo, à l'absence de traitement ou à un autre antibiotique ?

2.1.1.1 Description des publications

La recherche de l'information scientifique a permis de répertorier 15 653 références (hors doublons) pour l'ensemble des questions de recherche relatives au traitement (prophylactique ou curatif) et au diagnostic de la maladie de Lyme (voir diagramme de flux dans le document d'annexes complémentaires de ce rapport). Parmi ces références, une revue systématique de qualité jugée suffisante a été retenue pour répondre à la question 1, soit celle réalisée par Warshafsky et ses collaborateurs [2010]. Cette revue a inclus quatre essais comparatifs à répartition aléatoire (ECRA) réalisés en double insu et ayant évalué l'effet d'une prophylaxie post-exposition de la maladie de Lyme par rapport au placebo [Nadelman *et al.*, 2001; Agre et Schwartz, 1993; Shapiro *et al.*, 1992; Costello *et al.*, 1989]. Ces quatre ECRA ont été réalisés aux États-Unis dans des zones à haut risque de contracter la maladie de Lyme (Connecticut ou État de New-York). Dans ces zones géographiques, à l'instar du Québec, la bactérie responsable de la maladie de Lyme est *Borrelia burgdorferi sensu stricto*⁶, et le vecteur qui transmet cette bactérie à l'humain est la tique à pattes noires, *Ixodes scapularis*.

Soulignons que Warshafsky et ses collaborateurs ont exclus de leur revue systématique deux études [Maraspin *et al.*, 2002; Korenberg *et al.*, 1996] qui ne comportaient pas de répartition aléatoire des participants entre les groupes ni de comparaison à un groupe placebo. Ces deux études ont également été jugées non pertinentes à inclure dans la présente revue systématique, car elles ont été réalisées en Slovénie ou en Russie, régions où les tiques vectrices de la maladie de Lyme sont respectivement *I. ricinus* et *I. persulcatus*, et les bactéries infectantes sont *Borrelia afzelii* et *Borrelia garinii*.

Aucune étude primaire supplémentaire⁷ publiée après la période de recherche documentaire de la revue de Warshafsky⁸ et répondant aux critères d'inclusion fixés pour

⁶ Dans la suite du texte, pour faciliter la lecture, il est écrit *B. burgdorferi*, en référence à *Borrelia burgdorferi sensu stricto*.

⁷ ECRA, étude de cohorte ou étude cas-témoin.

⁸ Soit entre 2009 et 2018.

la présente revue n’a été repéré, hormis une étude portant sur un gel d’azithromycine administré localement au site de piqûre [Schwameis *et al.*, 2017]. Cette étude n’a pas été incluse dans la présente revue systématique, car, d’une part, elle a été arrêtée prématurément en raison de l’absence d’amélioration constatée dans le groupe azithromycine sur le paramètre principal, et d’autre part, il n’existe pas de forme topique d’azithromycine homologuée par Santé Canada. Il n’a pas été repéré d’étude clinique en cours sur la PPE de la maladie de Lyme dans la base ClinicalTrials.gov⁹.

Étant donné que les quatre ECRA inclus dans la revue systématique de Warshafsky [2010] étaient hétérogènes en ce qui concerne les antibiotiques étudiés, les paramètres de résultats définis, et les durées de suivi, il a été jugé opportun d’extraire les caractéristiques et les résultats de chacune de ces quatre études individuellement.

Leurs principales caractéristiques sont résumées au tableau 4 ci-après. Notons que l’apparition d’un érythème migrant au site de piqûre a été le paramètre clinique principal de l’étude Nadelman à partir duquel la taille de l’échantillon à inclure a été calculée, mais dans les trois autres études, il n’y avait pas de paramètre principal formellement défini ni de calcul de taille d’échantillon; ces trois études ont documenté la survenue d’un EM ou de manifestations extracutanées de la maladie de Lyme. L’apparition d’une séroconversion a été étudiée dans les quatre études, mais les définitions et les tests utilisés différaient, et dans seulement deux d’entre elles, une sérologie positive ou équivoque en immunofluorescence était confirmée par un test d’immunobuvardage [Nadelman *et al.*, 2001; Shapiro *et al.*, 1992]. Le taux d’infestation d’*Ixodes scapularis* par *Borrelia burgdorferi* a été évalué dans les 2 études réalisées dans le Connecticut [Shapiro *et al.*, 1992; Costello *et al.*, 1989].

⁹ Recherche effectuée le 12 octobre 2018.

Tableau 4. Résumé des caractéristiques principales des 4 essais cliniques à répartition aléatoire sur la prophylaxie post-exposition de la maladie de Lyme

Auteur, année, Pays	Type d'étude	Nb total de patients inclus	Critères inclusion	Intervention	Principal paramètre rapporté	Durée du suivi	Qualité (CASP)
Agre et Schwartz, 1993 É-U (État de NY)	ECRA double insu contre placebo	184 (179 analysés)	- Piqûre par <i>I. scapularis</i> dans les 72 heures; - Age : 3-19 ans	Pénicilline (âge < 9 ans) ou tétracycline (âge > 9 ans) 250 mg QID pendant 10 jours	EM ou symptômes extracutanés de la ML	12-36 mois	Moyenne
Costello <i>et al.</i> , 1989 É-U (Connecticut)	ECRA double insu contre placebo	68 (56 analysés)	- Piqûre par <i>I. scapularis</i> dans les 72 heures; - Age : 5 ans et plus	Pénicilline 250 mg QID pendant 10 jours	EM ou symptômes extracutanés de la ML	6-12 mois	Moyenne
Nadelman <i>et al.</i> , 2001 É-U (État de NY)	ECRA double insu contre placebo	506 (482 analysés)	- Piqûre par <i>I. scapularis</i> dans les 72 heures; - Age : 12 ans et plus	Doxycycline 200 mg en dose unique	EM au site de piqûre	1,5 mois	Moyenne
Shapiro <i>et al.</i> , 1992 É-U (Connecticut)	ECRA double insu contre placebo	387 (365 analysés)	- Piqûre par <i>I. scapularis</i> dans les 72 heures; - Age : 1 an et plus	Amoxicilline 250 mg TID pendant 10 jours	EM ou symptômes extracutanés de la ML avec séroconversion	6-12 mois	Moyenne

Légende : CASP : *Critical Appraisal Skills Programme*; EM : érythème migrant; É-U : États-Unis; *I.* : *Ixodes*; ML : maladie de Lyme; Nb : nombre; NY : New York

Les caractéristiques complètes des 4 ECRA sont détaillées dans le document d'annexes complémentaires de ce rapport.

2.1.1.2 Résultats concernant l'amoxicilline, la pénicilline ou la tétracycline

Dans les ECRA respectifs d'Agre et Schwartz [1993], Costello [1989] et Shapiro [1992], il n'y a pas été observé d'érythème migrant dans le groupe ayant reçu une prophylaxie avec l'une des 3 molécules. En revanche, des cas d'érythème migrant ont été rapportés dans le groupe placebo à la fréquence de 1,1 % à 3,4 % selon l'étude. Aucune manifestation extra-cutanée de la maladie de Lyme avec séroconversion objectivée par des tests appropriés n'a été observée. Au total, il n'a pas été mis en évidence de différences statistiquement significatives entre les groupes étudiés dans ces trois études. En effet, les effectifs de patients inclus étaient limités et peu d'événements ont été rapportés, ainsi la puissance de ces études était vraisemblablement insuffisante. Des limites communes aux 3 études sont à relever : information absente ou insuffisante sur la comparabilité des groupes à l'inclusion, absence d'information sur le stade, la durée d'attachement et le niveau d'engorgement des tiques, et non prise en compte dans les analyses de l'ensemble des patients admis à l'essai. De plus, dans l'étude d'Agre et

Schwartz, il n'y a pas eu d'analyse des résultats selon l'antibiotique reçu (c.-à-d. pénicilline chez les personnes de moins de 9 ans et tétracycline chez les personnes de 9 ans et plus). Les résultats de ces études sont présentés de façon résumée au tableau 5 ci-après. L'intégralité des résultats de ces études est disponible dans le document d'annexes complémentaires de ce rapport.

2.1.1.3 Résultats concernant la doxycycline

Le seul ECRA qui ait mis en évidence un résultat statistiquement significatif entre le groupe traité et le groupe placebo, selon les calculs des auteurs, est celle de Nadelman [2001]. Étant donné que l'IDSA s'appuie sur cette étude pour recommander, sous certaines conditions, la doxycycline 200 mg en dose unique pour prévenir la maladie de Lyme à la suite d'une piqûre de tique à pattes noires, les résultats de cette étude sont plus particulièrement détaillés ci-après. Cette étude a été réalisée dans le comté de Westchester (État de New York) où le taux d'infestation des tiques par *B. burgdorferi* est rapporté par les auteurs comme étant de 25 % pour les nymphes et de 50 % pour les adultes, avec une incidence de la maladie de Lyme de 0,5 à 1 cas pour 1000 personnes par an. Cinq cent six personnes, âgées de 12 ans ou plus, ont été incluses dans l'étude, mais 24 personnes (12 dans chaque groupe) n'ont pas été intégrées dans l'analyse d'efficacité, car la tique les ayant piqués n'a pas été identifiée par l'entomologiste médical comme étant de l'espèce *Ixodes scapularis*. Un total de 482 participants a donc été considéré pour l'analyse du paramètre principal (érythème migrant au site de piqûre à 6 semaines) : 235 dans le groupe doxycycline et 247 dans le groupe placebo. Il est à souligner que 11 % des participants du groupe doxycycline et 10 % des participants du groupe placebo n'ont pas complété les 3 visites qui étaient prévues à l'inclusion, à 3 et à 6 semaines. Les caractéristiques démographiques des participants à l'inclusion sont rapportées par les auteurs comme étant similaires. L'âge médian des participants était de 41 ans dans les deux groupes. Près de 10 % présentaient des antécédents de maladie de Lyme et environ 7 % était considérés comme séropositifs vis-à-vis de *B. burgdorferi*. La tique à l'origine de la piqûre était dans plus de 50 % des cas une nymphe, dont la durée médiane d'attachement¹⁰ était de 30 heures. Notons que les comprimés de doxycycline ou de placebo, le cas échéant, devaient être avalés par les participants sous la surveillance directe du personnel de l'étude.

2.1.1.3.1. Résultats sur la survenue d'un érythème migrant au site de piqûre

Sur les 235 participants inclus dans le groupe doxycycline, 1 seul participant a développé un érythème migrant au site de piqûre après 6 semaines, contre 8 des 247 participants du groupe placebo, la différence entre les groupes étant statistiquement significative (0,4 % vs 3,2 %, $p < 0,04$). Les auteurs ont estimé la taille de l'effet en calculant la réduction relative du risque (RRR) associée à la prise de doxycycline 200 mg. Cette RRR a été estimée à 87 % (IC 95 % : 25 - 98 %).

¹⁰ Estimée par l'entomologiste médical à partir de l'indice scutal.

2.1.1.3.2. Autres résultats présentés par les auteurs

Les auteurs [Nadelman *et al.*, 2001] ont réalisé des analyses selon le stade et le niveau d'engorgement des tiques (« partiellement engorgé » ou « non nourri »). Il en ressort que parmi les participants du groupe placebo, un érythème migrant au site de piqûre s'est développé plus fréquemment après une piqûre par une nymphe qu'après une piqûre par une adulte femelle (8/142 (5,6 %) vs 0/97 (0 %), $p = 0,02$). Un érythème migrant ailleurs qu'au site de piqûre initial s'est développé chez 2 participants de l'étude (1 dans chaque groupe). Les auteurs interprètent ce résultat comme étant relié à une nouvelle piqûre de tique survenue après la piqûre initiale et méconnue des participants concernés. Ils soulignent que les piqûres subséquentes de tiques ont été fréquentes au cours de l'étude puisque 18,2 % des participants ont rapporté de nouvelles piqûres dans l'intervalle des 6 semaines de suivi. Deux participants du groupe placebo ont développé un syndrome d'allure virale sans érythème migrant avec infection par *B. burgdorferi* déterminée, pour le premier, par le passage d'un résultat négatif à un résultat équivoque sur le test ELISA et d'un résultat négatif à un résultat positif en immunobuvardage IgM, et pour le second, par une culture sanguine positive pour *B. burgdorferi* alors que le test sérologique était négatif. Un participant du groupe doxycycline a également développé un syndrome d'allure virale sans érythème migrant, avec séroconversion documentée uniquement par le test ELISA (pas de confirmation par immunobuvardage IgM). Aucune manifestation extracutanée de la maladie de Lyme (du type méningite, oligoarthritis, paralysie du nerf facial, bloc cardiaque) ni cas de séroconversion asymptomatique n'ont été observés.

2.1.1.3.3. Commentaires et limites concernant l'étude de Nadelman

L'étude de Nadelman [2001] présente des limites qui ont donné lieu à la publication de différents commentaires. Ceux-ci sont présentés ci-après selon la thématique abordée.

Imprécision du résultat :

Bien que la puissance de l'étude de Nadelman [2001] ait été suffisante pour détecter une différence significative entre les groupes sur le paramètre principal, notons que le nombre d'événements observés (érythème migrant au site de piqûre) est faible (1 événement dans le groupe doxycycline vs 8 dans groupe placebo). La conséquence en est que l'intervalle de confiance à 95 % de la réduction du risque relatif (RRR) d'érythème au site de piqûre est large, puisqu'il s'étend de 25 % à 98 % selon les calculs des auteurs. En d'autres termes, la doxycycline 200 mg en prise unique permettrait de réduire de 87 % la survenue d'un érythème migrant à 6 semaines, mais il n'est pas possible d'exclure que l'efficacité de cette prophylaxie soit en réalité plus petite (au pire, la réduction serait de 25 %) ou plus grande (au mieux, la réduction serait de 98 %). La mesure de l'effet est donc imprécise, et il existe une incertitude concernant la valeur vraie de l'effet de la prophylaxie par doxycycline 200 mg en prise unique. De surcroît, selon Cameron [2014], le calcul de l'intervalle de confiance à 95 % calculé par Nadelman

serait erroné. En effet, en utilisant une méthode « exacte »¹¹ comme l'a fait Nadelman, Cameron obtient un intervalle de confiance à 95 % du rapport des cotes qui s'étend de 0,003 à 0,968, ce qui correspond à un intervalle de confiance de 3,2 % à 99,7 %¹² pour la RRR. Cet intervalle de confiance est donc plus large que celui calculé par Nadelman, et suggère la possibilité que la doxycycline ne réduise que de 3,2 % le risque d'érythème migrant au site de piqûre par rapport au placebo. Notons que les valeurs de l'intervalle de confiance du rapport des cotes calculées par l'INESSS selon la méthode exacte à partir des données de Nadelman corroborent celles obtenues par Cameron (voir le tableau 5 ci-après).

Il est à souligner par ailleurs que la modification du résultat d'un seul participant de l'étude pourrait avoir une influence considérable sur la conclusion de cette étude. En effet, comme le signale Cameron [2014], si un seul érythème migrant avait été omis dans le groupe doxycycline, le test statistique du résultat primaire aurait alors été non significatif¹³. Selon Cameron, cette hypothèse ne peut pas être écartée étant donné que 11 % des participants n'ont pas complété les 3 visites de l'étude et qu'on ne peut pas avoir l'assurance qu'aucun d'entre eux n'ait développé un érythème migrant.

Pertinence de la mesure de la taille de l'effet :

Rappelons qu'un effet statistiquement significatif ne signifie pas nécessairement qu'il soit cliniquement important. C'est la taille de l'effet qui détermine l'importance clinique et non la présence d'une signification statistique. Pour apprécier cette taille de l'effet, plusieurs indices peuvent être calculés à partir des mêmes données de base, soit la réduction du risque relatif (RRR), le rapport des cotes (RC), le risque relatif (RR), la réduction de risque absolu (RRA), et le nombre de sujets à traiter (NST). Nadelman et ses collaborateurs ont fait le choix d'exprimer la taille de l'effet du traitement prophylactique par doxycycline 200 mg à l'aide de la RRR. Or, la RRR est un indicateur multiplicatif qui ne tient pas compte du risque de référence (ou risque de base) dans la population. Cet indice a tendance à présenter une efficacité élevée, parfois même de façon trop optimiste, alors que le risque de base est faible. Dans l'étude de Nadelman, une RRR de 87 % avec la doxycycline fait apparaître une efficacité relativement élevée, alors que le risque de base d'érythème migrant au site de piqûre à 6 semaines est plutôt faible puisqu'il est de 3,2 % [Gonzalez, 2003]. La RRA est un indice considéré comme plus pertinent du point de vue clinique, car elle donne une mesure du bénéfice absolu de l'intervention¹⁴. Exprimé en RRA, le résultat de l'étude de Nadelman est de 2,8 %¹⁵ (IC 95 % : 0,5 % - 5,2 %) ce qui donne une description beaucoup plus modeste de l'effet

¹¹ Il s'agit d'une méthode de calcul de l'intervalle de confiance à 95 % qui est privilégiée par rapport à d'autres méthodes lorsque le nombre d'événements est faible.

¹² L'intervalle de confiance du RRR à partir de celui du rapport des cotes est obtenu par le calcul suivant : borne inférieure = $1 - 0,968$, et borne supérieure = $1 - 0,003$.

¹³ Selon les calculs de l'INESSS, avec un événement supplémentaire dans le groupe doxycycline, le rapport des cotes serait de 0,26 (IC 95 : 0,03; 1,30), et la valeur p du test exact de Fisher serait de 0,1066.

¹⁴ La RRA mesure la différence entre le risque absolu dans le groupe traité et le groupe témoin.

¹⁵ Calculé en soustrayant la fréquence de l'érythème migrant au site de piqûre dans le groupe placebo (3,2 %) à celle observée dans le groupe doxycycline (0,4 %).

de la doxycycline que la RRR. Le NST est également un indice d'efficacité pertinent du point de vue clinique et de santé publique. Il mesure le nombre de sujets à traiter dans le groupe recevant l'intervention pour éviter 1 événement de plus que dans le groupe placebo sur un intervalle de temps donné. Dans l'étude de Nadelman, le NST est estimé à 36 (IC 95 % : 19 – 220). Selon l'avis de Gonzalez [2003], il est important que les cliniciens soient familiers avec ces différents types de mesures de l'effet d'une intervention étant donné qu'elles sont souvent utilisées indifféremment dans les analyses des essais cliniques. Gonzalez ajoute que selon des données empiriques, la perception de l'efficacité d'une intervention par les lecteurs des essais cliniques dépend de la façon dont le résultat est rapporté. Dans l'étude de Nadelman, un résultat d'efficacité de 87 % tel qu'exprimé avec le RRR est plus impressionnant qu'une RRA de 2,8 %. Pour Gonzalez, la façon dont le résultat a été rapporté dans l'étude de Nadelman pourrait prédisposer les cliniciens à utiliser en routine la doxycycline en prophylaxie post-exposition alors même que la valeur de cette intervention serait controversée. Les résultats de l'étude de Nadelman selon les différents indices d'efficacité calculés par les auteurs et par l'INESSS sont présentés au tableau 5 ci-après.

Pertinence du paramètre clinique principal :

L'ILADS [Cameron *et al.*, 2014] a relevé que la prévention de l'apparition de l'érythème migrant au site de piqûre n'était pas un bon critère de substitution de la prévention de la maladie de Lyme, car environ 30 % des cas ne développerait pas d'érythème migrant. Les auteurs de l'étude [Nadelman *et al.*, 2001] avaient reconnu que ce paramètre de résultat était restrictif et qu'il avait pu conduire à une sous-estimation de l'incidence réelle de l'infection due à *B. burgdorferi*. Toutefois, ils avaient argumenté leur choix en indiquant que l'érythème migrant au site de piqûre était la manifestation clinique la plus fréquente associée à l'infection liée à *B. burgdorferi* et qu'il s'agissait du seul marqueur fiable de l'infection.

Durée du suivi :

Selon différents auteurs, il apparaît que la durée de suivi de 6 semaines ne permettrait pas de savoir si la prophylaxie par doxycycline 200 mg en prise unique peut prévenir le développement de la maladie de Lyme à ses différents stades [Hofmann *et al.*, 2017; Cameron *et al.*, 2014; Maloney, 2011; Meyerhoff, 2002; Leenders, 2001]. Selon les auteurs de l'étude [Nadelman *et al.*, 2001], cette durée a été choisie délibérément afin de réduire le risque de confusion lié au développement de la maladie de Lyme qui résulterait d'une piqûre subséquente.

Tableau 5. Effet de la prophylaxie post-exposition de la maladie de Lyme selon différents indices calculés par les auteurs des études et par l'INESSS

Auteur, année	Intervention	Fréquence événements ¹⁶ n/N (%)		Effet calculé par les auteurs Indice (IC 95 %),	Effet calculé par Warshafsky <i>et al.</i> , 2010 Indice (IC 95 %), valeur-p	Effet calculé par l'INESSS ¹⁷ Indice (IC 95 %), valeur-p
		Intervention	Comparateur			
Études primaires						
Agre et Schwartz, 1993	Pénicilline ou tétracycline 1000 mg/J pendant 10 J	0/89 (0,0)	1/90 (1,1)	Non disponible	RC = 0,00 (0,00; 39,42), p = 1,00	Sans objet ¹⁸
Costello <i>et al.</i> , 1989	Pénicilline 1000 mg/J pendant 10 J	0/27 (0,0)	1/29 (3,4)	Non disponible	RC = 0,00 (0,00; 41,90), p = 1,00	Sans objet ¹⁸
Nadelman <i>et al.</i> , 2001	Doxycycline 200 mg dose prise	1/235 (0,4)	8/247 (3,2)	RRR = 87 % (25; 98)	RC = 0,13 (0,003; 0,97), p = 0,045	RC = 0,13 IC exact = (0,003; 0,97), p = 0,0447 RRA = -2,8 % IC exact = (-11,7; 6,1), p = 0,0614 RRR = 87 % IC exact = (3,2; 99,7), p = 0,0447 NST = 36 (19; 220)
Shapiro <i>et al.</i> , 1992	Amoxicilline 750 mg/J pendant 10 J	0/192 (0,0)	2/173 (1,2)	RRR = 100 % (-379; 100)	RC = 0,00 (0,00; 4,80), p = 0,45	Sans objet ¹⁸
Analyse groupée des 4 études primaires						
Warshafsky <i>et al.</i> , 2010	Voir ci-dessus	1/543 (0,2)	12/539 (2,2)	Sans objet	RC = 0,084 (0,002; 0,57), p = 0,003 7 RRA = n.d. NST = 49 (45-106)	RC = 0,083 (0,01; 0,64), p = 0,017 1 RRA = -1,7 (-3,0; -0,004), p = 0,010 9 NST = 109 (101; 281) si risque de base de 1 % ou NST = 36 (34; 95) si risque de base de 3 % (voir figure 1)

Légende : IC : intervalle de confiance; NST : nombre de sujets à traiter; RC : rapport des cotes; RRA : réduction du risque absolu; RRR : réduction du risque relatif

¹⁶ L'événement correspond à la survenue d'un érythème migrant au site de piqûre ou d'une manifestation clinique objective compatible avec une maladie de Lyme extracutanée précoce ou tardive confirmée par séroconversion.

¹⁷ Pour les études primaires, l'IC à 95 % a été calculé en utilisant une méthode exacte. Pour l'analyse groupée des 4 études primaires, une méta-analyse basée sur un modèle à effets aléatoires avec une pondération selon l'inverse de la variance a été utilisée. Toutes les analyses ont été réalisées à l'aide du General Package for Meta-Analysis, version 4.5-0, de R disponible à : <http://cran.r-project.org/web/packages/meta/index.html>.

¹⁸ L'effet n'a pas été calculé. En effet, une très faible précision entoure la mesure de la taille de l'effet puisqu'aucun cas d'érythème migrant n'a été observé dans le groupe ayant reçu la prophylaxie.

Généralisabilité des résultats :

Nadelman et ses collaborateurs [2001] ont relevé plusieurs éléments liés à la généralisabilité des résultats de leur étude : 1) les patients et les cliniciens peuvent avoir des difficultés à distinguer *Ixodes scapularis* d'autres espèces de tiques ou d'arthropodes, voire même de débris ou de croutes; 2) l'efficacité de la doxycycline pour prévenir d'autres infections transmises par *Ixodes scapularis* (ex. babésiose ou ehrlichiose granulocytaire humaine) n'est pas connue et ne devrait pas être présumée; 3) on ne saurait non plus supposer que d'autres antibiotiques ou d'autres schémas d'administration de la doxycycline (ex. 100 mg deux fois par jour) ont une efficacité similaire à celle de la doxycycline 200 mg en prise unique pour prévenir la maladie de Lyme.

L'argument lié à la difficulté d'identification des tiques a été repris et commenté par plusieurs. En effet, les résultats de l'étude de Nadelman sont considérés comme étant transposables dans les milieux de soins où l'espèce, le stade et le niveau d'engorgement de la tique peuvent être identifiés de façon fiable. Or, il apparaît qu'en pratique courante, cette expertise n'est généralement pas disponible [Maloney, 2011; Levy *et al.*, 2001; Shapiro, 2001]. Il a par ailleurs été souligné que la généralisabilité des résultats de l'étude de Nadelman était limitée aux personnes piquées par *Ixodes scapularis* [Cameron *et al.*, 2014] et aux régions où la prévalence d'infestation des tiques et l'incidence de la maladie de Lyme sont du même ordre que celles observées dans le nord du comté de Westchester [Shapiro, 2001].

Impact sur la présentation de la maladie :

Plusieurs auteurs, et en particulier ceux du GPC de l'ILADS, ont évoqué la possibilité qu'une dose unique de doxycycline empêche l'apparition d'un érythème migrant, inhibe le développement d'une réponse sérologique, et permette l'apparition de manifestations tardives [Cameron *et al.*, 2014; Maloney, 2011; Volkman, 2008; Volkman, 2007; Bellovin, 2001]. Cette hypothèse fait débat, et n'est pas supportée par Nadelman [2001], ni par certains auteurs ayant participé au GPC de l'IDSA [Wormser *et al.*, 2007], au motif que :

- dans l'étude de Nadelman, les épisodes fébriles non spécifiques n'ont pas été plus fréquents dans le groupe doxycycline que dans le groupe placebo (2,1 % (n=5) vs 1,6 % (n=4), différence non significative); de plus, il n'y a pas eu de séroconversion asymptomatique suggestive d'une infection infraclinique le cas échéant; à noter toutefois que selon l'avis de membres du comité consultatif, les tests utilisés à cette époque étaient certainement moins sensibles, et qu'il est difficile d'exclure avec ces tests l'absence de réelle infection autre que l'érythème migrant.
- Aucune manifestation extra-cutanée n'a été observée dans l'étude de Nadelman, ni dans les trois autres ECRA sur la prophylaxie post-exposition dont les durées de suivi allaient de 6 mois à 3 ans.
- il serait improbable qu'un mécanisme physiopathologique permette la prolifération et la dissémination de *B. burgdorferi* résultant en une maladie clinique, en l'absence de séroconversion.

- l'existence d'une maladie de Lyme séronégative n'est pas une entité médicalement reconnue, et les tests de prolifération des lymphocytes T sur lesquels s'appuie ce diagnostic sont considérés comme non spécifiques.

2.1.1.4 Résultats de l'analyse groupée des études sur la prophylaxie post-exposition de la maladie de Lyme

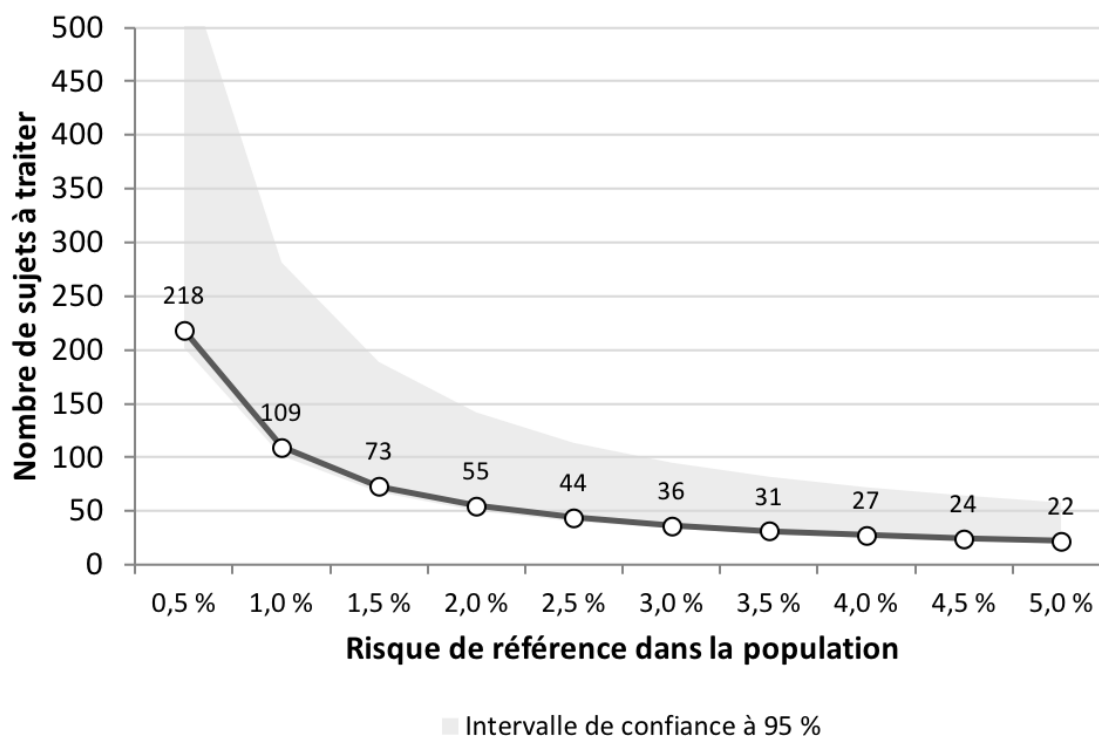
Warshafsky et ses collaborateurs ont publié en 1996 les résultats d'une première méta-analyse qui incluait les 3 ECRA détaillés ci-dessus portant sur les prophylaxies à base de bêta-lactamines (ou tétracycline pour 30 patients d'une étude) pour des durées prolongées. Les résultats n'ont pas été concluants puisque les auteurs n'ont pas mis en évidence de réduction statistiquement significative du risque d'acquisition de la maladie de Lyme par rapport au placebo [Warshafsky *et al.*, 1996].

Une mise à jour de ces travaux a été publiée par la suite [Warshafsky *et al.*, 2010] pour intégrer les résultats de l'étude de Nadelman [2001]. L'événement considéré par Warshafsky pour le calcul de l'efficacité a été la survenue d'un érythème migrant au site de piqûre ou d'une manifestation clinique objective compatible avec une maladie de Lyme extracutanée précoce ou tardive confirmée par séroconversion. Les auteurs n'ont pas pris en compte les cas de syndromes d'allure virale sans érythème migrant avec preuve de laboratoire d'une infection par *B. burgdorferi*. Ils justifient ce choix par le fait que : 1) les piqûres de tiques sont fréquentes en zone d'endémie; de ce fait, il est possible qu'après la prise de la prophylaxie (ou du placebo), les participants de l'étude se fassent de nouveau piquer par une tique sans s'en apercevoir et qu'ils développent des anticorps contre *B. burgdorferi* en lien avec cette piqûre subséquente méconnue, et 2) les tests sérologiques ne sont suffisamment précis pour établir de façon catégorique un diagnostic de maladie de Lyme chez ces patients. Pour illustrer ce second argument, les auteurs indiquent qu'un test ELISA en 2 étapes associé à un test d'immunobuvardage a une sensibilité de 53 % et une spécificité de 98 %, ce qui fait que la valeur prédictive positive de ces tests combinés est de 37 %, en supposant que la prévalence de la maladie de Lyme est de 2,2 %. Ainsi, 63 % des résultats positifs seraient des faux positifs, ce qui signifie que la majorité des cas de syndromes d'allure virale sans érythème migrant avec preuve de laboratoire d'une infection par *B. burgdorferi* ne seraient pas de véritables cas de maladie de Lyme.

Les résultats de cette méta-analyse indiquent un risque global de développer la maladie de Lyme après une piqûre par *Ixodes scapularis* estimé à 2,2 % (IC 95 % : 1,2; 3,9) dans le groupe ayant reçu le placebo, et à 0,2 % (IC 95 % : 0,0 - 1,0) dans le groupe ayant reçu la prophylaxie. Le rapport des cotes (RC) correspondant est estimé à 0,084 (IC 95 % : 0,002 0; 0,57, $p = 0,0037$) selon les calculs des auteurs. Ces derniers ont par ailleurs estimé qu'il fallait traiter en moyenne 49 personnes piquées par *Ixodes scapularis* en zone d'endémie pour éviter un cas de maladie de Lyme (IC 95 % : 45; 106). Ces résultats sont à interpréter avec prudence étant donné, d'une part, que cette méta-analyse est basée sur plusieurs études ayant inclus un faible nombre de patients ce qui ne permet pas d'apprécier adéquatement l'effet de l'intervention, et d'autre part, qu'elle a regroupé des études hétérogènes en termes d'antibiotiques, schéma d'administration et

durée de suivi. Notons de plus que le risque de référence de développer la maladie de Lyme varie selon les études de 1,1 % à 3,4 %. De ce fait, le NST peut prendre des valeurs très différentes selon le risque attendu dans la population comme illustré par la figure 1. On constate, notamment, que plus le risque de référence est faible dans la population, et plus le NST devient important, et l'incertitude entourant le résultat devient grande (reflété par la zone grisée sur la figure 1).

Figure 1. Nombre de sujets à traiter calculé par l'INESSS à partir des données de la méta-analyse de Warshafsky et ses collaborateurs en fonction du risque de référence dans la population



2.1.1.5 Énoncé et niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité des antibiotiques étudiés pour la PPE de la maladie de Lyme

Comme indiqué dans la section méthodologie, la qualité de la preuve scientifique a été appréciée selon quatre critères qui sont précisés à l'annexe A. Pour chaque antibiotique étudié pour la PPE de la maladie de Lyme, un niveau de preuve scientifique a été attribué, et il est assorti d'un énoncé de preuve. Le résultat de cette appréciation est résumé dans les encadrés ci-après. Les tableaux détaillés d'appréciation de la preuve scientifique sont disponibles dans le document des annexes complémentaires.

Doxycycline en dose unique

Adultes et enfants ≥ 12 ans

Énoncé de preuve : D'après les résultats d'une seule étude, la doxycycline 200 mg administrée en dose unique dans les 72 heures suivant le retrait d'une tique identifiée comme étant *Ixodes scapularis* réduit le risque absolu de survenue d'un érythème migrant au site de piqûre de 2,8 % (IC 95 % : -11,7; 6,1, $p = 0,0614$) chez les adultes et les enfants de 12 ans et plus, lorsque le risque de base de développer un érythème migrant au site de piqûre est de l'ordre de 3,2 % et que le taux d'infestation des tiques par *B. burgdorferi* est élevé ($> 25\%$). Le suivi de l'essai, limité à 6 semaines, ne permet pas d'apprécier l'efficacité de la cette PPE pour prévenir l'apparition des autres manifestations de la maladie de Lyme. Bien que la tique (*I. scapularis*) et la bactérie responsable de la maladie de Lyme (*B. burgdorferi sensu stricto*) au Québec soient les mêmes que celles rencontrées dans l'essai de Nadelman, il existe un doute sur la généralisabilité des résultats de cet essai lorsque l'espèce, le stade et le niveau d'engorgement ne peuvent pas être identifiés de façon fiable, et lorsque le taux d'infestation des tiques et le risque de base de développer un érythème migrant ne sont pas aussi élevés que dans cet essai.

Niveau de preuve : Faible pour le paramètre de l'érythème migrant au site de piqûre; insuffisant pour les autres manifestations de la maladie de Lyme

Enfants < 12 ans, femmes enceintes ou allaitantes

Énoncé de preuve : Aucune donnée disponible dans la littérature recensée.

Niveau de preuve : Insuffisant

Amoxicilline, pénicilline et tétracycline

Adultes et enfants (≥ 1 an pour l'amoxicilline, ≥ 5 ans pour la pénicilline, et ≥ 9 ans pour la tétracycline)

Énoncé de preuve : Les données disponibles ne permettent pas d'apprécier l'efficacité de l'amoxicilline 250 mg TID, de la pénicilline 250 mg QID ou de la tétracycline 250 mg TID, administrées pendant 10 jours pour prévenir la maladie de Lyme. En effet, dans les 3 ECRA disponibles, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes concernant la survenue d'un érythème migrant ou de symptômes extracutanés de la maladie de Lyme après 6 à 12 mois. Les effectifs et le nombre d'événements sont trop faibles pour mettre en évidence des différences statistiquement significatives. De plus, ces études présentent des limites qui compromettent la validité des résultats.

Niveau de preuve : Insuffisant

Femmes enceintes ou allaitantes, enfants (≤ 1 an pour l'amoxicilline, ≤ 5 ans pour la pénicilline, et ≤ 9 ans pour la tétracycline)

Énoncé de preuve : Aucune donnée disponible dans la littérature recensée.

Niveau de preuve : Insuffisant

2.1.1.6 Données contextuelles

Aucune donnée contextuelle n'a été recueillie concernant l'efficacité des antibiotiques étudiés pour la PPE en prévention de la maladie de Lyme.

2.1.1.7 Données expérientielles

La plupart des membres du comité consultatif connaissaient l'étude de Nadelman, mais la réanalyse des données par l'INESSS leur a fait apparaître le faible niveau de preuve des données scientifiques sur lesquelles repose la recommandation relative à la PPE par doxycycline en dose unique. Les résultats ont été jugés décevants lorsqu'exprimés en RRA, car ils révèlent : 1) que la doxycycline réduit seulement de 2,8 % dans l'absolu un risque de base d'érythème migrant au site de piqûre qui est faible (3,2 %), et que 2) l'incertitude vis-à-vis de ce résultat est considérable au vu de la largeur de l'intervalle de confiance. Les membres du comité consultatif ont été invités à se prononcer sur le niveau de preuve associé aux résultats de l'étude de Nadelman sur le paramètre d'étude principal. Une majorité des membres a estimé que ce niveau de preuve était faible, mais un tiers a considéré qu'il était insuffisant.

La généralisabilité des résultats de l'étude de Nadelman au contexte québécois a largement été discutée par le comité consultatif. Ainsi, selon l'avis de certains membres, dans des secteurs tels qu'à Granby ou Cowansville où environ 90 % des tiques analysées sont des *Ixodes scapularis* et où le taux d'infestation des tiques est de l'ordre de 25 à 40 %, il serait probable que le NST par doxycycline en dose unique pour éviter un cas d'érythème migrant soit proche de celui observé dans l'étude de Nadelman. Cependant, en ce qui concerne d'autres zones visées par l'application de la PPE, certains membres du comité ont émis des doutes sur le fait que le taux d'infestation des tiques et la proportion relative d'*Ixodes scapularis* parmi les autres espèces de tiques soient aussi élevés qu'à Granby et Cowansville. Ainsi dans ces zones, étant donné que l'identification de la tique n'est par ailleurs pas réalisée avant de prescrire la PPE, il se pourrait que le NST soit plus important que celui observé dans l'étude de Nadelman.

Notons que des huit patients consultés, un seul a reçu la PPE et de son point de vue, elle n'a pas été efficace puisqu'un érythème migrant est apparu 18 jours plus tard. Ce patient n'a pas eu recours à la PPE lors d'un nouvel épisode de piqûre par une tique.

2.1.2. Résultats pour la question 2 : innocuité des antibiotiques étudiés pour la PPE

Question 2 : Innocuité des antibiotiques étudiés pour la PPE
Quels sont les effets indésirables associés aux antibiotiques étudiés pour la PPE de la maladie de Lyme liée à <i>Borrelia burgdorferi sensu stricto</i> chez les adultes ou les enfants piqués par la tique <i>Ixodes scapularis</i> dans un secteur géographique à haut risque de maladie de Lyme, par rapport au placebo, à l'absence de traitement ou à un autre antibiotique ?

2.1.1.8 Description des publications

La recherche de l'information scientifique n'a pas permis de répertorier de publications pertinentes supplémentaires par rapport aux quatre ECRA détaillés ci-dessus [Nadelman *et al.*, 2001; Agre et Schwartz, 1993; Shapiro *et al.*, 1992; Costello *et al.*, 1989] afin de répondre à la question 2.

2.1.1.9 Résultats issus des essais cliniques à répartition aléatoire sur la prophylaxie post-exposition de la maladie de Lyme

Dans l'étude de Costello [1989] et dans celle de Shapiro [1992], les effets indésirables rapportés sont des éruptions cutanées maculo-papuleuses (« rash ») : 1 cas avec la pénicilline (3,7 %) et 2 cas avec l'amoxicilline (1 %) ont été observés respectivement dans ces 2 études. Dans l'étude d'Agre et Schwartz [1993], aucun effet indésirable attribuable à la pénicilline n'a été constaté.

Dans l'étude de Nadelman [2001] portant sur la doxycycline 200 mg en dose unique, les effets indésirables reliés au traitement ont été plus fréquents dans le groupe ayant reçu la doxycycline que dans le groupe ayant reçu le placebo (30,1 % vs 11,1 %, $p < 0,001$). Les événements observés ont principalement été des nausées (15,4 % vs 2,6 %, $p < 0,001$) et des vomissements (5,8 % vs 1,3 %, $p = 0,06$). Selon les auteurs, la prise de la doxycycline avec de la nourriture permettrait d'améliorer la tolérance de cet antibiotique, avec seulement une diminution minime du pic de concentration sérique. Les tableaux d'extraction de la totalité des résultats relatifs à l'innocuité des antibiotiques étudiés pour la PPE de la maladie de Lyme sont présentés dans le document d'annexes complémentaires de ce rapport.

2.1.1.10 Énoncé et niveau de preuve scientifique concernant l'innocuité de la doxycycline pour la PPE de la maladie de Lyme

L'appréciation de la preuve scientifique relative à l'innocuité des antibiotiques étudiés pour la PPE de la maladie de Lyme a été effectuée uniquement pour la doxycycline, seul antibiotique dont l'usage est recommandé au Québec dans cette indication et pour lequel le niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité n'a pas été jugé insuffisant par une majorité des membres du comité consultatif.

Doxycycline

Adultes et enfants ≥ 12 ans

Énoncé de preuve : D'après les résultats d'une seule étude avec un suivi de 6 semaines, la doxycycline 200 mg administrée en prise unique dans les 72 heures après le retrait d'une tique *Ixodes scapularis* n'est pas associée à des effets indésirables graves, mais peut entraîner des effets indésirables de type gastro-intestinaux chez près d'un tiers des adultes et enfants de 12 ans et plus (nausées et vomissements principalement).

Niveau de preuve : Faible

Enfants < 12 ans, femmes enceintes ou allaitantes

Aucune donnée disponible dans la littérature recensée.

Niveau de preuve : insuffisant

2.1.1.11 Données contextuelles

Aucune donnée contextuelle n'a été recueillie concernant l'innocuité des antibiotiques étudiés pour prophylaxie post-exposition de la maladie de Lyme.

2.1.1.12 Données expérientielles

Les membres du comité consultatif n'ont pas mentionné d'enjeux particuliers liés à l'innocuité de la doxycycline en dose unique chez l'adulte ou l'enfant de plus de 8 ans. Ils ont en revanche discuté de l'innocuité chez l'enfant de moins de 8 ans et chez la femme enceinte. Ces informations sont relatées dans la section ci-après.

2.1.3. Résultats pour la question 3 : innocuité de la doxycycline chez l'enfant, la femme enceinte ou allaitante

Question 3 : Innocuité de la doxycycline chez l'enfant, la femme enceinte ou allaitante
--

Quels sont les effets indésirables associés à l'usage de la doxycycline orale (quelle que soit l'indication) chez l'enfant exposé <i>in utero</i> , 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 ?

2.1.3.1. Description des publications

La recherche de l'information scientifique a permis de répertorier 440 références (hors doublons) pour répondre à la question de recherche 3 (voir le diagramme de flux dans le document d'annexes complémentaires du rapport). Parmi ces références, ont été retenues :

- 2 revues systématiques de la littérature, soit celle de Cross [2016] qui porte sur l'usage de la doxycycline pendant la grossesse et chez le jeune enfant, et celle de Meaney-Delman [2013] qui porte sur l'innocuité des antibiotiques (dont la doxycycline) recommandés pour la prophylaxie post-exposition et le traitement de l'anthrax chez la femme enceinte.
- 6 études primaires ayant examiné la survenue éventuelle d'une coloration des dents ou d'autres effets dentaires suite à l'exposition à la doxycycline chez l'enfant de moins de 8 ans¹⁹ [Pöyhönen *et al.*, 2017; Todd *et al.*, 2015; Volovitz *et al.*, 2007; Lochary *et al.*, 1998; Poloczec, 1975; Forti et Benincori, 1969].
- 6 études primaires concernant l'exposition à la doxycycline lors de la grossesse, soit 5 études qui ont examiné la survenue éventuelle de malformations congénitales [Muanda *et al.*, 2017a; Cooper *et al.*, 2009; Kazy *et al.*, 2007; Czeizel et Rockenbauer, 1997; Horne et Kundsinn, 1980] et 1 étude qui a examiné le risque d'avortement spontané [Muanda *et al.*, 2017b].

¹⁹ À noter que l'étude de Poloczec a inclus des enfants exposés à l'âge de 1 mois à 12 ans, mais l'étude a néanmoins été incluse, car la moyenne d'âge était de 29 mois.

2.1.3.2. Problématique de l'usage de la doxycycline chez l'enfant avant l'âge de 8 ans, lors de la grossesse ou de l'allaitement

La doxycycline est un antibiotique appartenant à la classe des tétracyclines. Le premier antibiotique de cette classe à avoir été commercialisé est la tétracycline, dans les années 1950. Au début des années 1960, des cas de coloration permanente des dents et d'hypoplasie de l'émail dentaire ont été rapportés chez des enfants exposés à cet antibiotique. En raison de ces effets indésirables, l'emploi de tous les antibiotiques de la classe des tétracyclines, y compris la doxycycline qui a été développée plus tardivement, a été déconseillé au cours de la période de formation des dents.

La période à risque comprendrait la période prénatale des 2^e et 3^e trimestres de la grossesse et la période post-natale allant jusqu'à l'âge de 8 ans. En effet, selon l'information rapportée par Cross [2016], la calcification se met en place vers la 12^e semaine de vie fœtale pour les dents de lait et à partir 3 à 4 mois après la naissance pour les dents définitives²⁰. Ainsi, l'exposition *in utero* aux tétracyclines serait susceptible d'entraîner une coloration des dents de lait uniquement. En revanche, l'exposition post-natale aux tétracyclines, à l'âge de 3 mois jusqu'à 8 ans, pourrait conduire à une coloration permanente des dents définitives, de façon dépendante de la dose et de la durée d'exposition. Après l'âge de 8 ans, les couronnes dentaires sont calcifiées, et on n'observe plus de coloration permanente des dents attribuable aux tétracyclines.

Le phénomène de coloration des dents est lié au fait que les tétracyclines forment un complexe avec le calcium (orthophosphate) qui est incorporé dans les tissus en cours de calcification. Les tétracyclines incorporées au niveau des os sont relâchées lors du processus habituel de la résorption osseuse, mais elles persistent au niveau de l'émail et de la dentine des dents si ces tissus étaient en cours de calcification au moment de l'exposition. Il en résulte une coloration permanente des dents définitives concernées [Cross *et al.*, 2016]. Notons que la doxycycline a une plus faible affinité pour le calcium que la tétracycline [Gaillard *et al.*, 2017], et de ce fait, elle serait moins susceptible que la tétracycline d'entraîner une coloration des dents ou une hypoplasie de l'émail.

Outre le sujet de la coloration des dents, des craintes ont également été soulevées concernant un risque de retard de maturation osseuse. En effet, dans une étude [Cohlan *et al.*, 1963], la tétracycline a été associée à une inhibition de la croissance osseuse du péroné chez des enfants nés prématurément qui ont reçu des doses orales de 25 mg/kg aux 6 heures, pendant une ou trois périodes de 9 à 12 jours chacune. Cet effet a été réversible à l'arrêt du traitement, avec une compensation rapide de la croissance osseuse. Aucun cas de ce type n'a été rapporté avec la doxycycline, et aucune donnée publiée n'a mis en évidence d'anomalie structurelle permanente du squelette en lien avec une exposition aux tétracyclines chez l'humain [Cross *et al.*, 2016].

²⁰ Muthu et Sivakumar, 2009; Lunt et Law, 1974; Kraus, 1959; Logan et Kronfeld, 1933, tous cités par Cross *et al.*, 2016, p. 373.

2.1.3.3. Usage de la doxycycline chez l'enfant de moins de 8 ans

2.1.3.3.1 Recommandations d'usage provenant des monographies, des ouvrages spécialisés, et de la littérature grise

Les monographies concernant la doxycycline indiquent que l'administration de cet antibiotique chez l'enfant de moins de 8 ans « n'est pas recommandée étant donné que son innocuité n'a pas été établie chez ces patients ». L'ouvrage spécialisé de Taketomo [2014] concernant l'usage des médicaments en pédiatrie recommande également de ne pas administrer de doxycycline chez ce public, mais il mentionne plusieurs exceptions en se référant aux recommandations des *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC).

La recherche de littérature grise a permis de constater, en effet, que les CDC recommandent l'usage de la doxycycline par voie orale chez le jeune enfant pour plusieurs pathologies infectieuses, soit nommément l'anthrax, la fièvre Q, la peste, la tularémie, le typhus (des broussailles, murin, ou épidémique), ainsi que les maladies à rickettsies transmises par les tiques (fièvre pourprée des montagnes rocheuses et autres fièvres du groupe boutonneux, ehrlichioses, anaplasmose). Les durées de traitement recommandées par les CDC varient selon les pathologies de 5 jours jusqu'à 60 jours en cas de prophylaxie post-exposition à l'anthrax, et la posologie la plus fréquemment recommandée est celle de 2,2 mg/kg par dose (maximum de 100 mg par dose) deux fois par jour.

Dans l'édition 2018 du *Red Book®*, l'*American Academy of Pediatrics* (AAP) a ouvert la possibilité d'administrer de la doxycycline aux enfants de tout âge pour de courtes durées (jusqu'à 21 jours maximum selon la pathologie). L'AAP justifie cette ouverture par le fait que « des données comparatives récentes chez le jeune enfant suggèrent que la doxycycline ne semble pas entraîner de coloration visible des dents ou d'hypoplasie de l'émail dentaire chez l'enfant de moins de 8 ans »²¹. La possibilité de recourir à la doxycycline chez l'enfant de moins de 8 ans inclut l'indication de la PPE dans les zones à haut risque de contracter la maladie de Lyme (30 à 50 % de tiques infestées), et ce à la posologie de 200 mg en prise unique, ou de 4,4 mg/kg en cas de poids inférieur à 45 kg, et lorsque plusieurs critères sont réunis (piqûre par *Ixodes scapularis*, tique attachée pendant 36 heures ou plus et retirée depuis moins de 72 heures) [Kimberlin *et al.*, 2018]. Notons que le *Red Book®* 2018 ne donne aucune référence concernant les données comparatives récentes qu'il évoque chez le jeune enfant.

2.1.3.3.2 Résultats issus des études primaires sur les effets dentaires de la doxycycline

Les 6 études primaires qui ont étudié les effets dentaires de la doxycycline chez l'enfant exposé avant l'âge de 8 ans ont été publiées entre 1967 et 2017, et ont été réalisées dans l'un des pays suivants : États-Unis, Italie, Allemagne, Finlande, ou Israël²². Dans ces études, les informations relatives à l'exposition des enfants à la doxycycline (et à

²¹ Traduction libre de l'anglais.

²² À noter toutefois que l'étude de Poloczek [1975] a inclus des enfants dont l'exposition à la doxycycline a eu lieu entre l'âge de 1 mois et l'âge de 12 ans

d'autres tétracyclines le cas échéant) ont été recherchées rétrospectivement, et une évaluation dentaire transversale a été réalisée en moyenne 1 an à 9,5 ans après le moment de l'exposition, selon les études. Quatre des 6 études ont évalué les effets de la doxycycline sur la dentition permanente, mais 2 les ont évalués sur les dents de lait principalement [Poloczek, 1975; Forti et Benincori, 1969].

Aucune des 6 études sélectionnées n'a un devis dont la force est considérée comme forte²³, puisqu'aucun essai clinique à répartition aléatoire ou méta-analyses n'a été repéré. En revanche, 3 des 6 études sont des études analytiques (études de cohortes exposée/non exposée) dont la force du devis est considérée comme modérée [Todd *et al.*, 2015; Volovitz *et al.*, 2007; Lochary *et al.*, 1998]. Les 3 autres études sont des études descriptives avec évaluation transversale sans groupe témoin [Pöyhönen *et al.*, 2017; Poloczek, 1975; Forti et Benincori, 1969]. La force de ce type de devis est considérée comme faible.

Les principales caractéristiques de ces études, leur qualité méthodologique et les principaux résultats sont présentés au tableau 6 ci-après. Les tableaux d'extraction complets sont disponibles dans le document d'annexes complémentaires de ce rapport.

Résultats issus des études analytiques

Parmi les 3 études de cohorte exposée/non exposée, la plus importante en taille et qui a par ailleurs la qualité méthodologique la plus élevée, est l'étude réalisée par Todd et ses collaborateurs [Todd *et al.*, 2015]. Cette étude a été menée auprès de 271 enfants âgés de 8 à 16 ans, résidant dans une réserve amérindienne où l'incidence de la fièvre pourprée des montagnes rocheuses est rapportée comme étant élevée. Ces enfants ont été classés selon leur exposition à la doxycycline avant l'âge de 8 ans, documentée à partir des fichiers médicaux et de pharmacie. Aucun des participants de l'étude n'avait été exposé à un autre antibiotique de la classe des tétracyclines. Au final, 58 enfants ayant reçu de la doxycycline avant l'âge de 8 ans ont été comparés à 213 enfants non exposés. La doxycycline avait été administrée 2 fois par jour avec une dose moyenne de 2,3 mg/kg (0,3 à 2,9), et pour une durée moyenne de traitement de 7,3 jours (1 à 10). Les enfants avaient reçu en moyenne 1,8 traitement par doxycycline, ce qui porte la durée totale de l'exposition à 13 jours en moyenne. Un examen dentaire des enfants a été réalisé par 5 dentistes préalablement formés à la reconnaissance des signes typiques de coloration des dents liée aux tétracyclines, à l'insu du statut d'exposition des participants. La teinte des dents a été évaluée par spectrophotomètre, et pouvait varier de 1 (teinte la plus claire) à 16 (teinte la plus foncée). L'âge moyen lors de l'exposition à la doxycycline était de 4,5 ans (0,2 à 7,9). Lors de l'examen dentaire, les enfants du groupe exposés à la doxycycline étaient plus jeunes (9,8 ans $\pm$ 1,7) que les enfants du groupe non exposés (11,8 ans $\pm$ 2,2), la différence étant statistiquement significative ($p < 0,001$). En revanche, les pratiques d'hygiène orale, la consommation de boissons colorées, et l'usage de tabac (y compris après ajustement des résultats selon l'âge à l'examen dentaire) étaient comparables entre les 2 groupes. Une coloration des dents

²³ Selon la grille d'appréciation de la force des devis élaborée par l'Agence de la santé publique du Canada.

semblable à celle observée avec la tétracycline n'a été observée chez aucun des participants de l'étude. Les analyses ajustées sur l'âge lors de l'évaluation dentaire n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les enfants exposés à la doxycycline et les enfants non exposés en ce qui concerne la teinte des dents, et la survenue d'une hypoplasie de l'émail dentaire ou d'une fluorose. À noter que le nombre de participants inclus était suffisant pour mettre en évidence une différence de la teinte moyenne des dents de 1,0 (sur une échelle de 1 à 16) avec une puissance de 80 % ou une différence moyenne de 1,3 pour une puissance de 95 %. Ainsi, avec une teinte moyenne des dents évaluée à 9,5 ($\pm$ 2,5) dans le groupe exposé à la doxycycline et à 9,0 ($\pm$ 2,3) dans le groupe non exposé, la différence n'a pas été statistiquement significative, et la puissance de l'étude était suffisante pour conclure à l'absence de différence. Cette étude présente certaines limites, notamment, l'observance réelle du traitement par doxycycline n'est pas connue comme c'est le cas pour toutes les études effectuées à partir de base de données. Par ailleurs, la variabilité interévaluateur concernant l'examen visuel des dents et l'utilisation du spectrophotomètre n'a pas été étudiée.

La seconde étude de cohorte exposée/non exposée, de qualité modérée, a été réalisée par Volovitz et ses collaborateurs [2007]. Elle a inclus 61 enfants âgés de 8 à 16 ans parmi lesquels 31 enfants avaient été traités par doxycycline avant l'âge de 8 ans pour un asthme atypique réfractaire et 30 enfants n'ayant pas reçu de doxycycline pour un asthme de même sévérité. La doxycycline avait été administrée à la dose de 4 mg/kg BID le 1^{er} jour puis de 2 mg/kg pendant 9 jours. Les enfants qui n'avaient pas observé les 10 jours de traitement ont été exclus de l'analyse. Les enfants avaient reçu en moyenne 2 traitements par doxycycline, ce qui porte la durée totale de l'exposition à 20 jours en moyenne. L'examen des dents a été effectué par un même dentiste à l'insu du statut d'exposition pour 55 des enfants, tandis que 6 enfants du groupe exposé à la doxycycline ont été examinés par leur propre dentiste. La teinte des dents a été évaluée à partir du *Lumin Vacuum Shade Guide* qui comporte 16 nuances allant du plus clair (blanc) ou plus foncé (gris). Au moment de l'exposition à la doxycycline, les enfants étaient âgés en moyenne de 4,1 ans (2 à 7,7), tandis qu'au moment de l'examen dentaire, ils avaient en moyenne 10,4 ans (8 à 16). Les caractéristiques des enfants étaient comparables entre les 2 groupes en ce qui concerne l'âge au moment de l'examen dentaire, l'âge au début de l'asthme, les pratiques d'hygiène orale, la survenue d'une jaunisse néonatale, la survenue antérieure d'un traumatisme dentaire, ou la consommation importante de boissons colorées. Aucune coloration visible des dents n'a été observée que ce soit dans le groupe exposé ou le groupe non exposé à la doxycycline. De plus, il n'a pas été observé de différence significative entre les groupes en ce qui concerne la proportion d'enfants ayant des dents de teinte claire, et aucune teinte foncée des dents n'a été observée. Cette étude présente plusieurs limites, notamment, l'effectif de participants inclus est limité, et aucun calcul de puissance disponible. Aucune information n'est donnée concernant la prise éventuelle d'autres antibiotiques de la classe des tétracyclines. De plus, les résultats concernant la teinte des dents sont donnés uniquement pour 25 des 31 participants exposés à la doxycycline, les données manquantes étant a priori celles concernant les enfants ayant été examinés par leur propre dentiste.

La 3^e étude de cohorte exposée/non exposée, de qualité faible, a été réalisée par Lochary et ses collaborateurs [1998]. Elle a inclus 30 enfants ayant reçu un diagnostic de fièvre pourprée des montagnes rocheuses, parmi lesquels 10 avaient été traités par doxycycline. Chacun de ces 10 enfants a été apparié avec deux témoins non traités par doxycycline. L'appariement a été effectué sur l'exposition au fluor, l'âge chronologique, et le niveau de développement dentaire. À noter que l'exposition à d'autres tétracyclines constituait un critère d'exclusion dans les 2 groupes, de même que la présence d'un appareil orthodontique, l'existence d'un antécédent de traumatisme ou la présence de matériau de restauration dentaire concernant la dent évaluée, et l'existence d'une fluorose dentaire cliniquement apparente. La doxycycline a été administrée à la dose de 30 à 200 mg par jour, pour une durée de 2 à 10 jours, mais les auteurs ne précisent pas quelle était la posologie moyenne rapportée au poids corporel. La coloration des dents a été appréciée à partir de photos par 5 résidents en dentisterie indépendants les uns et des autres et à l'insu du statut d'exposition à la doxycycline. Au moment de l'exposition à la doxycycline, les enfants étaient âgés en moyenne de 5,1 ans (4 à 8), tandis qu'au moment de l'examen dentaire, ils avaient en moyenne 13,7 ans (11 à 19). Les auteurs de l'étude rapportent que l'analyse des résultats en utilisant les valeurs médianes du score de coloration ne révèle aucune différence significative entre le groupe exposé et le groupe non exposé à la doxycycline en ce qui concerne l'incidence ou le degré de coloration des dents. Cette étude présente plusieurs limites, notamment, l'effectif de participants inclus est limité, et aucun calcul de puissance disponible. L'évaluation de la coloration des dents a été effectuée à partir de photos et non par observation clinique directe. De plus, l'échelle ordinale utilisée (allant de 0 à 3) ne permet pas une mesure précise du degré de coloration des dents. Par ailleurs, la variabilité interévaluateur a été appréciée, mais il apparaît que le score de coloration attribué par les 5 évaluateurs a été le même pour seulement 11 % des dents. Enfin, l'observance réelle du traitement par doxycycline n'est pas connue.

Tableau 6. Résumé des caractéristiques et des résultats des études sur les effets dentaires de la doxycycline chez l'enfant exposé avant l'âge de 8 ans

Auteur (année) Devis étude	Nb total de pts étudiés Nb de pts exposés à la doxycycline	Age moyen (étendue) : - exposition à la doxycycline - évaluation dentaire	Traitement par doxycycline : - dose moyenne (étendue) - durée moyenne (étendue) - nb de traitement/patient	Résultats	Qualité de l'étude
Effets sur dentition permanente					
Études analytiques avec groupe témoin					
Lochary [1998] Cohorte exposée/non exposée	N total = 30 N doxy = 10	- 5,1 ans (4 à 8) - 13,7 ans (11 à 19)	- 30 à 200 mg/J - 6,2 jours (2 à 10) ²⁴ - n.d.	Pas de différence significative entre groupes sur l'incidence ou le degré de coloration des dents définitives.	Faible
Todd [2015] Cohorte exposée/non exposée	N total = 271 N doxy = 58	- 4,5 ans (0,2 à 7,9) - 9,8 ans (8,1 à 15,6)	- 2,3 mg/kg/dose (0,3 à 2,9) BID - 7,3 jours (1 à 10) - 1,8 traitements/patient	Aucune coloration visible des dents définitives observée. Pas de différence significative entre groupes sur la teinte des dents et la survenue d'une hypoplasie de l'émail dentaire ou d'une fluorose	Élevée
Volovitz [2007] Cohorte exposée/non exposée	N total = 61 N doxy = 31	- 4,1 ans (2 à 7,7) - 10,4 ans (8 à 16)	- 4 mg/kg BID le premier jour suivi d'une dose de 2 mg/kg/J pendant 9 jours (s.o.). - 10 jours (s.o.) - 2 traitements/patients	Aucune coloration visible des dents définitives observée. Pas de différence significative entre groupes sur la proportion de participants avec teinte claire. Aucune teinte foncée observée.	Modérée
Étude descriptive sans groupe témoin					
Pöyhönen [2017] Série de cas	N total = 38 N doxy = 38	- 4,7 ans (0,6 à 7,9) - 14,2 ans (8,3 à 22,6)	- 10 mg/kg/J (8 à 10) sur 2 à 3 jours puis 5 mg/kg/J (2,5 à 10) - 12,5 jours (2 à 28) - 1 traitement/patient (sauf 1 patient qui a eu 2 traitements)	Aucune coloration visible des dents définitives ni d'hypoplasie de l'émail dentaire observé.	Modérée
Effets sur dents de lait					
Études descriptives sans groupe témoin					
Forti et Benincori [1969] Série de cas	N total = 25 N doxy = 25	- 4 à 55 jours de vie (enfants nés prématurés) - environ 1 an ²⁵ (n.d.)	- 2 mg/kg/J le 1er jour puis 1 mg/kg/J - n.d. (6 à 17) - n.d.	1 cas (4 %) de légère coloration tachetée au niveau des incisives supérieures, associée à une faible fluorescence à la lumière de Wood	Faible
Poloczek [1975] Série de cas	N = 282 N doxy = 282	- 2,4 ans (1 mois à 12 ans) - environ 3,4 ans ²⁵ (n.d.)	- 4 mg /kg le 1er jour puis 2 mg/kg les jours suivants - n.d. (5 à 8)	3 cas (1,1 %) de coloration et hypoplasie reliés à la doxycycline.	Faible

²⁴ Moyenne calculée à partir des données brutes présentées dans la publication [Lochary *et al.*, 1998].

²⁵ Age non mentionné par les auteurs mais calculé en tenant compte du fait que l'évaluation dentaire était effectuée un an après le traitement.

Auteur (année) Devis étude	Nb total de pts étudiés Nb de pts exposés à la doxycycline	Age moyen (étendue) : - exposition à la doxycycline - évaluation dentaire	Traitement par doxycycline : - dose moyenne (étendue) - durée moyenne (étendue) - nb de traitement/patient	Résultats	Qualité de l'étude
			- Répétition du traitement pour 41 patients		

Légende : nb : nombre; n.d. : non disponible; pts = patients; s.o. : sans objet

Résultats issus des études descriptives :

Dans l'étude de Pöyhönen [2017], de qualité modérée, il n'a pas été observé de coloration visible des dents ni d'hypoplasie de l'émail dentaire après un suivi moyen de 9,6 ans, chez 38 enfants exposés avant l'âge de 8 ans à la doxycycline par voie orale ou intraveineuse pour le traitement d'une infection suspectée du système du nerveux central. Dans cette étude, les posologies de doxycycline étaient relativement élevées puisqu'une dose de charge de 10 mg/kg (8 à 10) par jour était administrée pendant 2 à 3 jours, suivie d'une dose moyenne de 5 mg/kg par jour (2,5 à 10), pour une durée totale de traitement moyenne de 12,5 jours (2 à 28).

Finalement, les deux seules études dans lesquelles des effets dentaires à la suite d'une exposition à la doxycycline ont été observés sont les études dont la qualité est la plus faible. Dans l'étude de Forti et Benincori [1969], parmi 25 enfants nés prématurément et traités par doxycycline à l'âge de 4 à 55 jours, 1 seul a développé une légère coloration tachetée au niveau des incisives supérieures, associée à une faible fluorescence à la lumière de Wood, observée un an après le traitement. Dans l'étude de Poloczec [1975], parmi 282 enfants exposés à la doxycycline en moyenne à l'âge de 29 mois (1 mois à 12 ans) pour le traitement de différentes infections, une coloration dentaire a été observée un an après le traitement chez 5 des 282 participants (1,8 %), mais pour seulement 3 des 282 participants (1,1 %), les effets dentaires constatés (coloration observée par fluorescence et hypoplasie) ont été considérés par les auteurs comme étant reliés à la doxycycline. Dans ces 2 études, les effets constatés concernaient les dents de lait puisque les enfants ont été évalués à l'âge moyen d'un an et de 3,4 ans respectivement. Or on ne peut pas présumer qu'une coloration observée sur une dent de lait se traduise par une observation correspondante sur la dent définitive. Ces deux études présentent la même limite d'un suivi trop court (1 an) pour apprécier l'effet de la doxycycline sur l'ensemble des dents en cours de calcification au moment de l'exposition, et sur la dentition permanente.

2.1.3.3.3 Résultats de la revue systématique de Cross (2016)

La revue systématique de Cross et ses collaborateurs [2016] a été jugée de qualité moyenne par l'INESSS à partir de la grille R-AMSTAR (voir le détail des caractéristiques de cette revue dans le document d'annexes complémentaires). Cette revue a inclus les 3 principales études sur le sujet de la coloration des dents chez l'enfant suite à une exposition à la doxycycline, soit les études de Todd [2015], Volovitz [2007] et Lochary [1998], mais elle n'a pas inclus 2 des 3 études descriptives, car l'une [Poloczec, 1975] a été publiée en allemand, et l'autre [Pöyhönen *et al.*, 2017] a été publiée postérieurement à la revue systématique de Cross.

Selon les auteurs, l'ensemble des données recueillies dans le cadre de cette revue systématique suggèrent que la doxycycline n'est pas associée à une coloration permanente des dents, lorsqu'elle est utilisée chez les femmes enceintes ou chez les enfants de moins de 8 ans, ni à un effet inhibiteur permanent sur la croissance des os. Ils précisent que selon les données disponibles, le risque d'effets indésirables associés aux dents et aux os est négligeable, bien qu'aucune donnée de bonne qualité ne soit

disponible sur ce sujet. Les auteurs concluent que l'utilisation de la doxycycline devrait être considérée lorsque le risque d'effets indésirables rares et non sévères est compensé par le risque de complications associées à une infection.

2.1.3.3.4 Énoncé et niveau de preuve scientifique relatifs à l'innocuité de la doxycycline chez l'enfant de moins de 8 ans

Doxycycline

Enfants < 8 ans

- Apparition d'une coloration des dents définitives

Énoncé de preuve : D'après les résultats de 3 études ayant inclus un total de 370 enfants dont 127 ont été exposés à la doxycycline avant l'âge de 8 ans à des doses moyennes de 2 à 10 mg/kg/jour, pour des durées totales moyennes de 12,5 à 20 jours, et pour des indications autres que la PPE de la maladie de Lyme, la doxycycline n'entraînerait pas l'apparition d'une coloration des dents définitives.

Niveau de preuve : Faible

- Modification de la teinte des dents définitives

Énoncé de preuve : D'après les résultats de 3 études ayant inclus un total de 362 enfants dont 99 ont été exposés à la doxycycline avant l'âge de 8 ans à des doses moyennes de 2 à 8 mg/kg/jour pour des durées totales moyennes de 6,2 à 20 jours, et pour des indications autres que la PPE de la maladie de Lyme, n'entraînerait pas de modification visible de la teinte des dents définitives par rapport à des enfants non exposés à cet antibiotique.

Niveau de preuve : Faible

- Hypoplasie de l'émail des dents définitives

Énoncé de preuve : Les résultats d'une seule étude ayant inclus 271 enfants dont 58 ont été exposés à la doxycycline avant l'âge de 8 ans à une dose moyenne de 4,6 mg/kg/jour pour une durée totale moyenne de 13 jours n'ont pas mis en évidence de différence statistiquement significative du risque d'hypoplasie de l'émail des dents définitives par rapport à des enfants non exposés à cet antibiotique. Ces données sont toutefois insuffisantes pour tirer des conclusions sur ce paramètre.

Niveau de preuve : Insuffisant

2.1.3.4. Usage de la doxycycline lors de la grossesse

2.1.3.4.1. Recommandations d'usage provenant des monographies, et des ouvrages ou des banques de données spécialisées

Selon Ferreira et ses collaborateurs [2013], l'exposition à une tétracycline au premier trimestre ne requiert pas de suivi obstétrical particulier, mais les tétracyclines sont à éviter en particulier à partir de 16 semaines d'âge gestationnel en raison d'un risque de coloration des dents chez l'enfant exposé *in utero* à partir de cette période. De manière cohérente avec les recommandations de Ferreira, Briggs et ses collaborateurs [2017] ainsi que l'e-CPS [APhC, 2016] indiquent que l'usage des tétracyclines est contre-

indiqué lors des 2^e et 3^e trimestres de grossesse. Au sujet du risque de malformations congénitales, Taketomo et ses collaborateurs [2014], tout comme le TERIS, concluent qu'« il est peu probable que des doses thérapeutiques de doxycycline pendant la grossesse entraînent un risque tératogène important, mais que les données sont insuffisantes pour dire qu'il n'y a pas de risque »²⁶. REPROTOX conclut dans le même sens en indiquant qu'à partir des études expérimentales chez l'animal et des données chez l'humain, il n'est pas attendu d'augmentation du risque de malformations congénitales avec la doxycycline (voir le tableau d'extraction complet dans le document d'annexes complémentaires de ce rapport). Soulignons qu'aucun de ces ouvrages ou banques de données spécialisés ne fait référence aux 2 études détaillées ci-après, réalisées par Muanda et ses collaborateurs [2017a; 2017b].

2.1.3.4.2. Résultats issus des études primaires

Parmi les 6 études primaires ayant examiné les effets indésirables de la doxycycline suite à une exposition fœtale, 4 études portent sur le risque de malformations congénitales [Muanda *et al.*, 2017a; Cooper *et al.*, 2009; Czeizel et Rockenbauer, 1997; Horne et Kundsinn, 1980], une porte sur les paramètres de poids et d'âge de l'enfant lors de la naissance [Kazy *et al.*, 2007], et une porte sur le risque d'avortements spontanés [Muanda *et al.*, 2017b]. Ces études ont été publiées entre 1980 et 2017, et ont été réalisées au Canada, aux États-Unis, ou en Hongrie. Aucune étude portant sur les effets dentaires ou osseux suite à une exposition *in utero* à la doxycycline n'a été identifiée.

Aucune des 6 identifiées n'a un devis dont la force est considérée comme forte²⁷. En revanche, 5 de ces 6 études sont des études analytiques et ont un devis considéré de force modérée, car il s'agit d'études de cohorte exposée/non exposée ou d'études cas-témoins. Parmi ces 5 études, celle de Kazy [2007] a été publiée dans une lettre à l'éditeur et comporte peu de détails concernant la méthodologie, les analyses statistiques ou les résultats. Sa qualité méthodologique n'a pas été évaluée et ses résultats sont présentés à titre indicatif. La qualité méthodologique des 4 autres études ayant un devis de force modérée a été évaluée avec l'outil d'évaluation critique d'une étude analytique élaborée par l'Agence de santé publique du Canada. Il en ressort que l'étude ayant le meilleur niveau de qualité méthodologique est celle de Cooper [2009] (qualité élevée), suivi des 2 études de Muanda [2017a; 2017b] et celle de Czeizel et Rockenbauer [1997] (qualité modérée pour les 3 études). La 6^e étude s'apparente à une série de cas. Sa qualité méthodologique n'a pas été évaluée et ses résultats sont présentés à titre indicatif.

Les tableaux d'extraction des caractéristiques et des résultats de ces études sont disponibles dans le document d'annexes complémentaires de ce rapport.

²⁶ Traduction libre de l'anglais.

²⁷ Selon la grille d'appréciation de la force des devis élaborée par l'Agence de la santé publique du Canada.

Résultats concernant le risque de malformations congénitales :

Les trois principales études sur le risque de malformations en lien avec une exposition fœtale à la doxycycline sont les 2 études de cohorte réalisées respectivement par Cooper [2009] et par Muanda [2017a], ainsi que l'étude cas-témoin de Czeizel et Rockenbauer [1997].

L'étude ayant inclus le plus grand nombre d'enfants exposés *in utero* à la doxycycline est celle Cooper et ses collaborateurs [Cooper *et al.*, 2009]. Cette étude a inclus 30 049 enfants affiliés au régime Medicaid du Tennessee, et nés entre 1985 et 2000. Ont été exclus les enfants exposés *in utero* à des médicaments connus comme étant tératogènes et ceux dont la mère était atteinte de diabète. Parmi ces enfants, 24 521 avaient été exposés *in utero* à un antibiotique susceptible d'être administré en cas d'attaque bioterroriste (ciprofloxacine, azithromycine, doxycycline ou amoxicilline), 2 128 avaient été exposés *in utero* à l'érythromycine (inclus en tant que témoins positifs) et 3 400 n'avaient pas eu d'exposition fœtale à des antibiotiques. Parmi les enfants exposés *in utero* à un antibiotique, 1 843 avaient été exposés à la doxycycline uniquement (c.-à-d. absence d'exposition fœtale à un autre antibiotique). La doxycycline avait été administrée chez la mère pendant la grossesse à la dose moyenne de 194 mg/J pour une durée moyenne de 9,6 jours. Les résultats du rapport des risques (RR) ajusté²⁸ n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque global de malformations congénitales majeures (tous types confondus) chez les enfants exposés *in utero* à la doxycycline au cours des 4 premiers mois lunaires de grossesse par rapport à des enfants n'ayant eu aucune exposition fœtale à des antibiotiques (RR ajusté = 0,85 (IC 95 % : 0,59;1,23)). Il en est de même des résultats ayant considéré l'exposition à la doxycycline, quel que soit le moment de la grossesse (RR ajusté = 0,84 (IC 95 % : 0,59; 1,19)). Il est à souligner que selon les auteurs, la puissance de cette étude était suffisante pour détecter une augmentation d'un facteur 2 du risque de malformations tous types confondus. Par ailleurs, il n'a également pas été observé d'augmentation du risque de malformations spécifiques aux organes suivants : cardiovasculaire, génito-urinaire, système nerveux central, gastro-intestinal, ou musculosquelettique. Une augmentation proche de 3 du risque d'anomalie orofaciale a été constatée avec la doxycycline, mais la différence avec le groupe non exposé n'était pas statistiquement significative. Le résultat relatif à ce risque d'augmentation des malformations orofaciales est imprécis, l'intervalle de confiance à 95 % étant large compte tenu du petit nombre d'événements rapportés (5/1691 dans le groupe exposé au cours des 4 premiers mois lunaires, 4/3400 dans le groupe non exposé, rapport de risque ajusté = 2,96 (IC 95 % : 0,75; 11,67)). À noter que la puissance des analyses en sous-groupes, telle que celle réalisée sur les malformations orofaciales était potentiellement insuffisante pour mettre en évidence des

²⁸ Ajustement sur les variables confusionnelles potentielles suivantes : année lors de l'accouchement, âge maternel, race, résidence en zone rurale, quartile de revenu, maladies maternelles chroniques (hypertension, épilepsie, drépanocytose, asthme, maladie rénale, maladie néoplasique, maladie cardiovasculaire autre que l'hypertension et le diabète, infection par le VIH, mucoviscidose, maladies auto-immunes, maladie mentale chronique, obésité, migraine, maladie de Crohn, transplantation d'organe, rectocolite hémorragique), et accouchement dans un hôpital avec une unité de niveau III pour les soins intensifs néonataux.

différences statistiquement significatives entre les groupes. Une des limites de cette étude, comme pour toutes les études effectuées à partir de bases de données, est qu'il n'est pas possible de savoir si la doxycycline prescrite a effectivement été prise par la mère. Certaines variables confusionnelles potentielles telles que la consommation d'alcool, la prise d'acide folique, l'exposition à des produits chimiques tératogènes ou l'indication d'usage de la doxycycline n'ont pas été prises en compte. De plus, les grossesses multiples n'ont pas été exclues, alors que selon Muanda, elles constituent un facteur de risque reconnu de malformations congénitales majeures. Par ailleurs, la généralisabilité des résultats à l'ensemble de la population québécoise est questionnable dans la mesure où l'étude a porté sur des personnes affiliées à Medicaid, et que parmi les mères à qui la doxycycline a été prescrite au cours de leur grossesse, 63 % étaient de race noire, 25 % étaient fumeuses, avec un âge moyen à l'accouchement de 22,6 ans.

L'étude de Czeizel et Rockenbauer [1997] est une étude cas-témoins réalisée à partir des données du *Hungarian Case-Control Surveillance of Abnormalities* (1980-1992). Cette étude a inclus 32 804 enfants nés sans malformation congénitale parmi lesquels 63 (0,19 %) avaient été exposés *in utero* à la doxycycline, et 18 515 enfants sans malformations congénitales parmi lesquels 56 (0,30 %) avaient été exposés *in utero* à la doxycycline. Les cas et les témoins ont été appariés sur le sexe, la semaine de naissance et le quartier de résidence des parents. Dans la majorité des cas, la doxycycline avait été administrée chez la mère pendant la grossesse à la dose de 100 mg deux fois par jour le premier jour puis de 100 mg par jour les jours suivants, pour une durée totale de 6 à 14 jours. L'analyse de régression logistique conditionnelle pour cas appariés avec ajustement sur l'âge de la mère et l'usage d'autres médicaments a mis en évidence une augmentation statistiquement significative du risque malformations congénitales (tous types confondus) lorsque l'exposition à la doxycycline a été considérée, quel que soit le moment de la grossesse ($p = 0,03$). Toutefois, le résultat n'est pas statistiquement significatif en considérant uniquement les expositions ayant eu lieu au cours du 2^e ou de 3^e mois de grossesse ($p = 0,22$). Les auteurs ont par ailleurs réalisé des analyses en sous-groupes selon le type de malformations. Aucun résultat statistiquement significatif n'a été observé. Toutefois il n'est pas possible de tirer de conclusions de ces analyses étant donné que les intervalles de confiance sont très larges du fait du nombre très faible voire nul d'événements observés. Cette étude présente plusieurs limites, notamment, les données relatives à l'exposition aux médicaments ont été obtenues principalement à partir d'un questionnaire rempli par les mères, un biais d'information ne peut donc pas être exclu; de plus les taux de réponse au questionnaire étaient plus faibles dans le groupe témoin que chez les cas (67 % vs 81 %). Les rapports des cotes calculés avec le test de McNemar pour données appariées n'ont pas été ajustés sur les variables confusionnelles potentielles telles que l'âge de la mère, la consommation d'autres médicaments. De plus, certaines variables confusionnelles potentielles telles que la consommation d'alcool, le tabagisme, ou l'indication d'usage de la doxycycline n'ont été prises en compte dans aucune des analyses. Les grossesses multiples n'ont pas par ailleurs par été exclues. À noter que la prise de médicaments connus tératogènes ne constituait pas un critère d'exclusion de

l'étude. Toutefois, parmi les principaux médicaments consommés par les participantes de l'étude au cours de la grossesse et listés par les auteurs, il ne figure pas de médicaments connus tératogènes.

Une 3^e étude de grande envergure a été publiée récemment sur le risque de malformations congénitales suite à une exposition fœtale à des antibiotiques : il s'agit de l'étude de Muanda et ses collaborateurs [2017a], réalisée à partir de la cohorte des grossesses du Québec, cohorte qui a inclus toutes les femmes enceintes couvertes par le régime public d'assurance médicaments (RPAM) du Québec entre 1998 et 2009. Quatre bases de données interreliées par un code d'identification unique ont été utilisées comme sources de données pour l'étude de Muanda : la RAMQ (diagnostic, interventions médicales, statut socio-économique des femmes et des prescripteurs), la base de données relative au RPAM (nom des médicaments, date de début, dose et durée), Med Echo pour les données d'hospitalisation (diagnostic lié à l'hospitalisation, interventions, âge gestationnel), et la base de données sur les statistiques du Québec (données sociodémographiques du patient et poids de naissance). Ont été exclues de l'étude de Muanda les grossesses multiples, les grossesses exposées à un médicament connu comme étant tératogène au cours du premier trimestre, les grossesses avec aberration chromosomique ou avec malformation mineure, ainsi que les grossesses exposées au cours du premier trimestre à plus d'un antibiotique ou à d'autres anti-infectieux. L'exposition aux antibiotiques au cours du 1^{er} trimestre de grossesse uniquement a été considérée dans cette étude. Au total, 15 469 grossesses exposées à un antibiotique dont 164 à la doxycycline ont été incluses dans l'analyse ainsi que 124 469 grossesses non exposées à des antibiotiques. Dans cette étude, l'exposition *in utero* à la doxycycline au cours du premier trimestre de la grossesse a été associée à une augmentation statistiquement significative du risque de malformations du système circulatoire (RC ajusté²⁹ = 2,38 (IC 95 % : 1,21; 4,67), de malformations cardiaques (RC ajusté²⁹ = 2,46 (IC 95 % : 1,21; 4,99) et de malformations septales (RC ajusté²⁹ = 3,19 (IC 95 % : 1,57; 6,48). Il n'a pas été observé d'augmentation statistiquement significative du risque de malformations concernant d'autres organes ni du risque de malformations congénitales majeures tous types confondus. Cette étude présente plusieurs limites, notamment, il n'y a pas d'information sur la dose et la durée de traitement par doxycycline. De plus, certaines variables confusionnelles potentielles telles que la consommation d'alcool, le tabagisme, la prise d'acide folique ou l'exposition à des substances chimiques tératogènes n'ont pas pu être prises en compte. Ensuite, comme pour toutes les études effectuées à partir de bases de données, il n'est pas possible de savoir si la doxycycline prescrite a effectivement été prise par la mère. Étant donné que des comparaisons multiples ont été effectuées, il n'est pas possible d'exclure que certains résultats soient le fruit du hasard. Enfin, les résultats ne sont potentiellement pas

²⁹ Les rapports des cotes ont été ajustées sur l'âge maternel au 1^{er} jour de gestation, le statut marital de la femme, le fait de percevoir des aides sociales pendant la grossesse, l'année calendaire lors de l'accouchement, le sexe de l'enfant, le niveau d'éducation (≤ 12 ans ou > 12 ans), la zone de résidence au 1^{er} jour de gestation (rural ou urbain), la présence de comorbidités maternelles chroniques, d'une endométriose ou d'une infection maternelle, ainsi que le recours aux services de santé l'année précédant la grossesse.

généralisables aux femmes ayant une assurance médicament privée dont le niveau socioéconomique est plus élevé que les femmes couvertes par le régime public d'assurance médicaments.

Enfin, dans une série de cas [Horne et Kundsinn, 1980], il n'a pas été observé de malformations congénitales rapportées par la mère un an après la naissance chez 43 enfants exposés *in utero* à la doxycycline pendant 10 jours (la posologie dépendait du poids de la mère et variait de 100 à 300 mg/jour).

Résultats concernant le risque d'avortements spontanés

Muanda et ses collaborateurs ont publié une 2^e étude réalisée à partir de la cohorte des grossesses du Québec (1998-2009) avec pour objectif de « quantifier l'association entre l'exposition aux antibiotiques pendant la grossesse et le risque d'avortements spontanés ». Dans cette étude, chaque cas de grossesse qui s'est terminé par un avortement spontané avant la 20^e semaine a été apparié avec 10 témoins sur l'âge gestationnel et l'année de la grossesse. Ont été exclues de l'étude, les grossesses exposées à un médicament connu comme étant tératogène ainsi que les grossesses qui se sont terminées par un avortement planifié. L'exposition aux antibiotiques a été définie par au moins une prescription d'antibiotique ayant eu lieu entre le premier jour de la grossesse et la date de l'avortement spontané, ou ayant débuté avant la grossesse, mais dont la durée dépassait le premier jour de la grossesse. L'étude a inclus 8 702 grossesses s'étant terminées par un avortement spontané avant la 20^e semaine parmi lesquels 36 avaient été exposées à la doxycycline. Le groupe témoin était quant à lui composé de 87 020 grossesses. Au total, dans cette étude, l'exposition à la doxycycline a été associée à une augmentation statistiquement significative du risque d'avortements spontanés avant la 20^e semaine de grossesse (RC ajusté = 2,81 (IC 95 % : 1,93; 4,10). Cette étude présente des limites commune avec l'étude de Muanda et ses collaborateurs précédemment décrite : la dose et la durée de traitement moyennes par doxycycline ne sont pas précisées, certaines variables confusionnelles potentielles n'ont pas pu être prises en compte (consommation de tabac, alcool, acide folique, exposition à des substances chimiques tératogènes), il n'est pas possible de savoir si le traitement prescrit a été effectivement pris, et la généralisabilité des résultats aux femmes ayant une assurance médicament privée est questionnable.

Résultats sur le poids et l'âge à la naissance

L'étude de Kazy [2007] a été publiée dans une lettre à l'éditeur dans laquelle peu de détails sont fournis concernant la méthodologie, les analyses statistiques réalisées et les résultats. Ainsi, les résultats de cette étude sont présentés à titre indicatif. Cette étude a été effectuée à partir des données du *Hungarian Case-Control Surveillance of Abnormalities* (1980-1996), tout comme l'étude de Czeizel et Rockenbauer [1997]. Elle a inclus 38 151 enfants sans anomalie congénitale, parmi lesquels 78 avaient été exposés *in utero* à la doxycycline et 38 073 n'avaient pas été exposés *in utero* à cet antibiotique. La doxycycline avait été administrée à la dose de 200 mg le premier jour puis de 100 mg les jours suivants pour une durée totale de 6 jours. Dans cette étude, il n'a pas été observé de différence statistiquement significative entre les enfants exposés *in utero* à la doxycycline

et ceux non exposés en ce qui concerne l'âge gestationnel et le poids moyen à la naissance, le taux de naissance prématurée et le taux d'enfants nés avec un petit poids.

2.1.3.4.3. Résultats des revues systématiques publiées

La revue systématique de Meaney-Delman [2013] qui porte sur l'innocuité des antibiotiques recommandés pour la prophylaxie post-exposition et le traitement de l'anthrax chez la femme enceinte a été jugée de qualité moyenne par l'INESSS à partir de la grille R-AMSTAR. Toutes les études détaillées ci-dessus ont été incluses dans cette revue systématique à l'exception des deux études de Muanda et ses collaborateurs, car celles-ci ont été publiées postérieurement. Les auteurs de cette revue concluent que « la doxycycline est généralement évitée au cours de la grossesse en raison de préoccupations reliées au risque de coloration des dents, de retard de croissance fœtale et d'hépatotoxicité chez la mère, ceux-ci étant basés sur les données d'utilisation de la tétracycline lors de la grossesse et sur des études effectuées chez les animaux. Les études ayant porté sur l'utilisation prénatale de la doxycycline ne rapportent aucun cas de coloration des dents ou de retard de croissance chez le nouveau-né et aucun cas d'hépatotoxicité maternelle, ce qui suggère que le risque associé à ces effets indésirables est probablement faible³⁰ ». Les auteurs de cette revue soulèvent un questionnement quant à l'augmentation du risque de fentes labio-palatines associé à l'utilisation de la doxycycline, en se référant aux résultats de l'étude de Cooper [2009] détaillée ci-dessus. Les auteurs de la revue rappellent qu'il est cependant difficile de faire une distinction claire entre l'effet du traitement antibiotique et l'effet de l'infection sous-jacente, considérant que l'état de maladie fébrile chez la mère est associé à une augmentation du risque de fentes labio-palatines et d'anomalies congénitales. Compte tenu de la faible prévalence de fentes labio-palatines (11/10 000 naissances) et de l'impact potentiel de l'infection chez la mère, les auteurs soulignent que le risque absolu de malformations oro-faciales associé à l'exposition de la doxycycline est probablement faible. Finalement, les auteurs concluent que de nouvelles données sont requises pour guider le choix des doses de doxycycline chez la femme enceinte, mais que selon le peu de données disponibles, des ajustements de doses pourraient ne pas être requis.

Cross et ses collaborateurs [2016] concluent quant à eux que les données disponibles supportent un assouplissement des restrictions de l'usage de la doxycycline au cours du premier trimestre ou de la première moitié de la grossesse.

³⁰ Traduction libre de l'anglais.

2.1.3.4.4. Énoncé et niveau de preuve relatifs à l'usage de la doxycycline au cours de la grossesse

Doxycycline

Femmes enceintes

- Malformations congénitales majeures au cours du 1^{er} trimestre

Énoncé de preuve : D'après les résultats de trois études, l'exposition *in utero* à la doxycycline à la dose de 100 à 200 mg/jour pendant 6 à 10 jours au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse n'est pas associée à une augmentation statistiquement significative du risque de malformations congénitales majeures, lorsque celles-ci sont analysées dans leur ensemble quel que soit le type de malformation.

Niveau de preuve : Faible

- Malformations congénitales majeures à tout moment de la grossesse

Énoncé de preuve : Les résultats de deux études ne permettent pas de tirer de conclusion sur le risque de malformations congénitales majeures, lorsque celles-ci sont analysées dans leur ensemble quel que soit le type de malformation, suite à une exposition *in utero* à la doxycycline quel que soit le moment de la grossesse, à la dose de moyenne de 100 à 200 mg/jour pendant 6 à 14 jours (absence de différence statistiquement significative dans 1 étude, faible augmentation statistiquement significative dans la 2^e étude).

Niveau de preuve : Insuffisant.

- Malformations congénitales spécifiques

Énoncé de preuve : Les résultats d'une étude ont mis en évidence une augmentation statistiquement significative du risque de malformations du système circulatoire (RC ajusté = 2,38 (IC 95 % : 1,21; 4,67)), des malformations cardiaques (RC ajusté = 2,46 (IC 95 % : 1,21; 4,99)), et des malformations septales (RC ajusté = 3,19 (IC 95 % : 1,57; 6,48)) après une exposition *in utero* à la doxycycline au cours du 1^{er} trimestre. Les résultats d'une autre étude ont mis en évidence une augmentation statistiquement significative des avortements spontanés avant la 20^e semaine de grossesse (RC ajusté = 2,38 (IC 95 % : 1,21; 4,67)). Les doses et durées de doxycycline sont inconnues dans ces 2 études. Ces données sont toutefois insuffisantes pour tirer des conclusions sur ces paramètres.

Niveau de preuve : Insuffisant

2.1.3.5. Usage de la doxycycline lors de l'allaitement

2.1.3.5.1. Données issues des monographies et d'ouvrages spécialisés

Selon la monographie de l'e-CPS [APhC, 2016] et l'ouvrage de Ferreira [2013], l'usage des tétracyclines à court terme n'est pas contre-indiqué (Ferreira cite une durée de maximale 3 semaines, tandis que l'e-CPS cite une durée de traitement de 7 à 10 jours).

Cependant, l'utilisation sur une longue période n'est pas recommandée en raison d'une crainte théorique d'un effet sur la croissance ou sur la coloration des dents de l'enfant exposé [Ferreira *et al.*, 2013]. Briggs et ses collaborateurs [2017] considèrent toutefois que ce risque est négligeable, car, comme le précise également l'e-CPS, bien que les tétracyclines se retrouvent en faible concentration dans le lait maternel, aucune trace n'est détectable dans le sérum des enfants exposés. En 2001, l'*American Academy of Pediatrics* a classé les tétracyclines dans la catégorie des médicaments compatibles avec l'allaitement, recommandation que reprennent Briggs et ses collaborateurs [2017]. Concernant spécifiquement la doxycycline, REPROTOX cite les conclusions du groupe de travail de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) sur les médicaments et l'allaitement en 2001, selon lesquelles l'utilisation de la doxycycline sur une courte période (1 semaine) est probablement sécuritaire. Le site LACTMED des *National Institutes of Health* (NIH) indique également que l'usage de la doxycycline à court terme est acceptable chez les femmes qui allaitent. Le tableau d'extraction complet des informations issues des monographies et des ouvrages spécialisés est disponible dans le document des annexes complémentaires de ce rapport.

2.1.3.5.2. Données scientifiques issues d'études primaires ou de revues systématiques

Aucune étude sur le risque de coloration des dents ou de survenue d'autres effets chez l'enfant exposé à la doxycycline au cours de l'allaitement n'a été repérée.

2.1.3.6. Données contextuelles

2.1.3.6.1. Enfant de moins de 8 ans

L'outil d'aide à la décision clinique élaboré par le Centre hospitalier pour enfants de l'est de l'Ontario (CHEO) intitulé « Algorithme pour la prophylaxie de la maladie de Lyme chez les patients pédiatriques » [CHEO, 2018] a déjà intégré les nouvelles recommandations du *Red Book*® 2018 concernant l'usage de la doxycycline pour la PPE de la maladie de Lyme chez l'enfant, quel que soit l'âge.

Il n'existe pas de préparations commerciales de doxycycline adaptée à l'administration aux jeunes enfants. Le CHU Ste-Justine, dans son guide clinique sur la maladie de Lyme [Renaud *et al.*, 2018], préconise de couper les comprimés de doxycycline, tandis que les ordonnances collectives respectives de l'Estrie et de la Montérégie recommandent la préparation d'une magistrale de doxycycline en suspension orale de 5 mg/ml. Selon les informations recueillies auprès de pharmaciens communautaires, la recette de cette préparation magistrale serait simple (comprimés de doxycycline écrasés et mélangés dans du Ora-Blend®) et accessible via RxVigilance, logiciel largement utilisé dans les pharmacies. Son temps de préparation serait de 20 minutes ou moins. Cette préparation ne serait généralement pas réalisée à l'avance, car sa stabilité n'est pas très longue (15 jours).

2.1.3.6.2. Grossesse et allaitement

Il n'a pas été recueilli de données contextuelles concernant l'usage de la doxycycline au cours de la grossesse ou de l'allaitement.

2.1.3.7. Données expérientielles

2.1.3.7.1. Enfant de moins de 8 ans

La consultation des membres du comité consultatif a révélé des pratiques hétérogènes concernant la prophylaxie chez l'enfant de moins de 8 ans, population pour laquelle la PPE par doxycycline est actuellement contre-indiquée et pour laquelle la seule surveillance de l'apparition de symptômes compatibles avec la maladie de Lyme est recommandée. Ainsi, faute de pouvoir utiliser la doxycycline, certains membres ont signalé avoir déjà prescrit de l'amoxicilline chez ces enfants. Mais d'autres membres ont indiqué ne pas recourir à l'amoxicilline, car elle n'est pas recommandée dans leur établissement pour la PPE en raison, notamment, de la crainte de l'induction de résistances avec un schéma sur dix jours et de l'absence de données probantes sur son efficacité.

Au regard des données scientifiques présentées par l'INESSS, une majorité des membres du comité ont indiqué qu'ils se sentiraient à l'aise de proposer la PPE par doxycycline en dose unique pour les enfants de moins de 8 ans qui remplissent les critères. Cependant, selon l'avis d'un des membres du comité, les données actuellement disponibles sont insuffisantes pour formuler toute recommandation de prophylaxie chez l'enfant.

Concernant la posologie de doxycycline à utiliser chez le jeune enfant, les membres du comité consultatif ont indiqué préférer retenir celle du *Red Book*® 2018, soit 4,4 mg/kg en cas de poids inférieur à 45 kg (max 200 mg par jour). Ils ont souligné que cette dose ne devait pas être fractionnée en deux prises données à 12 heures d'intervalle, contrairement aux indications de l'INSPQ et des ordonnances collectives d'Estrie et de Montérégie, en raison du risque que la deuxième partie de la dose soit oubliée ou bien qu'elle soit donnée au mauvais moment. De plus, dans l'étude de Nadelman, la doxycycline était administrée en une dose unique, et les auteurs de l'étude avaient clairement indiqué qu'on ne pouvait pas présumer que d'autres schémas d'administration de la doxycycline (ex. 100 mg deux fois par jour) aient une efficacité similaire à celle de la doxycycline 200 mg en prise unique pour prévenir la maladie de Lyme.

La question d'inscrire un âge minimal pour prescrire la PPE chez l'enfant a été posée. Cette idée n'a pas été retenue, car les nourrissons et les enfants de moins de un an ne marchent pas, et donc la probabilité qu'ils se fassent piquer par une tique est faible. De plus, le *Red Book*® (et le CHEO) ne mentionne pas d'âge minimum pour la PPE par doxycycline.

Dans le cadre des consultations effectuées en vue d'élaborer le protocole médical national et le modèle d'ordonnance collective sur la PPE, la question d'exclure ou non les enfants moins de 8 ans de toute ordonnance collective a été débattue. En effet, le comité

consultatif avait opté pour une recommandation d'usage de la PPE au cas par cas chez l'enfant de moins de 8 ans, et en dehors du cadre d'une ordonnance collective. Cependant, certaines parties prenantes consultées ont soulevé le fait que d'exclure les enfants de moins de 8 ans créerait une iniquité dans la prise en charge et l'accès à la PPE. En effet, dans une telle situation, les moins de 8 ans qui réunissent les critères pour la PPE seraient contraints d'aller consulter un médecin ou une infirmière praticienne spécialisée (IPS). Un certain nombre d'entre eux ne pourraient pas se voir offrir la PPE, soit par incapacité de la famille à consulter dans les délais, soit parce que certains médecins ou IPS qui ne seraient pas au fait des données scientifiques ne sauraient pas quoi faire. Ainsi, considérant les données relatives aux effets dentaires de la doxycycline chez l'enfant de moins de 8 ans, et la position de l'*American Academy of Pediatrics*, une majorité des personnes consultées a estimé que l'inclusion des enfants de moins de 8 ans dans les ordonnances collectives sur la PPE était acceptable si l'initiation de cette intervention se fait dans le cadre d'une décision partagée avec la famille et que les conseils appropriés sont donnés. Cependant, le consensus sur cette question n'a atteint que 60 % des personnes consultées. Les défenseurs du « contre » l'inclusion des moins de 8 ans dans les ordonnances collectives sur la PPE avaient pour arguments : 1) l'insuffisance des données scientifiques concernant en particulier l'efficacité de la PPE dans cette population, 2) les craintes de conséquences médico-légales si un problème survenait chez l'enfant suite à la prise de la doxycycline, 3) le fait que les ordonnances collectives respectives de l'Estrie et de la Montérégie excluent actuellement les enfants de moins de 8 ans, et que selon l'expérience relative à l'application de ces ordonnances, il apparaît que les personnes ne sont pas « frustrées » de ne pas recevoir la PPE si les conseils appropriés sont par ailleurs donnés.

2.1.3.7.2. Grossesse

Les membres du comité consultatif ont indiqué ne pas avoir d'expérience concernant la prescription de la PPE chez les femmes enceintes, lesquelles consulteraient principalement les médecins de première ligne en cas de piqûres de tique. Au vu des données présentées par l'INESSS, plusieurs membres du comité ont estimé que la prescription d'une dose de doxycycline 200 mg serait vraisemblablement sécuritaire au cours des 2^e et 3^e trimestres de grossesse, mais qu'au cours du 1^{er} trimestre, elle devrait être évitée en raison des doutes soulevés par les études de Muanda et ses collaborateurs concernant les effets malformatifs potentiels et le risque d'avortements spontanés. D'autres membres ont indiqué que, de façon générale, ils ne prescriraient pas de doxycycline chez la femme enceinte. Tous s'accordent sur la nécessité d'études complémentaires sur le sujet. Dans l'attente, les membres du comité ont jugé préférable de ne pas recommander la PPE par doxycycline de façon systématique chez la femme enceinte. Toutefois, si la femme enceinte remplit les critères, qu'elle est très inquiète des conséquences possibles de la maladie de Lyme, une évaluation rigoureuse des risques et des bénéfices potentiels pourrait être effectuée par un médecin pour décider de la meilleure option avec sa patiente. En cas de doute, l'avis d'un microbiologiste-infectiologue, d'un gynécologue-obstétricien, ou d'un centre spécialisé en grossesse tel que le centre IMAGE du CHU Ste-Justine pourrait être demandé. Tout comme pour les

enfants de moins de 8 ans, les membres du comité consultatif ont indiqué que les femmes enceintes devraient être exclues du champ d'application de toute ordonnance collective sur la PPE.

2.1.3.7.3. Allaitement

La majorité des membres du comité n'ont jamais été confrontés à la situation d'évaluer l'indication de la PPE chez une femme qui allaite. Et pour ceux qui l'ont été, la pratique a été pour certains de prescrire la doxycycline 200 mg, et pour les autres de recommander la seule surveillance de l'apparition éventuelle de symptômes.

2.2. Aspects épidémiologiques

2.2.1. Résultats pour la question 4 : risque de contracter la maladie de Lyme

2.2.1.1. Données scientifiques

Question 4 : Risque de contracter la maladie de Lyme
--

Quel est le risque de contracter la maladie de Lyme après une piqûre par <i>Ixodes scapularis</i> dans un secteur géographique à haut risque de maladie de Lyme ?

2.2.1.1.1. Risque global apprécié à partir des ECRA

Le risque global de contracter la maladie de Lyme à la suite d'une piqûre par *Ixodes scapularis* dans un secteur géographique à haut risque peut être apprécié à partir des résultats observés dans le groupe placebo des 4 ECRA détaillés à la section 2.1.1. Ainsi, la maladie de Lyme³¹ s'est développée chez : 1,1 % (1/90) des participants de l'étude d'Agre et Schwartz [1993], 1,2 % (2/173) des participants de l'étude de Shapiro [1992], 3,2 % (8/247) des participants de l'étude de Nadelman [2001], et 3,4 % (1/29) des participants de l'étude de Costello [1989]. Dans l'étude de Nadelman, il est précisé que le taux de 3,2 % intègre tous les stades et niveaux d'engorgement d'*Ixodes scapularis*. Dans les 3 autres études, les informations sur le stade et le niveau d'engorgement n'étaient pas documentés. Soulignons que dans l'ensemble des 4 études, le taux d'infestation d'*Ixodes scapularis* par *Borrelia burgdorferi* était au minimum de 12 % et allait jusqu'à 50 % dans 2 études. Warshafsky [2010] qui a réalisé une analyse groupée des résultats de ces 4 études a estimé que le risque global de contracter la maladie de Lyme après une piqûre par *Ixodes scapularis* était de 2,2 % (IC 95 % : 1,2 à 3,9 %).

Une publication complémentaire identifiée par citation des références et portant sur la durée d'attachement de la tique comme prédicteur du risque de la maladie donne des résultats cohérents avec ces chiffres [Sood *et al.*, 1997]. En effet, dans une région des États-Unis où 14 % des tiques étaient infestées par *Borrelia burgdorferi*, 0,9 % (2/225) des participants de l'étude se présentant pour une piqûre de tique à pattes noires ont développé un érythème migrant, sachant par ailleurs que deux cas de séroconversions

³¹ L'érythème migrant est la seule manifestation de la maladie de Lyme observée dans ces études.

asymptomatiques confirmés par test immunoenzymatique et par immunobuvardage ont été observés dans cette étude, ce qui porterait ultimement le taux d'infection à 3,3 % (4/119³²).

Les nymphes et les adultes femelles d'*Ixodes scapularis* seraient associées au plus grand risque d'infection [Sood *et al.*, 1997], tandis que la larve ne serait pas considérée comme un vecteur pertinent de la maladie de Lyme [Wormser *et al.*, 2006]. Soulignons que dans l'étude de Nadelman [2001], tous les cas d'érythème migrant observés résultaient de tiques *Ixodes scapularis* au stade de nymphe. Une explication possible est que les tiques adultes, de par leur plus grande taille, sont repérées et retirées plus rapidement que les nymphes.

2.2.1.1.2. Risque en fonction de la durée d'attachement

Études chez l'humain

Dans deux études américaines chez l'humain, une durée d'attachement d'au moins 72 heures a été associée à un plus grand risque d'infection par rapport à un attachement inférieur à 72 heures [Nadelman *et al.*, 2001; Sood *et al.*, 1997] :

- Dans l'étude de Nadelman, le risque de développer un érythème migrant après une piqûre par une nymphe d'*Ixodes scapularis* attachée plus de 72 heures s'est élevé à 25 % (3/12), vs 0 % (0/48) en cas d'attachement inférieur à 72 heures.
- Dans celle de Sood, le risque d'infection par *Borrelia burgdorferi*, définie par l'apparition d'un érythème migrant et/ou une séroconversion a atteint 20 % (3/15) après une piqûre par une femelle ou une nymphe d'*Ixodes scapularis* attachée 72 heures ou plus, vs 1,1 % (1/94) en cas d'attachement inférieur à 72 heures.

Études chez l'animal

Une revue récente a fait le point sur les données expérimentales existantes concernant le risque de transmission de *Borrelia burgdorferi* selon la durée d'attachement d'*Ixodes scapularis* [Eisen et Eisen, 2018]. Il en ressort les principaux points suivants :

- Les études expérimentales les plus pertinentes sont celles utilisant une seule tique infestée car il s'agit du scénario le plus probable chez l'humain;
- Dans 4 études incluant un total de 87 rongeurs exposés 24 heures à une seule nymphe d'*Ixodes scapularis* infestée par *Borrelia burgdorferi*, aucune transmission dans les 24 premières heures n'a été constatée (0/87) [Hojgaard *et al.*, 2008; Piesman et Dolan, 2002; Des Vignes *et al.*, 2001; Piesman *et al.*, 1987]. En revanche, il a été observé un taux de transmission proche de 10 % à 48 heures (13/115), de 53 % à 63-67 heures (32/60), 73 % à 72 heures (62/85), et de 94 % (17/18) après un repas sanguin complet. Il n'y a pas de données issues d'études expérimentales utilisant une seule tique infestée sur le risque de transmission entre

³² Seulement 119 des 225 participants avaient une sérologie aux 2 temps d'évaluation.

24 et 48 heures. Ainsi, il n'est pas possible de savoir si la transmission débute juste après 24 heures ou juste avant 48 heures d'attachement.

- Bien qu'il n'y ait pas de preuve de transmission dans les premières 24 heures dans les études expérimentales utilisant une seule tique infestée, on ne peut pas exclure qu'il puisse y avoir une transmission dans ce délai dans des circonstances particulières. Les auteurs de la revue susmentionnée [Eisen et Eisen, 2018] citent l'exemple d'une tique qui aurait pris un repas sanguin partiel sur un animal et piquerait ensuite un humain pour compléter son repas.

2.2.1.2. Données contextuelles

Au Québec, douze espèces de tiques ont été répertoriées³³, mais la seule tique qui puisse transmettre à l'humain la bactérie responsable de la maladie de Lyme est *Ixodes scapularis*. Selon les données issues du programme de surveillance passive des tiques mené par le LSPQ, il apparaît que près de 50 % des tiques soumises par les hôpitaux ou les vétérinaires ne sont pas des *Ixodes scapularis*. Parmi les tiques collectées chez l'humain qui ne sont pas des *Ixodes scapularis*, les plus fréquemment soumises sont *Ixodes Cookei* et *Dermacentor variabilis* [Gasmi et al., 2018].

Il est à souligner que le groupe d'experts mandatés par l'INSPQ pour émettre un avis scientifique relatif à la PPE a suggéré que « la zone d'application de la PPE au Québec soit le territoire de CLSC où au moins une municipalité a une proportion de tiques infectées par *Borrelia burgdorferi* égale ou supérieure à 20 % » [Adam-Poupart et al., 2017]. Étant donné que la surveillance acarologique active et passive d'origine humaine qui permet de renseigner l'atteinte de ce taux comporte certaines limites, selon l'information relatée dans l'avis précité, les experts de l'INSPQ ont proposé que la PPE puisse également être proposée aux « personnes piquées par une tique dans les territoires de CLSC où une moyenne de trois cas de maladie de Lyme, ou de 10 cas de maladie de Lyme par 100 000 habitants, y ont été acquis sur une période de trois ans ». Ainsi au Québec, les secteurs géographiques visés par l'application de la PPE ne sont pas superposables aux zones catégorisées comme étant à « risque significatif » ou « endémiques » par l'INSPQ, car les critères utilisés pour définir ces zones diffèrent. Pour les zones endémiques, il n'est tenu compte par exemple du taux d'infestation d'*Ixodes scapularis*³⁴ par *Borrelia burgdorferi*. Selon les informations rapportées par les parties prenantes consultées, la coexistence de la liste des municipalités visées par l'application de la PPE avec la carte des zones à risque d'acquisition de la maladie de

³³ Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Guide d'identification des tiques du Québec [site Web]. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/guide-d-identification-des-tiques-du-quebec>.

³⁴ Les zones à « risque significatif » d'acquisition de la maladie de Lyme ont été définies comme suit par l'INSPQ : au moins 3 cas de maladie de Lyme acquis 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 3 stades de la tique *Ixodes scapularis* collectés en un an lors d'activités de surveillance active, dont au moins une nymphe positive à *Borrelia burgdorferi*. (Source : Carte de risque d'acquisition de la maladie de Lyme selon les municipalités du Québec, 2018, <https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/documents/zoonoses/carte-maladie-lyme-juillet2018.pdf>).

Lyme porterait à confusion pour les professionnels sur le terrain, car ces deux documents semblent présenter une information similaire, or ce n'est pas le cas.

2.2.1.3. Données expérientielles

Selon les informations communiquées par un membre du comité consultatif, le taux d'infestation des tiques à Granby atteindrait 25 % à 40 % selon les années, et plus de 90 % des tiques identifiées seraient des *Ixodes scapularis*.

En résumé :

- Selon les études chez l'humain, 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) serait compris environ entre 1 % et 3 % dans les secteurs géographiques à haut risque (12 à 50 % de tiques infestées).
- Le risque de transmission de *Borrelia burgdorferi* lors d'une piqûre par une tique à pattes noires infestée augmenterait avec la durée d'attachement de la tique.
- Il n'a pas été repéré d'études chez l'humain concernant le risque de transmission de *Borrelia burgdorferi* dans les 24 premières heures d'attachement. Les études chez l'animal les plus transposables à l'humain (piqûre par une seule tique infestée) n'ont pas mis en évidence de transmission dans ce délai. On ne peut toutefois pas exclure qu'une transmission puisse se produire dans des circonstances particulières.
- Selon les études chez l'humain, le risque de transmission pourrait atteindre 25 % à partir de 72 heures d'attachement à la suite d'une piqûre par une tique à pattes noires infestées survenue dans un secteur géographique à haut risque (14 à 50 % des tiques infestées). Lorsque la tique est infestée, les données chez les animaux indiquent des taux de transmission à 72 heures d'attachement de l'ordre de 75 %.

2.3. Aspects cliniques

2.3.1. Résultats pour la question 5 : recommandations sur l'usage de la PPE

Question 5 : Recommandations sur l'usage de la PPE
Quelles sont les positions des sociétés savantes et des agences d'évaluation des technologies de santé sur l'usage de la PPE en prévention de la maladie de Lyme et les critères d'applicabilité le cas échéant ?

2.3.1.1. Description des publications

La recherche de l'information scientifique a permis de sélectionner 7 guides de pratique clinique (GPC) ou lignes directrices relatifs à la maladie de Lyme, parmi lesquels 4 abordent le sujet de la prophylaxie post-exposition, soit :

- 2 GPC nord-américains :
 - celui de l'*Infectious Diseases Society of America* (IDSA) [Wormser *et al.*, 2006]³⁵,
 - et celui de l'*International Lyme and Associated Diseases* (ILADS) [Cameron *et al.*, 2014],
- et 2 GPC européens :
 - celui de la Société allemande de dermatologie (SAD) [Hofmann *et al.*, 2017]
 - et celui de la Haute Autorité de Santé [HAS, 2018] française.

Le GPC de l'IDSA qui date de 2006 a été jugé par l'INESSS comme étant de faible qualité méthodologique selon la grille AGREE II, alors que les trois autres GPC ont été jugés de qualité modérée.

Notons que les recommandations de l'AAP relatives à la PPE de la maladie de Lyme et figurant dans l'édition 2018 du *Red Book*® [Kimberlin *et al.*, 2018] ont été considérées puisqu'il s'agit d'un ouvrage de référence pour la prise en charge des maladies infectieuses en pédiatrie.

2.3.1.2. Synthèse des recommandations publiées

En bref, les 2 GPC nord-américains (IDSA, ILADS) recommandent l'administration d'une prophylaxie après une piqûre de tique, mais selon des conditions et des modalités différentes, alors que les 2 GPC européens (HAS, SAD) ne la recommandent pas, quel que soit l'âge ou la condition de la personne piquée (voir le tableau 6 ci-dessous ainsi que l'extraction complète des recommandations dans le document d'annexes complémentaires).

³⁵ Le GPC de l'IDSA a été sélectionné bien qu'il ait été publié avant 2012 (critère d'exclusion), car il demeure un document de référence pour la pratique des cliniciens. La publication d'une mise à jour de ce guide est annoncée sur le site internet de l'IDSA sans précision sur la date.

Tableau 7. Résumé des recommandations des guides de pratique clinique sur la prophylaxie post-exposition en prévention de la maladie de Lyme, et niveau de preuve associé

Auteur, année (pays)	Population visée	Recommandation	Niveau de preuve selon les auteurs
Amérique du Nord			
IDSA 2006 (États-Unis)	Non spécifié	Non recommandée : prophylaxie systématique après piqûre de tique.	E-III (recommandation « fortement contre », opinion et expérience clinique d'experts ou études descriptives)
	Adultes et enfants ≥ 8 ans	Peut être proposée : doxycycline en prise unique (adulte : 200 mg; enfant : 4 mg/kg jusqu'à 200 mg) si : • Tique identifiée de façon fiable comme étant <i>I. scapularis</i> au stade adulte ou de nymphe, et attachement ≥ 36 heures; • ET prophylaxie peut être amorcée dans les 72 heures suivant le retrait de la tique; • ET taux local infestation des tiques ≥ 20 %; • ET doxycycline n'est pas contre-indiquée.	B-I (recommandation « modérément pour », au moins un ECRA)
	Enfants < 8 ans, femmes enceintes ou allaitantes	Contre-indication relative de la doxycycline. L'amoxicilline ne devrait pas remplacer la doxycycline.	D-III (recommandation « modérément contre », opinion et expérience clinique d'experts ou études descriptives)
ILADS 2014 (États-Unis)	Non spécifié	Non recommandée : doxycycline 200 mg en prise unique.	Très faible
	Non spécifié	Devrait être proposée rapidement : doxycycline 100-200 mg BID pendant 20 jours, si piqûre par une tique <i>Ixodes</i> et preuve d'engorgement (quel que soit le degré et le taux local d'infestation des tiques). D'autres options thérapeutiques peuvent être appropriées sur une base individuelle.	Très faible
AAP, Red Book® 2018 (États-Unis)	Enfant de tout âge	Peut être utilisé en zone à haut risque (taux d'infestation des tiques de 30 à 50 %) après une piqûre par <i>Ixodes scapularis</i> : doxycycline en prise unique pour les enfants de tout âge (200 mg ou 4,4 mg/kg si poids < 45 kg). Les bénéfices de la prophylaxie dépassent les risques lorsque : • La tique est engorgée (c.-à-d. attachement ≥ 36 heures) • ET que la prophylaxie peut être amorcée dans les 72 heures suivant le retrait de la tique. Non recommandée : prophylaxie par amoxicilline.	Non disponible
	Femme enceinte	La doxycycline n'a pas été suffisamment étudiée pendant la grossesse pour faire des recommandations relatives à son usage.	Non disponible
Europe			
HAS 2018 (France)	Non spécifié	Recommandée : abstinence thérapeutique avec surveillance rapprochée.	Non disponible
SAD 2017 (Allemagne)	Non spécifié	Non recommandée : prophylaxie locale ou systémique après piqûre de tique.	Non disponible

Légende : AAP : American Academy of Pediatrics; HAS : Haute Autorité de Santé; IDSA : Infectious Diseases Society of America; ILADS : International Lyme and Associated Diseases Society; ML : maladie de Lyme; SAD : Société allemande de dermatologie

L'IDSA recommande de ne pas administrer une prophylaxie systématique après une piqûre de tique (recommandation « fortement contre », basée sur avis d'experts). Cependant, elle indique qu'une prise unique de doxycycline peut être proposée après une piqûre de tique chez les adultes (dose de 200 mg) et chez les enfants de 8 ans et plus (dose de 4 mg/kg jusqu'à 200 mg) lorsque 4 critères sont réunis : 1) la tique peut être identifiée de façon fiable comme étant du genre *Ixodes scapularis* au stade adulte ou de nymphe, et sa durée d'attachement est ≥ 36 heures; 2) la prophylaxie peut être commencée dans les 72 heures suivant le retrait de la tique; 3) le taux local d'infestation des tiques est ≥ 20 %; 4) la doxycycline n'est pas contre-indiquée. L'IDSA associe cette recommandation « modérément pour » au niveau de preuve le plus élevé selon le système de gradation de la preuve qu'elle a défini. Pour justifier la durée minimale d'attachement 36 heures, l'IDSA se réfère à des résultats d'études expérimentales selon lesquelles la transmission de *Borrelia burgdorferi* à des animaux de laboratoire serait rare lorsque les tiques nymphes ou adultes d'*Ixodes scapularis* sont attachées depuis moins de 36 heures. Cette « période de grâce » correspondrait au temps nécessaire aux spirochètes pour migrer du tube digestif aux glandes salivaires des tiques infestées une fois que celles-ci ont commencé à se nourrir. Le délai de 72 heures entre le retrait de la tique et la prise de la doxycycline est proposé par l'IDSA, car il n'existe pas de données sur l'efficacité d'une prophylaxie administrée au-delà de 72 heures suivant le retrait de la tique.

Chez l'enfant de moins de 8 ans et chez la femme enceinte ou allaitante, l'IDSA précise que la doxycycline présente une contre-indication relative³⁶. L'IDSA recommande de ne pas remplacer la doxycycline par l'amoxicilline chez ces personnes, car selon elle, il n'y a pas de données sur l'efficacité d'un schéma court d'amoxicilline en prophylaxie, l'efficacité du traitement par antibiotique est excellente chez les personnes qui développent la maladie de Lyme, et le risque de développer une complication grave de la maladie de Lyme après une piqûre connue de tique est très faible (recommandation « modérément contre », basée sur avis d'experts).

Afin que la prophylaxie par doxycycline en prise unique soit prescrite de façon sélective le cas échéant, l'IDSA recommande que les professionnels de la santé apprennent à identifier la tique *Ixodes scapularis* aux différents stades de son développement, et à repérer lorsque la tique est au moins partiellement engorgée. L'IDSA recommande, dans tous les cas, chez les personnes ayant retiré une tique, la réalisation d'un suivi étroit jusqu'à 30 jours afin de repérer l'éventuelle apparition de signes et manifestations de maladies liées aux tiques, en particulier celle d'un EM au site de piqûre.

Le recours à la doxycycline en dose unique pour prévenir la maladie de Lyme à la suite d'une piqûre de tique est controversé puisque, à l'inverse de l'IDSA, l'ILADS recommande expressément de ne **pas** recourir à cette PPE. Ces deux sociétés savantes nord-américaines s'appuient pourtant sur la même étude, celle de Nadelman [2001].

³⁶ Les contre-indications relatives d'un traitement se distinguent des contre-indications absolues. Un traitement ne devrait pas être utilisé chez les personnes présentant une contre-indication absolue à ce traitement. En cas de contre-indication relative, le traitement peut être utilisé avec prudence si les bénéfices dépassent les risques potentiels pour la personne.

Il est à noter que l'analyse de cette étude par l'ILADS est plus approfondie que celle réalisée par l'IDSA. L'ILADS a en effet discuté de façon détaillée du risque de biais, de la précision des résultats, de la cohérence et de la généralisabilité des résultats dans son appréciation de la qualité globale de la preuve. Ainsi, l'ILADS a considéré que la preuve apportée par l'étude de Nadelman était « très faible ». De son côté, l'IDSA a attribué à cette étude le niveau de preuve le plus élevé de son système de cotation à trois niveaux. Cependant, ce qui semble avoir pesé dans la balance de l'ILADS est surtout le risque qu'une dose unique de doxycycline entraîne une maladie séronégative en cas d'échec de cette prophylaxie. La véritable controverse entre l'IDSA et l'ILADS porte sur ce sujet, car selon les auteurs du GPC de l'IDSA, la maladie de Lyme séronégative tardive n'est pas une entité médicalement prouvée [Wormser *et al.*, 2007]. Du point de vue de l'ILADS, le préjudice associé à la survenue éventuelle d'une maladie séronégative dépasserait le bénéfice, qu'elle juge incertain, de la prophylaxie par doxycycline 200 mg en prise unique. À la place, elle recommande de proposer rapidement après une piqûre par une tique du genre *Ixodes* une prophylaxie par doxycycline 100 à 200 mg, deux fois par jour pendant 20 jours, s'il y a preuve d'engorgement (quel qu'en soit le degré et le taux local d'infestation des tiques). L'IDSA s'appuie sur 2 essais sur modèle murin ayant étudié l'effet d'une forme injectable de doxycycline à action prolongée, bien que cette forme ne soit pas disponible chez l'humain. Elle considère toutefois que le niveau de preuve associée à cette recommandation est très faible, et encourage le financement d'essais appropriés par le *National Institutes of Health*. L'ILADS note que certains GPC recommandent de fonder la décision relative à l'administration de la prophylaxie sur une estimation de la durée d'attachement de la tique, basée sur l'indice scutal³⁷. Toutefois, l'ILADS considère que cette estimation nécessite une expertise particulière et qu'il est illusoire de penser que tous les cliniciens détiennent cette expertise ou peuvent l'acquérir. Enfin, cette société savante recommande que l'usage d'antibiotiques en prophylaxie à la suite d'une piqûre de tique fasse l'objet d'un processus de prise de décision partagée entre le clinicien et son patient. L'ILADS ne formule aucune recommandation spécifique chez l'enfant ni chez la femme enceinte ou allaitante.

Comme déjà mentionné à la section 2.1.3, le *Red Book*® indique quant à lui que la doxycycline en dose unique peut être proposée pour la PPE de la maladie de Lyme chez les enfants, quel que soit leur âge lorsque plusieurs critères sont réunis.

La HAS recommande une « abstinence thérapeutique avec surveillance rapprochée, à la condition expresse de l'absence d'érythème migrant ou d'autres symptômes liés à des maladies vectorielles à tiques ». Elle justifie cette recommandation par le fait qu'il existe une seule étude de bonne qualité « positive » réalisée aux États-Unis [Nadelman *et al.*, 2001] dont les résultats sont difficilement transposables en Europe (écologie différente, étude réalisée dans une zone de forte endémie). La HAS ne formule pas de recommandation spécifique chez la femme enceinte, l'enfant de moins de 8 ans et chez le patient immunosupprimé, mais elle note qu'un avis spécialisé peut être demandé pour ces populations.

³⁷ Rapport entre la longueur du corps de la tique et la largeur de son scutum.

Enfin, la SAD ne recommande pas la PPE de la maladie de Lyme, et précise que cette mesure s'applique aux antibiotiques administrés par voie systémique ou topique. La SAD relève que l'étude de Nadelman [2001] avait un suivi limité à 6 semaines, et que de ce fait, aucune conclusion ne peut être tirée sur l'efficacité de la doxycycline 200 mg en prise unique pour prévenir une infection tardive. Elle ajoute qu'au regard du faible risque d'infection, il faudrait administrer inutilement la doxycycline à de nombreuses personnes pour prévenir un cas potentiel d'infection. Elle évoque par ailleurs un risque d'impact sur la flore intestinale et de développement de résistance bactérienne.

2.3.2. Données contextuelles

Comme mentionné en introduction, les critères définissant l'accès à la PPE au Québec ont été déterminés par l'INSPQ en s'inspirant des recommandations de l'IDSA. Toutefois, des différences sont à relever. En effet, au Québec :

- il n'est pas requis d'identifier la tique pour s'assurer qu'il s'agit bien d'*Ixodes scapularis* au stade adulte ou de nymphe avant de prescrire la PPE. Les raisons de ce choix sont, notamment, que la tique est souvent indisponible lors de la consultation avec le professionnel de la santé, et que cette identification n'est pas aisée étant donné que les professionnels de santé de première ligne n'ont ni l'expertise, ni le matériel nécessaire pour l'identification [Adam-Poupart *et al.*, 2017].
- la durée minimale d'attachement de la tique a été fixée à 24 heures vs 36 heures dans le GPC de l'IDSA, afin que les personnes piquées et les cliniciens trouvent plus facilement des repères permettant de retracer le nombre d'heures pendant lesquelles la tique est restée accrochée [Adam-Poupart *et al.*, 2017].
- l'algorithme décisionnel mis à disposition des cliniciens indique un délai maximal de 72 heures entre le retrait de la tique et la consultation, alors que l'IDSA précise que ce délai s'applique entre le retrait de la tique et la prise de la PPE, en référence à l'étude sur laquelle repose ce critère. Notons toutefois que dans la conclusion de l'avis de l'INSPQ sur la PPE, la formulation à ce sujet est conforme à celle de l'IDSA.
- la posologie de doxycycline recommandée pour la PPE est de 200 mg pour les personnes de plus de 12 ans, et elle est de 4 mg/kg/jour divisé en 2 doses pendant 1 jour pour les enfants de 8 à 12 ans (maximum de 100 mg/dose). Or, l'IDSA ne mentionne pas la possibilité de fractionner la dose de doxycycline en deux prises séparées chez les enfants.

Concernant l'identification des tiques, notons qu'un *Guide d'identification des tiques au Québec* a été réalisé par l'INSPQ afin d'outiller les professionnels de la santé pour identifier les spécimens qui leur sont rapportés par leurs patients. Ce guide précise comment observer le spécimen aide à déterminer s'il s'agit d'une tique, offre une description détaillée de la tique *Ixodes scapularis*, et permet de faire la distinction avec les autres genres ou espèce de tiques les plus fréquemment rencontrées au Québec. Cependant, ce guide semble méconnu et peu utilisé par les professionnels de première ligne. En effet, selon les résultats d'un sondage réalisé par un des membres du comité

consultatif auprès de 31 médecins d'urgence aux fins du présent projet, 55 % des répondants (12/22) ne connaissaient pas ce guide. Après l'avoir connu, 82 % (18/22) ont indiqué qu'ils ne l'utiliseraient pas, principalement par crainte de se tromper dans l'identification et de passer à côté d'une tique à pattes noires potentiellement porteuse de *Borrelia burgdorferi*.

2.3.3. Données expérientielles

Selon l'expérience des membres du comité consultatif concernant l'application des critères définis au Québec pour recevoir la PPE, il apparaît que :

- les professionnels de 1^{re} ligne connaissent en général ces critères et les appliquent;
- la durée d'attachement de la tique est le critère de plus difficile à apprécier en pratique;
- les cliniciens ont tendance à prescrire la PPE plutôt que de s'abstenir lorsqu'il existe une incertitude par rapport au respect d'un critère donné;
- l'option de la seule surveillance des symptômes n'est pas proposée aux personnes qui remplissent les critères pour offrir la PPE. En effet, la prescription de la PPE se fait dans un contexte émotionnel fort, car les personnes concernées redoutent les conséquences de la maladie de Lyme, et elles sont généralement contentes de se voir offrir la PPE, car elles ont l'impression « de faire quelque chose »;
- l'identification des tiques n'est pas réalisée par les professionnels de la santé.

Sur ce dernier point, la plupart des cliniciens consultés dans le cadre de ce projet ont indiqué qu'ils n'étaient pas à l'aise avec l'identification des tiques, car ils ne sont pas formés à cette tâche. Plusieurs d'entre eux ont souligné l'intérêt qu'il y aurait à disposer d'une application validée pour téléphones intelligents ou tablettes qui permettrait l'identification de l'espèce de la tique dans un délai compatible avec la prescription de la PPE. Il existe déjà des applications à ce sujet, mais il est difficile d'apprécier si elles réunissent les conditions précitées. Certaines d'entre elles permettent juste de savoir si le spécimen est une tique, mais elles n'identifient pas l'espèce (ex. application « Detectik » développée au Québec). Le site etick.ca est une plateforme validée et gratuite qui permet l'identification de l'espèce à partir de l'envoi d'une photo. Toutefois, le délai de réponse est de 24 heures, ce qui peut être trop long dans le contexte de la PPE.

En résumé :

- La PPE de la maladie de Lyme est recommandée en Amérique du Nord, mais pas en Europe, notamment car la tique vectrice et la bactérie responsable de cette maladie ne sont pas les mêmes, et, car la seule étude clinique positive concernant la PPE a été réalisée dans un contexte nord-américain et elle présente des limites.
- Les 2 principales sociétés savantes nord-américaines qui ont élaboré des recommandations relatives à la PPE divergent quant aux modalités de celle-ci : l'IDSA propose une PPE à base de doxycycline 200 mg en dose unique par voie orale (PO) fondée sur les résultats de l'étude clinique précitée, tandis que l'ILADS recommande une PPE à base de doxycycline 100-200 mg BID PO pendant 20 jours, fondée sur des essais chez l'animal ayant étudié l'effet d'une forme injectable de doxycycline à action prolongée.
- Au Québec, une PPE à base de doxycycline PO en dose unique peut être proposée selon des critères adaptés de ceux de l'IDSA.
- En 2018, l'*American Academy of Pediatrics* a ouvert la possibilité d'utiliser la doxycycline chez les enfants de tout âge, y compris chez les moins de 8 ans, pour différentes pathologies infectieuses, et notamment pour la PPE de la maladie de Lyme dans les zones à haut risque lorsque plusieurs critères sont réunis.
- Dans les situations où la doxycycline est contre-indiquée, l'IDSA et l'*American Academy of Pediatrics* recommandent de ne pas remplacer cet antibiotique par l'amoxicilline, laquelle a été insuffisamment étudiée pour la PPE de la maladie de Lyme.

2.3.4. Résultats pour la question 6 : usage optimal de la PPE

Question 6 : Usage optimal de la PPE

Pour favoriser un usage optimal de la PPE, quelle devrait être la démarche clinique à suivre par les professionnels de la santé de première ligne consultés pour une piqure de tique ?

Plus précisément:

- a. Quelles sont les actions à effectuer concernant la tique ?
- b. Quels sont les éléments à rechercher et à documenter concernant les circonstances entourant la piqure ?
- c. Quelles sont les modalités d'usage de la doxycycline en dose unique pour la PPE de la maladie de Lyme (posologie, contre-indications absolues ou relatives, précautions) ?
- d. Quels sont les éléments à rechercher en lien avec l'histoire médicamenteuse ?
- e. Comment apprécier le caractère « asymptomatique » de la personne ?

Question 6 : Usage optimal de la PPE

- f. Quels sont les éléments à discuter avec le patient dans sa prise de décision de prendre ou non la PPE ?
- g. Quelles sont les consignes et les informations à transmettre à la personne exposée aux tiques ou à sa famille ?

Les informations recueillies pour répondre aux sous-questions de la question 6 proviennent principalement des GPC, des documents de bonne pratique édités au Québec (MSSS, directions de santé publique, INSPQ), des savoirs expérientiels des parties prenantes consultées, et des monographies des médicaments à base de doxycycline. Les ordonnances collectives de l'Estrie et de la Montérégie sur la PPE ont également été consultées. Les sections n'ont pas été divisées en fonction du type de données, mais la synthèse précise la source le cas échéant.

2.3.4.1. Actions à effectuer concernant la tique

2.3.4.1.1. Retrait de la tique

La première des actions à effectuer lorsqu'une personne se présente avec une tique présumée accrochée à la peau est de la retirer le plus rapidement possible, car il existe une relation entre la durée d'attachement et le risque de transmission de *Borrelia burgdorferi* par la tique [HAS, 2018]. Selon la brochure du MSSS [2018], une « pince à épiler » devrait être utilisée pour le retrait. Les ordonnances collectives de l'Estrie ou de la Montérégie mentionnent quant à elles l'usage d'une « pince fine (ex. pince à écharde ou autre pince conçue pour extirper les tiques) ». Plusieurs sociétés savantes recommandent de recourir à un « tire-tique » [HAS, 2018]. Il existe une variété de tire-tique sur le marché québécois. Selon l'expérience des membres du sous-comité sur le protocole médical national PPE, les pinces fines seraient moins adaptées que les tire-tiques pour extirper efficacement les tiques, sauf dans le cas où la tique n'est pas engorgée. Pour le protocole médical national sur la PPE, il a été jugé opportun de mentionner à la fois la possibilité d'utiliser une pince fine ou un tire-tique.

2.3.4.1.2. Identification de la tique

Selon les critères actuels définis au Québec pour offrir la PPE, les professionnels de la santé n'ont pas besoin de s'assurer que le spécimen prélevé est une tique de l'espèce *Ixodes scapularis*. Au cours des échanges avec les parties prenantes, il est toutefois apparu nécessaire d'introduire une étape dans la démarche visant à évaluer l'indication de la PPE, soit celle de savoir si le spécimen est bien une tique, sans pour autant aller jusqu'à l'identification de l'espèce de la tique. En effet, selon les informations communiquées par le LSPQ, parmi les spécimens « non coupables » transmis pour analyse, les croutes de sang séché occuperaient la première place.

2.3.4.1.3. Analyse des agents microbiens dans les tiques

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. Comme l'indiquent les CDC [2019], l'usage des tests de détection des agents microbiens dans les tiques ne sont pas recommandés, notamment, car ce ne sont pas des tests diagnostiques, ils ne sont donc pas soumis au respect des mêmes standards de qualité élevée que ces derniers, et un résultat positif pour la présence de *Borrelia burgdorferi* n'implique pas nécessairement que la personne ait été infectée. Les professionnels de la santé peuvent toutefois acheminer la tique selon les procédures 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 *Borrelia burgdorferi* 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 les expositions inutiles 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 de faux positifs, selon les informations transmises à ce sujet par le LSPQ. De plus, un résultat positif, ne signifie pas qu'il y a eu transmission de *B. burgdorferi*.

Les membres du sous-comité consultatif sur le protocole médical national relatif à la PPE ont jugé pertinent que ces différentes informations figurent dans le protocole.

2.3.4.2. Éléments à document concernant les circonstances entourant la piqûre

Le formulaire d'initiation de la PPE présent en annexe des ordonnances collectives de l'Estrie et de la Montérégie indique de documenter la date et l'heure de la découverte de la tique, la date et l'heure d'extraction de la tique, le site corporel piqué, et le lieu de la piqûre (municipalité et région/pays). Il indique également de décrire les circonstances telles que les activités extérieures précédant la piqûre de tique. Pour le protocole médical national sur la PPE, il a été jugé pertinent de reprendre ces différents éléments.

2.3.4.3. Modalités d'usage de la doxycycline en dose unique pour la PPE

2.3.4.3.1. Posologie

Dans l'étude de Nadelman [2001], la doxycycline a été administrée à la dose de 200 mg en une dose unique chez les adultes et les enfants de 12 ans et plus. Selon les auteurs de l'étude, on ne peut pas présumer que d'autres schémas d'administration de la doxycycline (ex. 100 mg deux fois par jour) ont une efficacité similaire à celle de la doxycycline 200 mg en prise unique pour prévenir la maladie de Lyme. Pour la PPE en prévention de la maladie de Lyme, l'IDSA recommande une dose unique de 200 mg chez les adultes et les enfants de 8 ans et plus (4 mg/kg, maximum de 200 mg). L'*American Academy of Pediatrics*, dans le *Red Book 2018*®, recommande également une dose unique de 200 mg, mais chez l'enfant de moins de 45 kg, elle indique une posologie de 4,4 mg/kg et non de 4,0 mg/kg.

Au Québec, les recommandations actuelles de l'INSPQ sont d'administrer la PPE en une dose unique de 200 mg pour les personnes de plus de 12 ans [Adam-Poupard *et al.*, 2017]. Pour les enfants de 8 à 12 ans, l'INSPQ recommande un total de 4 mg/kg/J divisé en 2 doses pendant 1 jour (maximum de 100 mg/dose). Les ordonnances collectives de l'Estrie et de la Montérégie reprennent ces posologies.

Les membres du comité consultatif ont estimé que la doxycycline devait être donnée en dose unique, à l'instar de l'étude de Nadelman. Chez l'enfant, ils ont souhaité retenir la posologie recommandée par l'*American Academy of Pediatrics*, soit une dose unique de 4,4 mg/kg. Ils ont souligné que si la dose de doxycycline était divisée en 2 prises données à 12 heures d'intervalle, il existait un risque que la deuxième partie de la dose soit oubliée ou bien que celle-ci soit donnée au mauvais moment.

2.3.4.3.2. Contre-indications absolues et relatives

Les monographies des médicaments à base de doxycycline mentionnent plusieurs contre-indications : l'antécédent de réaction allergique aux tétracyclines, les patients atteints de myasthénie grave, et la prise d'isotrétinoïne. Dans la rubrique des mises en garde de ces monographies, plusieurs contre-indications relatives sont par ailleurs présentes : l'enfant de moins de 8 ans, la grossesse, l'allaitement, les patients ayant des anomalies de l'œsophage.

Dans les ordonnances collectives de l'Estrie et de la Montérégie, la prise d'isotrétinoïne n'était pas mentionnée, mais des contre-indications supplémentaires étaient présentes : l'antécédent d'insuffisance hépatique, l'antécédent d'œsophagite active ou d'ulcérations œsophagiennes, l'antécédent d'hypersensibilité au soleil.

L'avis des membres du comité consultatif et de ceux du sous-comité sur le protocole médical national vis-à-vis de ces contre-indications dans le contexte d'une dose unique de doxycycline 200 mg est la suivante :

- l'antécédent de réaction allergique aux tétracyclines est bien une contre-indication absolue;
- la myasthénie grave ne serait qu'une contre-indication relative selon l'avis de d'expert neurologue consulté, et une dose unique de doxycycline 200 mg serait compatible chez la plupart des patients myasthéniques; selon l'avis de ce même expert, seuls les cas de myasthénie décompensée ou mal contrôlée pourraient faire l'objet d'une appréciation clinique individuelle, mais il s'agit de cas d'exception; soulignons que le guide du CHU de Québec – Université Laval sur les médicaments contre-indiqués dans la myasthénie mentionnent également que les tétracyclines ne constituent pas une contre-indication formelle mais une précaution [Dionne et Breton, 2015].
- la prise d'isotrétinoïne n'est pas une contre-indication selon l'avis d'un expert dermatologue consulté, car l'expérience dans l'acné depuis plus de 20 ans serait rassurante dans les cas où il y a eu chevauchement par erreur des 2 médicaments;
- les anomalies de l'œsophage constituent une contre-indication relative;

- il est peu probable qu'une dose unique de doxycycline ait un impact significatif au niveau hépatique. Selon les informations du site Livertox³⁸, la doxycycline a été associée à de rares cas d'atteintes hépatiques lors de traitements sur plusieurs jours ou semaines. Toutefois, par prudence, les membres des comités ont souhaité que la maladie hépatique active figure dans les contre-indications relatives, en particulier lorsque celle-ci présente des critères de sévérité;
- il est peu probable qu'une dose unique de doxycycline ait un impact significatif sur la survenue d'une nouvelle réaction de photosensibilité. Par prudence, la personne devrait être interrogée sur ses antécédents, et le cas échéant, il serait judicieux d'insister sur la nécessité d'éviter l'exposition au soleil ou aux rayons ultraviolets, ou bien d'utiliser un filtre solaire ou un écran solaire total avant de s'exposer au soleil. Mais il ne s'agit pas d'une contre-indication;
- l'œsophagite active ou les ulcérations œsophagiennes ne constituent pas une contre-indication, mais si ces conditions de santé sont présentes, il serait judicieux d'insister sur la nécessité de prendre la doxycycline avec un verre d'eau et de la nourriture, et de ne pas se coucher après la prise.

La grossesse, l'allaitement et l'âge inférieur à 8 ans sont discutés à la section 2.1.3 du présent rapport. En résumé la grossesse est une contre-indication relative, tandis que l'allaitement et l'âge inférieur à 8 ans ne le sont pas dans le contexte de l'administration d'une dose unique de doxycycline.

De façon générale, les membres du sous-comité sur le protocole médical national ont souhaité que la liste des éléments à rechercher en lien avec l'histoire du patient soit exhaustive. En effet, ils ont estimé que la prise en compte des complications potentielles liées à la prise de doxycycline en dose unique revêtait une importance particulière dans le contexte de la PPE à la suite à une piqûre de tique, compte tenu du faible risque de base de développer la maladie de Lyme, des incertitudes sur l'efficacité de la doxycycline en dose unique pour prévenir cette maladie, et de la nature préventive de l'intervention. Il a été souligné, de surcroît, que dans le cadre de l'application d'une ordonnance collective, le médecin signataire engageait sa responsabilité, et qu'il était donc souhaitable de disposer d'une liste de vérification plutôt extensive que l'inverse.

2.3.4.3.3. Précautions

Les monographies indiquent que des cas de maladies associées à *Clostridium difficile* ont été signalés avec l'emploi avec plusieurs antibactériens, y compris la doxycycline. Toutefois, selon les données scientifiques disponibles, les tétracyclines sont associées à un risque plus faible d'infection à *Clostridium difficile* en comparaison aux autres antibiotiques, et certaines publications suggèrent même un effet protecteur pour la doxycycline. Bien que les membres du sous-comité n'aient jamais vu de cas d'infection à *Clostridium difficile* déclenchée par la doxycycline, ils ont considéré que la prudence était

³⁸ LiverTox. Doxycycline [site Web]. Disponible à : <https://livertox.nih.gov/Doxycycline.htm>.

de mise chez les patients qui ont eu un épisode compliqué ou sévère dans les 30 derniers jours, car ces patients sont à risque de rechute.

Afin d'éviter les malaises gastriques et les lésions à l'œsophage, les monographies des médicaments à base de doxycycline recommandent que la doxycycline soit prise avec un verre d'eau entier et de la nourriture, et également de rester en position orthostatique après la prise et de ne pas coucher dans les 2 heures qui suivent. Enfin, pour éviter les réactions de photosensibilité, elles préconisent d'utiliser un écran solaire avant de s'exposer au soleil ou aux rayons ultraviolets.

L'ensemble de ces précautions ont été jugées pertinentes à signaler aux personnes à qui la PPE est prescrite. À noter toutefois que le feuillet relatif à la doxycycline édité à partir du logiciel Vigilance santé utilisé par les pharmaciens mentionne un délai de 30 minutes minimum et non de 2 heures avant de se coucher. Il a été jugé préférable par les pharmaciens des comités de retenir ce délai minimal de 30 minutes.

S'agissant de la consommation de produits laitiers, des informations contradictoires ont été relevées. Les monographies des médicaments à base de doxycycline indiquent que l'absorption de la doxycycline n'est pas significativement influencée par l'ingestion de nourriture ou de lait. La FDA recommande d'éviter la consommation de produits laitiers 1 heure avant et 2 heures après la tétracycline, mais pour la minocycline et « certaines formes » de doxycycline, elle indique que la prise peut se faire avec le lait [FDA et NCL, 2013]. Les documents édités par les CDC sur la doxycycline pour les patients indiquent d'éviter le lait et les produits laitiers dans les quelques heures entourant la prise de doxycycline [CDC, 2013]. Il en est de même de l'information diffusée par le *National Health Service* au Royaume-Uni notamment [NHS, 2018]. Les pharmaciens consultés n'étaient pas tous d'accord sur la pertinence de recommander un espacement de la consommation de lait et produits laitiers par rapport à la prise de doxycycline. Cependant, compte tenu du contexte du faible niveau de preuve associé à l'efficacité de la PPE par doxycycline, il a été jugé préférable de favoriser une absorption maximale et donc de recommander un espacement de la prise de doxycycline par rapport à la consommation de produits laitiers.

Dans une version préliminaire du protocole médical national, la liste des interactions médicamenteuses à considérer était mentionnée en annexe. Cependant, il a été estimé que la vérification des interactions et la conduite à tenir en leur présence relevait des attributions usuelles du pharmacien, et que cette liste n'avait pas nécessairement sa place dans le protocole.

2.3.4.4. Éléments à rechercher en lien avec l'histoire médicamenteuse

Les ordonnances collectives de l'Estrie et de la Montérégie précisent de rechercher la prise d'antipyrétique/analgésique dans les 6 heures précédant la consultation. Les GPC ne donnent aucune indication à ce sujet. Ce point semble toutefois important à rechercher étant donné que la prise de ce type de médicaments pourrait masquer une fièvre potentiellement liée à la piqûre de tique.

Ni les GPC, ni les ordonnances collectives actuelles n'abordent le sujet des personnes qui se font piquer par une tique plusieurs fois au cours d'une même saison. Toutefois, les membres du sous-comité consultatif ont jugé pertinent d'interroger la personne qui consulte pour une piqûre de tique sur le nombre de PPE prises au cours de la période d'activité des tiques en cours. En effet, les membres ont considéré que la prise de plus de 2 PPE pouvait être le signe que les mesures de prévention primaires ne sont pas correctement comprises et/ou appliquées. Dans une telle situation, ils estiment qu'une discussion devrait être engagée avec la personne afin d'apprécier ce qui freine ou empêche la mise en œuvre de ces mesures. Le rôle d'éducation du professionnel consulté est alors primordial. Pour autant, selon l'avis des membres des comités consultés, la doxycycline pourrait être prescrite de nouveau si l'ensemble des critères pour recevoir la PPE sont réunis.

2.3.4.5. Appréciation du caractère asymptomatique

Selon les critères définis par l'INSPQ, la PPE peut être offerte uniquement aux personnes « asymptomatiques ». En pratique, il est apparu nécessaire de pister les professionnels de la santé sur les symptômes dont il faudrait vérifier l'absence avant de prescrire la PPE. La préoccupation première est de s'assurer que la personne ne présente pas de symptômes qui pourraient évoquer une maladie de Lyme en lien avec la piqûre faisant l'objet de la consultation, ou en lien avec une piqûre antérieure pour le cas des personnes ayant de multiples expositions aux tiques à pattes noires. En effet, selon l'avis des membres du comité consultatif, l'administration de la PPE à une personne en phase localisée ou disséminée précoce de la maladie de Lyme pourrait être problématique, et toute personne qui présente des symptômes pouvant évoquer une maladie de Lyme potentielle devrait faire l'objet d'une évaluation clinique afin que cette personne reçoive, le cas échéant, un traitement approprié (et non une PPE).

2.3.4.5.1. Rougeur au site de piqûre

Dans l'étude Nadelman [2001], les personnes qui présentaient des signes cliniques de la maladie de Lyme et en particulier un érythème migrant ne pouvaient pas être incluses dans l'étude. Cependant, les auteurs de l'étude n'abordent à aucun moment la question de la rougeur au site de piqûre qui pourrait être une réaction d'hypersensibilité locale.

Aucun des GPC consultés ne donne de directives sur la conduite à tenir face à une rougeur au site de piqûre dans le cadre de l'évaluation de l'indication de la PPE. Certains d'entre eux abordent toutefois la question du diagnostic différentiel entre l'érythème migrant et une réaction d'hypersensibilité à la piqûre. Ainsi selon les GPC respectifs de :

- l'IDSA [Wormser *et al.*, 2006], la réaction d'hypersensibilité est plus probable (vs un érythème migrant) si la rougeur apparaît alors que la tique est encore présente ou si elle se développe dans les premières 48 heures post-piqûre. Cette société savante précise que cette réaction peut parfois avoir l'aspect d'une urticaire, et que généralement, elle ne dépasse pas 5 cm de diamètre et disparaît en 24 à 48 heures. À l'inverse, un érythème migrant débutant aura tendance à s'étendre au cours de cet intervalle de temps. Pour faire la différence entre les 2, l'IDSA conseille de marquer

les contours de la lésion à l'encre et de surveiller pendant 1 à 2 jours sans antibiotique.

- la HAS [2018], les réactions cutanées érythémateuses survenant immédiatement après la piqûre ou dans les 24 heures suivant celle-ci et qui régressent en quelques jours ne sont pas compatibles avec le diagnostic d'érythème migrant. Au sujet de l'érythème migrant, la HAS précise que le critère clinique qui semble le plus spécifique est celui de l'extension progressive centrifuge de la lésion, sur plusieurs semaines, pouvant atteindre parfois plus de 30 cm.
- le NICE [2018], une réaction d'hypersensibilité à la piqûre se développe et régresse dans les 48 heures qui suivent la piqûre, et elle est plus souvent associée que l'EM à de la chaleur, de la douleur et des démangeaisons.

Ces 3 GPC, ainsi que celui de la SAD, indiquent que l'érythème migrant apparaît dans un délai allant de 3 jours à 30 jours post-piqûre.

Dans les ordonnances collectives respectives de l'Estrée et de la Montérégie sur la PPE, la présence d'une « lésion cutanée érythémateuse » constituait une contre-indication à l'application de ces ordonnances collectives, et le patient devait alors être référé à un médecin. Il avait en effet été considéré que l'appréciation clinique de cette lésion érythémateuse soulevait la question de l'établissement d'un diagnostic, acte qui n'est pas permis par les pharmaciens et les infirmières. Notons cependant que selon les résultats d'une évaluation de l'implantation de l'ordonnance collective en Estrie [Binet *et al.*, 2018], seulement 32 % (10/31) des pharmaciens participants ont référé à un médecin lorsque la personne présentait une rougeur. Selon les auteurs, il semblerait que la rougeur n'ait pas été interprétée dans la majorité des cas comme étant un symptôme. Ils ajoutent que des informations différentes semblent avoir circulé en Estrie, car certains commentaires recueillis dans le cadre du questionnaire rapportent que les pharmaciens se sont basés sur le diamètre de la rougeur pour décider d'initier ou non la PPE. Les auteurs de l'évaluation ont recommandé que la rougeur, quelle que soit sa taille, soit toujours considérée comme un symptôme, et que sa présence continue de constituer une contre-indication à l'application de l'ordonnance collective, car la taille initiale de la rougeur ne permet pas de faire la différence entre une réaction d'hypersensibilité locale et un érythème migrant débutant.

La conduite à tenir en cas de présence d'une rougeur au site de piqûre dans un contexte de PPE a fait l'objet de nombreuses discussions et consultations auprès des membres du comité consultatif et de ceux du sous-comité sur le protocole médical national relatif à la PPE. Ces discussions ont fait apparaître les points suivants :

- En pratique, il est difficile de savoir si une rougeur au site de piqûre de la tique correspond à un érythème migrant débutant ou à une réaction d'hypersensibilité liée à la piqûre. Or, la distinction entre les deux est importante à faire, car une personne présentant un érythème migrant devrait recevoir un traitement antibiotique complet et non une PPE, alors que s'il s'agit d'une simple réaction d'hypersensibilité locale, la PPE pourrait être prescrite.

- La taille de la rougeur ne serait pas le meilleur critère pour apprécier si, peu de temps après la piqûre, la rougeur pourrait être un érythème migrant débutant, car l'érythème migrant se développe progressivement et n'atteint pas d'emblée la taille cible de 5 cm ou plus. Le critère clinique le plus spécifique serait celui de l'extension progressive, comme l'indique la HAS.
- Avant de prescrire la PPE, la bonne pratique face à une rougeur au site de la piqûre serait, comme le préconise l'IDSA, de marquer les contours de la rougeur et de surveiller son évolution sur 24 à 48 heures. Cette réévaluation après 24 à 48 heures serait compatible dans certains cas avec la nécessité de respecter le délai de 72 heures entre le retrait de la tique et la prise de la doxycycline. Mais elle ne serait pas possible pour les personnes qui consultent à la limite maximale de ce délai.
- La consultation d'un professionnel de la santé apte à réaliser l'examen clinique de la rougeur dans les 24 à 48 heures suivant le retrait de la tique peut poser des difficultés d'accès.
- Les données scientifiques disponibles ne permettent pas de savoir si le fait de donner une dose unique de doxycycline à une personne présentant un début d'érythème migrant serait nuisible pour elle.
- L'ensemble des membres consultés s'entendent pour dire qu'un véritable érythème migrant devrait être traité par un traitement antibiotique complet.
- Selon l'expérience de membres qui ont appliqué l'ordonnance collective sur la PPE, la présence d'une petite rougeur au site de piqûre serait courante. Toutefois, faute de donnée épidémiologique disponible, la fréquence exacte de cette rougeur après une piqûre de tique n'est pas connue. Ainsi, Il n'est pas possible de savoir combien de personnes seraient privées de l'accès à la PPE si la présence d'une rougeur constituait une contre-indication à l'application d'une ordonnance collective.
- Dans le cadre de l'application d'une ordonnance collective, certains membres des comités ont suggéré, à l'instar de ce qui est souvent fait en cas d'otite, de servir la PPE aux personnes qui réunissent les critères malgré la présence d'une petite rougeur au site de la piqûre, et de donner à ces personnes les consignes appropriées, telles que d'encercler la rougeur, et de ne prendre le comprimé qu'en l'absence d'extension constatée après 24 à 48 heures. Toutefois, une partie des membres consultés n'était pas favorable à cette solution, notamment par crainte que les consignes ne soient pas bien comprises et appliquées.
- Selon l'expérience de certains cliniciens des comités, la réaction d'hypersensibilité ne dépasserait pas 1 cm en général. Ainsi, de leur point de vue, l'application d'une ordonnance collective pourrait être autorisée si la rougeur au site de piqûre ne dépasse pas cette taille. Cependant, plusieurs membres n'étaient pas à l'aise avec cette solution, car le seuil de 1 cm n'est étayé par aucune donnée scientifique.

Au final, les membres des comités consultés ont considéré que de nombreuses variables étaient à prendre en considération (grosseur de la rougeur, évolution de cette rougeur depuis son constat, temps écoulé entre la piqûre et la consultation, facilité pour la

personne de consulter à nouveau, capacités de la personne à observer les consignes données, etc.) et que les situations devaient être jugées au cas par cas. De façon générale, ils estiment qu'une attitude de prudence est de mise face à une personne qui présente une rougeur au site de piqûre, et que le jugement clinique devrait prévaloir. Un consensus a été obtenu sur un énoncé général expliquant le raisonnement qui sous-tend la décision de prescrire ou non la PPE en présence d'une rougeur au site de piqûre. Cependant, faute de données scientifiques suffisantes, il n'a pas été possible d'obtenir un consensus sur des critères qui permettraient au pharmacien de servir la PPE dans le cadre de l'application d'une ordonnance collective en présence d'une rougeur au site de la piqûre chez la personne qui consulte.

2.3.4.5.2. Autres symptômes évocateurs de la maladie de Lyme

Les symptômes évocateurs de la maladie de Lyme dont il faudrait vérifier l'absence avant de prescrire la PPE ont été repris des travaux de l'INESSS sur le diagnostic de la maladie de Lyme (pour plus de détails, consulter le rapport en soutien aux outils pour le diagnostic et le traitement de la maladie de Lyme [INESSS, 2019a]).

2.3.4.6. Éléments à discuter avec la personne

Parmi les GPC consultés, seul celui de l'ILADS aborde le sujet de la décision partagée dans le cadre de la prescription de la PPE. L'ILADS indique que la plupart des patients accordent une grande importance au fait de prévenir une maladie « chronique », mais que certains valorisent le fait d'éviter la prise inutile d'antibiotique et préfèrent ne pas être traités de façon préventive par antibiotique après une piqûre de tique. Ainsi, cette société savante recommande que les options de traitements prophylactiques, leurs risques et leurs bénéfices soient soupesés avec les valeurs et préférences du patient dans le cadre d'un processus de prise de décision partagée entre le clinicien et son patient [Cameron *et al.*, 2014].

Au regard des incertitudes existantes concernant, notamment, l'efficacité réelle de la PPE dans le contexte québécois, les parties prenantes consultées ont abondé dans le sens de cette recommandation. Les réserves émises au sujet de la PPE par un des patients partenaires et par l'AQML (voir section 2.1.1.7) plaident également en faveur de la réalisation d'un processus de décision partagée pour prescrire la PPE.

Outre les bénéfices et les risques des différentes options, il semble important d'intégrer dans la discussion entre le professionnel de la santé et la personne piquée les informations sur le risque de transmission de la maladie de Lyme. En effet, les membres du comité consultatif ont souligné que ce risque était souvent surestimé.

Dans le cas où la personne piquée est un enfant de moins de 8 ans, les parties prenantes consultées ont souligné que le processus de décision partagée avec la famille avait une importance encore plus grande en raison de l'absence de données relatives à l'efficacité et à l'innocuité de la PPE par doxycycline en dose unique dans cette population. Ainsi, cette absence de données devrait être mentionnée à la famille, de même que les craintes sur les effets dentaires et le fait que les données disponibles sont rassurantes à ce sujet dans le contexte de l'administration d'une dose unique.

2.3.4.7. Consignes et informations à transmettre aux personnes exposées aux tiques

Pour toute personne piquée par une tique, y compris celles qui reçoivent la PPE, l'IDSA recommande un suivi étroit des symptômes évocateurs des maladies transmises par les tiques pendant 30 jours, et en particulier le développement d'une lésion cutanée érythémateuse d'extension progressive au site de la piqûre [Wormser *et al.*, 2006]. L'ILADS préconise que les cliniciens, lors de la consultation initiale, informent les patients des moyens de prévenir les futures piqûres de tique, des manifestations précoces et tardives de la maladie de Lyme, ainsi que des manifestations des autres maladies transmises par les tiques [Cameron *et al.*, 2014]. L'IDSA et l'ILADS recommandent que les personnes qui développent des manifestations en lien avec les maladies transmises par les tiques consultent immédiatement un médecin.

Les recommandations actuelles au Québec sont de surveiller les symptômes compatibles avec la maladie de Lyme pendant 30 jours que la PPE ait été donnée ou non [Adam-Poupart *et al.*, 2017].

Les membres du comité consultatif ont considéré qu'il était important de surveiller et signaler les symptômes pouvant apparaître dans les 30 premiers jours post-piqûre, mais également ceux pouvant survenir plus tardivement. Cette préconisation serait de leur point de vue encore plus importante pour les personnes ayant des activités à risque d'exposition aux tiques, et en particulier si elles ont déjà été piquées à plusieurs reprises lors de la période d'activité des tiques en cours.

Lors des discussions avec le sous-comité sur le protocole médical national relatif à la PPE, il est apparu important de préciser les raisons pour lesquelles les personnes qui reçoivent la PPE doivent également effectuer une surveillance de leurs symptômes, soit: efficacité non garantie de la PPE pour prévenir la maladie de Lyme, et doxycycline reconnue non efficace pour prévenir les autres infections transmises par les tiques. Il a été souligné cependant que les symptômes liés aux autres infections transmises par les tiques n'étaient pas superposables avec ceux de la maladie de Lyme. Ces symptômes liés aux autres infections transmises par les tiques seront précisés dans un second temps lorsque l'INESSS aura complété ses travaux sur les coinfections possibles.

Bien qu'il soit du ressort du pharmacien de donner aux patients les informations sur les effets indésirables potentiels des médicaments et sur les principales précautions à respecter, une majorité des cliniciens consultés ont jugé pertinent de les mentionner dans le protocole médical national sur la PPE.

2.4. Aspects professionnels et organisationnels

2.4.1. Résultats pour la question 7 : accessibilité à la PPE

Question 7 : Accessibilité à la PPE
a) Quels sont les enjeux professionnels liés à l'application de la PPE ?
b) Quels sont les enjeux organisationnels liés à l'initiation de la PPE ?
c) Quelles sont les limites ou situations exigeant une consultation par un médecin ou une infirmière praticienne spécialisée en soins de première ligne lorsqu'une personne piquée par une tique se présente à un autre type de professionnel de la santé ?

2.4.1.1. Enjeux professionnels

Le rapport précité [Binet *et al.*, 2018] qui a porté sur l'implantation de l'ordonnance collective en Estrie a révélé plusieurs barrières à cette implantation qui représentent autant d'enjeux professionnels concernant les pharmaciens, à savoir :

- l'absence de rémunération pour l'évaluation en vue de la PPE,
- la charge de travail liée à l'application de l'ordonnance collective,
- le temps de préparation nécessaire pour se familiariser avec l'ordonnance collective.

Par ailleurs, comme souligné précédemment, les résultats de ce rapport indiquent que la rougeur n'a pas été interprétée dans la majorité des cas par les pharmaciens comme un symptôme nécessitant de référer vers un médecin. De fait, les pharmaciens consultés pour ces travaux sont d'avis que l'évaluation de la rougeur pour identifier une réaction d'hypersensibilité ou un EM débutant sort de leur champ d'exercice.

2.4.1.2. Enjeux organisationnels

Le principal enjeu d'ordre organisationnel repéré est la difficulté pour certaines personnes à accéder à la PPE en dehors du circuit des pharmacies communautaires. Le récit du seul des huit patients ayant fait l'objet d'une entrevue qui a reçu la PPE est éloquent : piqué à la fin de 2017 dans un secteur géographique visé par l'application de la PPE, ce patient a dû se rendre, faute de place disponible, dans quatre cliniques médicales différentes avant de se faire prescrire la PPE. Ce type de difficultés est problématique dans le contexte de la PPE, car cela génère un délai dans la prise en charge qui peut amener à dépasser le délai maximal recommandé de 72 heures entre le retrait de la tique et la prise de la PPE. La difficulté à référer à un médecin est un autre enjeu organisationnel identifié à travers l'application de l'ordonnance collective en Estrie [Binet *et al.*, 2018].

2.4.1.3. Situations et limites requérant de référer

Les ordonnances collectives actuelles de l'Estrie et de la Montérégie indiquent de référer à un médecin toute personne piquée par une tique qui présente des symptômes évocateurs de la maladie de Lyme. Les membres des comités consultés ont jugé pertinent de reprendre cette indication dans le modèle d'ordonnance collective proposé, en y ajouter la possibilité de référer également vers une infirmière praticienne spécialisée en soins de première ligne.

Le fait de référer systématiquement les femmes enceintes piquées par une tique à un médecin n'a pas trouvé de consensus parmi les membres des comités consultés. Cependant, la PPE étant globalement contre-indiquée dans cette population, il n'a pas été jugé opportun de l'ajouter dans le modèle d'ordonnance collective, d'autant plus que si le médecin connaît mal les bénéfices et les risques de la PPE dans cette population, il aura tendance à ne pas prescrire la PPE et la femme enceinte aura alors consulté pour rien.

2.5. Aspects pharmacoépidémiologiques

2.5.1. Résultats pour la question 8 : portrait d'usage de la PPE au Québec

Rappel question 8 : Portrait d'usage de la PPE au Québec
--

Quel est l'usage de la doxycycline présumé en prévention de la maladie de Lyme chez les personnes couvertes par le régime public d'assurance médicaments (RPAM) du Québec ?

Pour contextualiser l'usage de la doxycycline pour la PPE de la maladie de Lyme au Québec, l'INESSS a réalisé une étude descriptive transversale à partir des banques de données de la RAMQ, pour chacune des années de 2014 à 2018. Les personnes ciblées devaient avoir au moins une ordonnance de doxycycline d'une durée de traitement d'un jour payée par le RPAM³⁹. Ces personnes désignées comme des utilisateurs devaient être couvertes de façon continue au RPAM durant une année à l'étude.

Les principaux résultats de cette étude indiquent que :

- Le nombre distinct d'utilisateurs de doxycycline pour l'indication présumée de la PPE a plus que quintuplé durant les cinq années à l'étude, passant de 182 en 2014 à 973 en 2018;
- Au cours de l'année, deux pics principaux du nombre mensuel d'utilisateurs sont remarqués depuis 2016 : un premier pic d'avril à août, et un deuxième pic d'octobre à novembre;
- La proportion de prescriptions attribuables aux médecins de famille est passée de 90 % pour les années 2014 à 2017, à 71 % en 2018, et ce au profit des médecins de

³⁹ Le RPAM couvre un peu plus de 40 % de la population du Québec dont près de 95 % des personnes de 65 ans ou plus.

santé publique ou des médecins de médecine préventive ou du travail qui ont initié 19 % des prescriptions (N = 185) en 2018; ce résultat semble directement lié à la mise en œuvre des ordonnances collectives en Estrie et en Montérégie;

- Le recours à la PPE par une même personne plusieurs fois dans une même saison a été marginal;
- La répartition du nombre d'utilisateurs selon leur région sociosanitaire illustre, pour 2017 et 2018, une concentration des cas en Estrie et en Montérégie, les deux zones géographiques les plus à risque pour la maladie de Lyme.

Pour accéder à l'intégralité des résultats de cette étude, consulter le rapport *Portrait de l'usage de la doxycycline en prévention de la maladie de Lyme chez les personnes couvertes par le régime public d'assurance médicaments du Québec* [INESSS, 2019b].

3. DISCUSSION

3.1. Bilan des principaux constats

Les résultats de la revue systématique de l'INESSS sur l'efficacité et l'innocuité de la doxycycline en dose unique pour la PPE dans la maladie de Lyme ont mis en lumière que la recommandation d'usage de cette prophylaxie repose sur des données scientifiques considérées majoritairement par les membres du comité consultatif comme étant de faible niveau de preuve. En effet, bien que les auteurs d'un ECRA en double insu [Nadelman *et al.*, 2001] aient rapporté un effet statistiquement significatif de la doxycycline en dose unique pour prévenir l'apparition d'un érythème migrant au site de piquûre par rapport au placebo chez des personnes âgées de 12 ans et plus, d'importantes limites affectant la validité interne et la validité externe de cet essai ont été constatées. Environ un tiers des membres du comité consultatif a même jugé que le niveau de preuve scientifique de cette étude était insuffisant, ce qui rejoint l'opinion de l'AQML à ce sujet. Toutefois, une majorité des membres a estimé que la PPE par doxycycline en dose unique était probablement utile quand les critères d'application définis au Québec pour offrir la PPE sont réunis, et en particulier dans les secteurs où les conditions écologiques s'approchent de celles de l'étude de Nadelman, c.-à-d. lorsque la tique à pattes noires est largement majoritaire parmi les populations de tiques présentes localement puisque l'identification de l'espèce n'est réalisée par les cliniciens, et lorsque le taux d'infestation de cette tique dépasse 25 %. Quand ces conditions ne sont pas réunies, il est probable que le nombre de sujets à traiter par doxycycline en dose unique pour éviter un cas d'érythème migrant soit plus élevé que celui constaté dans l'étude (NST moyen de 36).

En raison des incertitudes sur l'efficacité et l'innocuité réelles de la PPE, il est apparu particulièrement important que la décision relative à la prise de la PPE par doxycycline en dose unique se fasse dans le cadre d'un processus de prise de décision partagée entre le clinicien et la personne ou sa famille le cas échéant. Les différentes options de prise en charge devraient être présentées (PPE + surveillance des symptômes vs surveillance seule des symptômes), et les bénéfices et les risques de chaque option devraient être discutés, en intégrant à la discussion les informations sur le risque de transmission de la maladie de Lyme. Les membres du comité consultatif ont souligné à cet égard qu'un grand nombre de personnes ne savent pas que le risque global de contracter la maladie de Lyme est faible, y compris dans les secteurs géographiques à haut risque. Cette mise en perspective peut contribuer à faire baisser le niveau d'anxiété face à cette maladie en émergence et médiatisée, car comme les membres du comité consultatif l'ont fait remarquer, la prescription de la PPE se fait souvent dans un contexte émotionnel fort.

Des discussions avec les parties prenantes consultées, il ressort que la mise en œuvre d'un processus de prise de décision partagée concernant la PPE est encore plus importante lorsque la personne piquée est un enfant de moins de 8 ans, en raison notamment de l'absence de données sur l'efficacité et l'innocuité de cette prophylaxie

chez les moins de 12 ans et du faible niveau de preuve des données indiquant une absence d'effets sur la dentition permanente chez l'enfant exposé à la doxycycline avant l'âge de 8 ans. Si globalement, un consensus a pu être obtenu sur le principe d'offrir la PPE au cas par cas chez les moins de 8 ans, le consensus n'a pas été atteint en ce qui concerne le fait d'inclure ou d'exclure cette clientèle lorsque l'initiation de la PPE se fait par un pharmacien ou une infirmière dans le cadre de l'application d'une ordonnance collective. Au final, il a été décidé de laisser ce choix aux directions régionales de santé publique qui mettront en place des ordonnances collectives sur la PPE, en fonction des possibilités locales de référer à un médecin ou à une infirmière praticienne spécialisée dans des délais compatibles avec la prise de la PPE.

Chez la femme enceinte, la préoccupation associée à l'usage de la doxycycline était double : celle d'une coloration dentaire chez l'enfant à naître en cas d'exposition au cours de la période de calcification des dents, soit au 2^e ou au 3^e trimestre de la grossesse, et celle liée au risque de malformation congénitale qui concerne principalement le 1^{er} trimestre. Le risque de coloration dentaire ne semble pas particulièrement problématique, mais les données scientifiques concernant le risque de malformations sont actuellement insuffisantes pour conclure. Au total, les membres du comité consultatif ont jugé dans l'ensemble qu'il était préférable de ne pas proposer d'emblée la PPE aux femmes enceintes qui réunissent les critères d'application de la PPE.

Notons enfin que les données scientifiques disponibles concernant les autres antibiotiques étudiés dans la PPE de la maladie de Lyme, y compris l'amoxicilline, sont à ce jour, insuffisantes pour en recommander l'usage, notamment dans les populations chez lesquelles la doxycycline est contre-indiquée.

La démarche clinique proposée dans le cadre du protocole médical national sur la PPE s'est inspirée de celle des ordonnances collectives respectives de l'Estrie et de la Montérégie. Toutefois, le contenu a été adapté en fonction des résultats des revues systématiques conduites par l'INESSS et des savoirs expérientiels des parties prenantes consultées. Une attention particulière a été portée à la sélection et à la définition des conditions médicales à rechercher avant de prescrire la PPE. En effet, les membres des comités consultés ont eu la préoccupation que la PPE soit prescrite en toute prudence, dans un cadre qui permette d'éviter la survenue de complications potentielles liées à l'usage de la doxycycline. Ainsi, certaines conditions ont été sélectionnées comme contre-indications relatives à la PPE alors que les données de la littérature ne permettent pas de savoir si une dose de doxycycline pourrait avoir un réel impact clinique (ex. maladie hépatique active, antécédent récent d'épisode compliqué ou sévère à *Clostridium difficile*). Par ailleurs, les parties prenantes consultées ont jugé important d'exclure de l'indication de la PPE toute personne qui présenterait des symptômes évocateurs d'une maladie de Lyme potentielle et qui pourraient être en lien avec la piqûre connue ou avec une piqûre antérieure en cas d'exposition répétée de la personne aux tiques.

De façon surprenante, les GPC consultés ainsi que les outils existants sur la PPE dans d'autres provinces du Canada ou aux États-Unis n'abordent pas la question de la

conduite à tenir en présence d'une rougeur au site de piqûre lors de l'évaluation de l'indication de la PPE. Or, ce sujet est apparu comme étant d'importance majeure lors des discussions avec les parties prenantes. Des enjeux à la fois cliniques, professionnels, et organisationnels ont été soulevés lors de ces discussions. Le principe d'une appréciation clinique au cas par cas a été validé par les cliniciens consultés, et avec leur aide les grandes lignes du raisonnement sous-tendant la décision d'offrir ou non la PPE en présence d'une rougeur au site de piqûre ont pu être définies. Cependant, faute de données scientifiques suffisantes, il n'a pas été possible d'obtenir un consensus sur des critères qui permettraient au pharmacien de servir la PPE dans le cadre de l'application d'une ordonnance collective en présence d'une rougeur au site de la piqûre chez la personne qui consulte. De façon conservatrice, et étant donné que l'établissement d'un diagnostic différentiel entre un érythème migrant débutant et une réaction d'hypersensibilité n'est pas du ressort des professionnels habilités à appliquer une ordonnance collective, il est proposé que toute rougeur constitue une contre-indication à cette application, comme c'est le cas dans les ordonnances collectives actuelles de l'Estrie et de la Montérégie.

S'agissant des critères d'accès à la PPE, notons que l'INESSS n'avait pas pour mandat de les modifier. Cependant, les travaux de l'INESSS amènent à proposer deux ajustements de ces critères : le délai de 72 heures devrait s'appliquer entre le retrait et le moment présumé de la prise de doxycycline (vs le moment de la consultation) afin de tenir compte du délai qui peut s'écouler entre la consultation et cette administration, et pour être conforme à l'ECRA de Nadelman sur la doxycycline en dose unique. De plus, afin de diminuer le nombre de personnes exposées inutilement à la PPE, il est proposé d'objectiver que la piqûre est bien liée à une tique. À cette fin, des indices simples, observables par exemple sur une photo prise sur téléphone intelligent et grossie, ont été définis avec l'aide du LSPQ.

3.2. Forces et limites de l'évaluation

Une des forces principales du présent rapport est qu'il repose sur une méthodologie rigoureuse et transparente. Les recherches des GPC et des revues systématiques d'études primaires, le cas échéant, ont été faites de façon systématique par des spécialistes en information scientifique pour toutes les questions de recherche définies *a priori*. La qualité de l'ensemble des documents a été évaluée et les résultats des documents sélectionnés ont fait l'objet d'une synthèse analytique. Par ailleurs, les travaux de l'INESSS sur la maladie de Lyme, y compris ceux sur la PPE, ont fait l'objet de nombreuses consultations auprès des parties prenantes comprenant, notamment, un large panel de professionnels de la santé de première ou de deuxième ligne, mais également des patients ou des représentants d'association de patients. Ces consultations ont permis de prendre en compte une diversité de points de vue, d'expériences, et d'enjeux, ce qui a contribué de ce fait à accroître la pertinence des recommandations et des différents outils élaborés. Plusieurs limites décrites ci-après doivent cependant être relevées.

Au regard du niveau de preuve faible, voire insuffisant dans certains cas, des données disponibles concernant la PPE par doxycycline en dose unique, et considérant l'avis des parties prenantes consultées, il apparaît que le principe même d'offrir la PPE au Québec n'est pas aussi évident que les travaux antérieurs sur cette question laissaient percevoir. Certaines parties prenantes consultées ont même suggéré que l'application de la PPE se fasse dans un cadre de recherche strict, et soit limitée aux régions de l'Estrie et de la Montérégie, afin de documenter certains aspects essentiels (fréquence de la rougeur au site de piqûre, taille de cette rougeur, disponibilité de la tique, effets secondaires de la PPE, symptômes, etc.).

Par ailleurs, l'usage optimal de la PPE par doxycycline en dose unique ne peut être dissocié des conditions écologiques où elle s'applique. Selon les données contextuelles et expérientielles recueillies, les conditions écologiques à Granby ou à Cowansville seraient proches de celles de la région hyperendémique des États-Unis où l'étude de Nadelman a été réalisée, puisqu'il a été rapporté que dans ces deux secteurs la tique à pattes noires y est majoritaire parmi les autres populations de tique et que la prévalence de *Borrelia burgdorferi* avoisine les 30 % en moyenne. Cependant, à l'heure actuelle, les données disponibles relatives à la surveillance acarologique au Québec ne permettent pas de savoir si dans l'ensemble des secteurs visés par l'application de la PPE, les conditions écologiques de l'étude de Nadelman sont présentes.

3.3. Impact clinique et organisationnel

La publication du protocole médical national et des outils de transfert des connaissances de l'INESSS sur la PPE par doxycycline en dose unique dans la maladie de Lyme devrait permettre de mieux outiller les professionnels de la santé, en particulier ceux de la première ligne, à prendre en charge les personnes qui se présentent pour une piqûre de tique et à poser l'indication de la PPE. Ces documents précisent notamment la démarche clinique à adopter, les critères d'application de cette PPE ainsi que les circonstances dans lesquelles la PPE ne devrait pas être initiée. Ils visent par ailleurs à augmenter le niveau de connaissance générale sur les modalités de transmission de la maladie de Lyme et sur le risque de contracter cette maladie. L'objectif ultime est de diminuer le nombre de cas de la maladie de Lyme grâce à un recours approprié à la PPE, couplé à une vigilance renforcée quant au respect des mesures de prévention primaire et à la surveillance de l'apparition éventuelle de symptômes évocateurs de la maladie.

L'implantation d'ordonnances collectives reposant sur le protocole médical national de l'INESSS devrait permettre un accès facilité à la PPE et selon des modalités uniformisées selon les régions socio-sanitaires. Elle devrait contribuer par ailleurs à réduire les délais de prise en charge alors le temps est un enjeu considérant la nécessité de respecter l'intervalle de 72 heures entre le retrait de la tique et la prise de doxycycline.

3.4. Impact sur la recherche

Afin d'augmenter les connaissances et d'améliorer le niveau de preuve scientifique concernant la PPE, et compte tenu de la disponibilité de fonds de recherche dédiés à la maladie de Lyme depuis 2018, des chercheurs ou instituts de recherche pourraient considérer de mener des études sur l'efficacité et l'innocuité réelle de la PPE par doxycycline en dose unique, son effet sur la présentation clinique des sujets ayant développés la maladie de Lyme, l'application de cette PPE au Québec, et sur l'efficacité et l'innocuité d'éventuelles autres modalités de prophylaxie en prévention de la maladie de Lyme. Il serait également utile de mener des études chez l'humain pour mieux apprécier le risque de transmission de la maladie de Lyme en fonction, notamment, de la durée d'attachement de la tique infestée.

RECOMMANDATIONS

Chacune des recommandations cliniques présentées ci-dessous a été élaborée en tenant compte des données issues de la littérature scientifique, des recommandations de bonne pratique clinique, des informations contextuelles ainsi que des savoirs expérientiels des parties prenantes consultées.

1. Application de la PPE par doxycycline en dose unique selon les populations

Adultes et enfants de 8 ans et plus :

1.1. La PPE par doxycycline en dose unique en prévention de la maladie de Lyme peut être proposée aux adultes et aux enfants de 8 ans piqués par une tique dans un secteur géographique à haut risque visé par l'application de la PPE tel que défini par le MSSS, et réunissant l'ensemble des critères suivants :

- Spécimen encore accroché à la peau et identifié comme étant une tique, ou spécimen déjà retiré de la peau, mais possibilité d'objectiver qu'il s'agit d'une tique
- ET absence de symptômes et signes évocateurs de la maladie de Lyme
- ET délai de 72 heures ou moins entre le retrait de la tique et le moment présumé de la prise de la PPE
- ET attachement de la tique à la peau pendant 24 heures ou plus.

Enfants de moins de 8 ans :

1.2. Les données scientifiques disponibles sont insuffisantes pour formuler des recommandations sur l'usage de la PPE par doxycycline en dose unique en prévention la maladie de Lyme chez l'enfant de moins de 8 ans. Toutefois, considérant les résultats d'efficacité et d'innocuité de la doxycycline 200 mg en dose unique dans cette indication chez les personnes de 12 ans et plus, et les données d'innocuité qui suggèrent une absence d'effets dentaires visibles concernant les dents définitives à la suite d'une exposition à la doxycycline avant l'âge de 8 ans, la prescription de la PPE par doxycycline en dose unique pourrait être considérée au cas par cas chez l'enfant de moins de 8 ans dans le cadre d'un processus de décision partagée avec la famille, lorsque l'ensemble des critères pour proposer la PPE sont réunis.

Femmes enceintes :

1.3. Dans l'état actuel des connaissances, la PPE par doxycycline en dose unique en prévention de la maladie de Lyme ne devrait pas être proposée de façon systématique aux femmes enceintes qui réunissent les critères d'application de la PPE. En de cas doute, la décision d'offrir ou non la PPE par doxycycline en dose unique devrait être prise après l'avis d'un microbiologiste-infectiologue, un gynécologue-obstétricien ou un centre spécialisé en grossesse

Femmes qui allaitent : 1.4. Chez la femme qui allaite, l'usage de la PPE par doxycycline en dose unique en prévention de la maladie de Lyme pourrait être considéré dans les mêmes conditions que chez l'adulte et l'enfant de 8 ans et plus.
2. Contre-indications à l'application de la PPE par doxycycline en dose unique
2.1. La PPE par doxycycline en dose unique ne devrait pas être appliquée dans les situations suivantes : • Piqûre survenue dans un secteur géographique non visé par l'application de la PPE • Histoire récente de piqûre rapportée par la personne sans qu'il soit possible d'objectiver que le spécimen est une tique • Présence d'atteintes évocatrices de la maladie de Lyme • Antécédent de réaction allergique aux antibiotiques de la classe des tétracyclines (ex. : doxycycline, minocycline, tétracycline)
3. Conditions de santé à rechercher avant de prescrire la PPE et constituant des contre-indications à l'usage de la doxycycline en dose unique ou requérant le respect de certaines précautions
3.1. Avant d'initier la PPE par doxycycline en dose unique en prévention de la maladie de Lyme, les conditions de santé suivantes devraient être recherchées : • Allaitement • Antécédent ou épisode actif d'œsophagite ou d'ulcérations œsophagiennes • Antécédent de réaction allergique aux antibiotiques de la classe des tétracyclines (ex. : doxycycline, minocycline, tétracycline) (contre-indication absolue) • Antécédent de réaction de photosensibilité consécutive à la prise de doxycycline • Épisode d'infection sévère ou compliquée à <i>Clostridium difficile</i> résolu depuis moins de 30 jours • Grossesse (contre-indication relative) • Maladie hépatique active (contre-indication relative) • Myasthénie grave décompensée ou mal contrôlée (contre-indication relative) • Pathologie obstructive de l'œsophage (ex. : sténose, achalasie) (contre-indication relative)
4. Vérification du caractère asymptomatique
4.1. Avant d'initier la PPE par doxycycline en dose unique en prévention de la maladie de Lyme, l'absence d'atteintes évocatrices de la maladie de Lyme (liée à la piqûre faisant l'objet de la consultation ou liée à une piqûre antérieure en cas d'exposition répétée de la personne) devrait être vérifiée : • Atteintes cutanées : rougeur pouvant représenter un EM au site de la piqûre ou ailleurs sur le corps • Atteintes musculosquelettiques (ex. gonflement important du genou) • Atteintes neurologiques (ex. paralysie faciale) • Atteintes cardiaques (ex. douleurs thoraciques, palpitations, étourdissements)

• Symptômes systémiques généraux apparus depuis la piqûre (ex. céphalée, fièvre/frissons, raideur ou douleur à la nuque, douleurs musculaires ou articulaires) 4.2. Toute personne présentant des atteintes évocatrices de la maladie de Lyme ne devrait pas recevoir la PPE et devrait faire l'objet d'une évaluation clinique pour recevoir un traitement approprié le cas échéant.
5. Conduite à tenir en présence d'une rougeur au site de piqûre
5.1. En présence d'une rougeur au site de la piqûre, une appréciation clinique au par cas devrait être effectuée. 5.2. La PPE par doxycycline en dose unique ne devrait pas être administrée si la rougeur peut représenter un érythème migrant débutant, car l'érythème migrant doit être traité par un traitement antibiotique complet 5.3. En cas de doute sur la nature de la rougeur, il est conseillé d'en surveiller l'évolution (marquer les contours) et d'attendre 24 à 48 heures avant de donner la PPE si le délai le permet (reconsultation ou explication à la personne). 5.4. Dans tous les cas, si la rougeur s'étend sur plus de 5 cm ou si une rougeur de moins de 5 cm persiste plus de 72 heures après le retrait de la tique, la personne devrait consulter un médecin ou une infirmière praticienne spécialisée en soins de première ligne pour recevoir un traitement antibiotique complet de l'érythème le cas échéant.
6. Analyse des agents microbiens dans les tiques
6.1. Les résultats des tests de détection des agents microbiens dans les tiques ne devraient pas être utilisés pour décider de prescrire ou pas la PPE, ni pour poser un diagnostic de maladie de Lyme.
7. Décision partagée
7.1. L'initiation de la PPE par doxycycline en dose unique en prévention de la maladie de Lyme devrait se faire dans le cadre d'une discussion éclairée entre le clinicien et la personne chez laquelle l'indication de la PPE est validée pour une prise de décision partagée. Cette discussion devrait porter sur le risque de contracter la maladie de Lyme, les différentes options de prise en charge, et les risques et bénéfices potentiels de chaque option. La décision finale devrait tenir compte des valeurs et préférences de la personne.
8. Posologie
8.1. Lorsqu'indiquée, la PPE par doxycycline devrait être prescrite selon la posologie suivante : • Age < 12 ans, dose unique PO : – si poids ≥ 45 kg : 200 mg – si poids < 45 kg : 4,4 mg/kg (maximum 200 mg) • Age > 12 ans, dose unique PO de 200 mg 8.2. La doxycycline devrait être prise dans un délai maximal de 72 heures suivant le retrait de la tique

9. Autres antibiotiques

9.1. Chez les personnes qui remplissent les critères pour la PPE en prévention de la maladie de Lyme, mais chez lesquelles la doxycycline ne peut pas être initiée : seule la surveillance de l'apparition éventuelle des symptômes évocateurs de la maladie de Lyme devrait être appliquée, avec la consigne pour la personne de consulter un médecin ou une infirmière praticienne spécialisée en soins de première ligne en cas d'apparition de ces symptômes. Aucun autre antibiotique que la doxycycline en dose unique n'a fait la preuve de son efficacité pour prévenir la maladie de Lyme, y compris l'amoxicilline.

10. Consignes et informations à donner

10.1. À toute personne qui consulte pour une piqûre de tique, quels que soient le lieu géographique d'acquisition de la piqûre et la décision relative à la prise de la PPE, il devrait être indiqué :

- De surveiller les symptômes évocateurs de la maladie de Lyme pouvant apparaître dans un délai de 30 jours après la piqûre, et ceux pouvant apparaître plus tardivement
- De consulter un médecin ou une infirmière praticienne spécialisée en soins de premières lignes si un ou plusieurs de ces symptômes apparaissent
- Les moyens d'éviter de nouvelles piqûres de tique.

10.2. À toute personne chez qui la PPE par doxycycline en dose unique en prévention de la maladie de Lyme est initiée, il devrait être indiqué :

- L'heure limite avant laquelle la PPE devrait être prise en tenant du délai maximal de 72 heures qui s'applique à compter du retrait de la tique
- L'importance de surveiller les symptômes évocateurs de la maladie de Lyme pouvant apparaître étant donné que l'efficacité de la PPE n'est pas garantie
- Les effets secondaires principaux de la doxycycline
- Les précautions à respecter pour éviter les réactions de photosensibilité et les problèmes gastro-intestinaux.

CONCLUSION

Les travaux de l'INESSS relatifs à la PPE pour prévenir la maladie de Lyme ont permis, notamment, de mieux définir les contre-indications absolues et relatives à considérer avant de prescrire la doxycycline en dose unique, et de préciser la posologie recommandée chez l'enfant. En s'inspirant des ordonnances collectives actuelles de l'Estrie et de la Montérégie, et en tenant compte des données scientifiques et de bonnes pratiques disponibles ainsi que des savoirs expérientiels de cliniciens québécois, ces travaux ont également permis de détailler les différentes étapes de la démarche clinique à suivre lors de l'initiation de la PPE par doxycycline en dose unique. Compte tenu du faible niveau de preuve général des données disponibles et des incertitudes existantes concernant les bénéfices et les risques de cette intervention, il est proposé, au terme de ces travaux, que l'initiation de la PPE, une fois l'indication validée, se fasse dans le cadre d'un processus de décision partagée entre le clinicien et la personne concernée. Quelle que soit la décision prise en fin de compte, il permet également de sensibiliser la personne à l'importance de surveiller l'apparition éventuelle des symptômes de la maladie de Lyme afin que celles-ci soient traitées adéquatement le cas échéant. Enfin, le protocole médical national sur la PPE devrait faciliter le déploiement d'ordonnances collectives par les directions régionales de santé publique qui souhaiteront s'en doter, selon une pratique harmonisée à l'échelle provinciale, et aux fins d'offrir un accès plus rapide à la PPE lorsque celle-ci est indiquée.

RÉFÉRENCES

- Adam-Poupart A, Baron G, Bergevin M, Carignan A, Delorme L, Gaulin C, et al. Recommandation de prophylaxie postexposition de la maladie de Lyme : avis d'experts. Québec, Qc : Institut national de santé publique du Québec (INSPQ); 2017. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2301_recommandation_prophylaxie_postexposition_maladie_lyme.pdf.
- Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Lignes directrices pour la prévention et le contrôle des infections : trousse d'outils de l'évaluation clinique. Ottawa, ON : ASPC; 2014. Disponible à : http://publications.gc.ca/collections/collection_2014/aspc-phac/HP40-119-2014-fra.pdf.
- Agre F et Schwartz R. The value of early treatment of deer tick bites for the prevention of Lyme disease. *Am J Dis Child* 1993;147(9):945-7.
- Association des pharmaciens du Canada (APhC). Tétracyclines – Monographie de l'APhC [site Web]. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques (CPS). Ottawa, ON : APhC; 2016. Disponible à : <https://www.e-therapeutics.ca/search?lang=fr> (consulté le 18 juin 2018).
- Bellovin SM. Single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease. *N Engl J Med* 2001;345(18):1349; author reply 1349-50.
- Binet A, Philie C-A, Bonapace-Potvin M, Lio S, Baron G, Pinsonneault L. L'implantation en Estrie de l'ordonnance collective sur la prophylaxie post-exposition suite à une piqûre de tique : la perspective des pharmaciens [étude non publiée]. Sherbrooke, Qc : Département de Santé publique de L'Estrie, Faculté de médecine et des sciences de la santé de l'Université de Sherbrooke; 2018.
- Briggs GG, Freeman RK, Towers CV, Forinash AB. *Drugs in pregnancy and lactation: A reference guide to fetal and neonatal risk*. 11^e éd. Philadelphia, 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.
- 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.
- 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>.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Medicines for the prevention of malaria while traveling - Doxycycline. Atlanta, GA : CDC; 2013. Disponible à : <https://www.cdc.gov/malaria/resources/pdf/fsp/drugs/doxycycline.pdf>.

- Centre hospitalier pour enfants de l'est de l'Ontario (CHEO). Algorithme pour la prophylaxie de la maladie de Lyme chez les patients pédiatriques. Ottawa, ON : CHEO; 2018. Disponible à : http://www.cheo.on.ca/uploads/Infectious%20Diseases/CHEO%20Algorithm%20Lyme%20disease_July2018%20FRENCH.pdf.
- Cohlan SQ, Bevelander G, Tiamsic T. Growth inhibition of prematures receiving tetracycline: A clinical and laboratory investigation of tetracycline-induced bone fluorescence. *Am J Dis Child* 1963;105(5):453-61.
- Collège des médecins du Québec (CMQ). Les ordonnances collectives : guide d'exercice. Montréal, Qc : CMQ; 2017. Disponible à : <http://www.cmq.org/publications-pdf/p-1-2017-05-01-fr-ordonnances-collectives.pdf>.
- Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer SM, Gideon PS, et al. Antibiotics potentially used in response to bioterrorism and the risk of major congenital malformations. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2009;23(1):18-28.
- Costello CM, Steere AC, Pinkerton RE, Feder HM Jr. A prospective study of tick bites in an endemic area for Lyme disease. *Conn Med* 1989;53(6):338-40.
- 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>.
- Cross R, Ling C, Day NP, McGready R, Paris DH. Revisiting doxycycline in pregnancy and early childhood – time to rebuild its reputation? *Expert Opin Drug Saf* 2016;15(3):367-82.
- Czeizel AE et Rockenbauer M. Teratogenic study of doxycycline. *Obstet Gynecol* 1997;89(4):524-8.
- Des Vignes F, Piesman J, Heffernan R, Schulze TL, Stafford KC 3rd, Fish D. Effect of tick removal on transmission of *Borrelia burgdorferi* and *Ehrlichia phagocytophila* by *Ixodes scapularis* nymphs. *J Infect Dis* 2001;183(5):773-8.
- Dionne A et Breton S-J. Médicaments contre-indiqués dans la myasthénie. Québec, Qc : CHU de Québec – Université Laval; 2015. Disponible à : http://www.muscle.ca/wp-content/uploads/2012/11/D%C3%A9pliant-Myasth%C3%A9nie-FR_V3_HRFINAL.pdf.
- Eisen RJ et Eisen L. The blacklegged tick, *Ixodes scapularis*: An increasing public health concern. *Trends Parasitol* 2018;34(4):295-309.
- Ferreira E, Martin B, Morin C. Grossesse et allaitement : guide thérapeutique. 2^e éd. Montréal, Qc : Édition du CHU Sainte-Justine; 2013.
- Food and Drug Administration (FDA) et National Consumers League (NCL). Avoid food-drug interactions. A guide from the National Consumers League and U.S. Food and Drug Administration. FDA et NCL; 2013. Disponible à : <https://www.fda.gov/media/79360/download>.
- Forti G et Benincori C. Doxycycline and the teeth. *Lancet* 1969;1(7598):782.

- Gaillard T, Briolant S, Madamet M, Pradines B. The end of a dogma: The safety of doxycycline use in young children for malaria treatment. *Malar J* 2017;16(1):148.
- 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.
- Gonzalez U. Antibiotic prophylaxis for Lyme disease: How the way of reporting a clinical trial can alter the perception of effectiveness. *Arch Dermatol* 2003;139(3):373-5.
- 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; 2018. 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.
- 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.
- Hojgaard A, Eisen RJ, Piesman J. Transmission dynamics of *Borrelia burgdorferi* s.s. during the key third day of feeding by nymphal *Ixodes scapularis* (Acari: Ixodidae). *J Med Entomol* 2008;45(4):732-6.
- Horne HW Jr et Kundsinn RB. The role of mycoplasma among 81 consecutive pregnancies: A prospective study. *Int J Fertil* 1980;25(4):315-7.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). De la pose du diagnostic au traitement de la maladie de Lyme aux stades localisés et disséminés. Rapport en soutien aux outils d'aide à la décision clinique sur le diagnostic et le traitement. 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). Portrait de l'usage de la doxycycline en prévention de la maladie de Lyme chez les personnes couvertes par le régime public d'assurance médicaments du Québec. Québec, Qc : INESSS; 2019b. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/publications.html>.
- Kazy Z, Puho EH, Czeizel AE. Effect of doxycycline treatment during pregnancy for birth outcomes. *Reprod Toxicol* 2007;24(3-4):279-80.
- Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS. Lyme Disease. Dans : *Red Book: 2018-2021 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 31^e éd. Itasca, IL : American Academy of Pediatrics (AAP); 2018 : 515-23
- Korenberg EI, Vorobyeva NN, Moskvitina HG, Gorban L. Prevention of borreliosis in persons bitten by infected ticks. *Infection* 1996;24(2):187-9.
- 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.

- Leenders AC. Single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease. *N Engl J Med* 2001;345(18):1349; author reply 1349-50.
- Légaré F, Kearing S, Clay K, Gagnon S, D'Amours D, Rousseau M, O'Connor A. Are you SURE? Assessing patient decisional conflict with a 4-item screening test. *Can Fam Physician* 2010;56(8):e308-14.
- Levy PD, Kirrane BM, Hexdall AH. Single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease. *N Engl J Med* 2001;345(18):1348-9; author reply 1349-50.
- Lochary ME, Lockhart PB, Williams WT Jr. Doxycycline and staining of permanent teeth. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(5):429-31.
- Maloney EL. The management of Ixodes scapularis bites in the upper Midwest. *WMJ* 2011;110(2):78-81.
- Maraspin V, Lotric-Furlan S, Strle F. Development of erythema migrans in spite of treatment with antibiotics after a tick bite. *Wien Klin Wochenschr* 2002;114(13-14):616-9.
- Meaney-Delman D, Rasmussen SA, Beigi RH, Zotti ME, Hutchings Y, Bower WA, et al. Prophylaxis and treatment of anthrax in pregnant women. *Obstet Gynecol* 2013;122(4):885-900.
- Meyerhoff J. Single-dose doxycycline prevented Lyme disease after an Ixodes scapularis tick bite. *ACP J Club* 2002;136(2):56-7.
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Avant qu'une tique vous pique... Québec, Qc : MSSS; 2018. Disponible à : <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2018/18-227-01F.pdf>.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *BMJ* 2009;339:b2535.
- Muanda FT, Sheehy O, Bérard A. Use of antibiotics during pregnancy and the risk of major congenital malformations: A population based cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2017a;83(11):2557-71.
- Muanda FT, Sheehy O, Bérard A. Use of antibiotics during pregnancy and risk of spontaneous abortion. *CMAJ* 2017b;189(17):E625-33.
- Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D, Falco RC, Freeman K, McKenna D, et al. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an Ixodes scapularis tick bite. *N Engl J Med* 2001;345(2):79-84.
- National Health Service (NHS). Doxycycline [site Web]. Londres, Angleterre : NHS; 2018. Disponible à : <https://www.nhs.uk/medicines/doxycycline/>.
- National Institute for Health and Care Excellence. Lyme disease. NICE guideline [NG95]. Londres, Angleterre : NICE; 2018. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng95>.
- Piesman J et Dolan MC. Protection against lyme disease spirochete transmission provided by prompt removal of nymphal Ixodes scapularis (Acari: Ixodidae). *J Med Entomol* 2002;39(3):509-12.

- Piesman J, Mather TN, Sinsky RJ, Spielman A. Duration of tick attachment and *Borrelia burgdorferi* transmission. *J Clin Microbiol* 1987;25(3):557-8.
- Poloczek SV. [Possibility of tooth discoloration after doxycycline therapy in infants and small children from the view point of the residential pediatricist] (article en allemand). *Z Allgemeinmed* 1975;51(11):549-50.
- Pöyhönen H, Nurmi M, Peltola V, Alaluusua S, Ruuskanen O, Lahdesmaki T. Dental staining after doxycycline use in children. *J Antimicrob Chemother* 2017;72(10):2887-90.
- Renaud C, Doyon-Trottier E, Buteau C, Blais D, Roy H. La Maladie de Lyme – Guide clinique. Montréal, Qc : CHU Sainte-Justine; 2018. Disponible à : <https://www.chusj.org/CORPO/files/f9/f917c341-bdf5-47c2-a2bd-629dc383fd95.pdf>.
- Schwameis M, Kundig T, Huber G, von Bidder L, Meinel L, Weisser R, et al. Topical azithromycin for the prevention of Lyme borreliosis: A randomised, placebo-controlled, phase 3 efficacy trial. *Lancet Infect Dis* 2017;17(3):322-9.
- Shapiro ED. Doxycycline for tick bites—Not for everyone. *N Engl J Med* 2001;345(2):133-4.
- Shapiro ED, Gerber MA, Holabird NB, Berg AT, Feder HM Jr, Bell GL, et al. A controlled trial of antimicrobial prophylaxis for Lyme disease after deer-tick bites. *N Engl J Med* 1992;327(25):1769-73.
- Sood SK, Salzman MB, Johnson BJ, Happ CM, Feig K, Carmody L, et al. Duration of tick attachment as a predictor of the risk of Lyme disease in an area in which Lyme disease is endemic. *J Infect Dis* 1997;175(4):996-9.
- 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.
- Todd SR, Dahlgren FS, Traeger MS, Beltran-Aguilar ED, Marianos DW, Hamilton C, et al. No visible dental staining in children treated with doxycycline for suspected Rocky Mountain Spotted Fever. *J Pediatr* 2015;166(5):1246-51.
- Volkman D. Chemoprophylaxis against Lyme disease. *Lancet Infect Dis* 2008;8(3):145; author reply 146-7.
- Volkman D. Prophylaxis after tick bites. *Lancet Infect Dis* 2007;7(6):370-1.
- Volovitz B, Shkap R, Amir J, Calderon S, Varsano I, Nussinovitch M. Absence of tooth staining with doxycycline treatment in young children. *Clin Pediatr (Phila)* 2007;46(2):121-6.
- Warshafsky S, Lee DH, Francois LK, Nowakowski J, Nadelman RB, Wormser GP. Efficacy of antibiotic prophylaxis for the prevention of Lyme disease: An updated systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(6):1137-44.
- Warshafsky S, Nowakowski J, Nadelman RB, Kamer RS, Peterson SJ, Wormser GP. Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of Lyme disease. *J Gen Intern Med* 1996;11(6):329-33.

- Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Dumler JS, O'Connell S, Radolf JD, Nadelman RB. Single-dose prophylaxis against Lyme disease. *Lancet Infect Dis* 2007;7(6):371-3.
- Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klemperer MS, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2006;43(9):1089-134.

ANNEXE A

Critères d'appréciation de la qualité des données scientifiques, du niveau de preuve scientifique, et de la valeur de l'ensemble de la preuve

Tableau A-1. Formulaire d'appréciation de la qualité des données scientifiques

Critères d'appréciation	Échelles d'appréciation
Qualité méthodologiques des études - La quantité d'études incluses dans la synthèse de données. - Le plan d'étude optimal pour répondre à la question d'évaluation. - Le risque de biais/respect des critères méthodologiques. - La précision (taille de l'échantillon optimale et puissance statistique)	Qualité élevée ✓ Au moins une étude ou une synthèse d'études dont les plans sont appropriés pour répondre à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais. OU ✓ Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont suffisamment appropriés pour répondre à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais. Qualité modérée ✓ Une ou deux études dont les plans sont suffisamment appropriés pour répondre à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais. ✓ Une synthèse d'études dont les plans sont peu appropriés pour la question d'évaluation ou clinique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais. Qualité faible ✓ Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de moyenne qualité méthodologique avec un risque modéré de biais. ✓ Une ou deux études dont les plans sont peu appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un risque modéré de biais. Qualité très faible ✓ Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de faible qualité méthodologique avec un risque majeur de biais. ✓ Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont suffisamment appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de faible qualité méthodologique avec un risque majeur de biais. ✓ Au moins une étude ou synthèse d'études dont les plans sont peu appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de faible qualité méthodologique avec un risque majeur de biais.
Cohérence / fiabilité (dependability) - La cohérence dans l'effet de l'intervention, en considérant la comparabilité des populations, des méthodes et des outils de mesure. - La complémentarité et la diversité des méthodes et des mesures.	Cohérence très élevée ✓ Toutes les études sont cohérentes. Cohérence élevée ✓ La plupart des études sont cohérentes et l'incohérence peut être expliquée. Cohérence modérée ✓ L'incohérence reflète une véritable incertitude autour de la question clinique. Cohérence faible ✓ Les études sont incohérentes. Non applicable (1 seule étude)

Critères d'appréciation	Échelles d'appréciation
Impact clinique ou organisationnel • L'importance clinique/organisationnelle/sociale de l'effet. • L'atteinte des objectifs d'intervention.	Impact très élevé ✓ L'impact clinique des résultats est très grand. Impact élevé ✓ L'impact clinique des résultats est substantiel ou important. Impact modéré ✓ L'impact clinique des résultats est modéré. Impact faible ✓ L'impact clinique des résultats est limité ou insuffisant.
La généralisabilité / transférabilité • La similarité entre les populations et les contextes à l'étude et ceux ciblés. • La possibilité d'adaptation de l'intervention.	Généralisabilité/transférabilité très élevée ✓ La population étudiée est la même que la population ciblée. Par conséquent, les résultats rapportés dans la littérature sont généralisables à la population cible. Généralisabilité/transférabilité élevée ✓ La population étudiée est similaire à la population ciblée. Par conséquent, les résultats rapportés dans la littérature sont généralisables à la population cible avec quelques mises en garde. Généralisabilité/transférabilité modérée ✓ La population étudiée diffère de la population ciblée. Par conséquent, les résultats rapportés dans la littérature ne sont pas directement généralisables à la population cible, mais pourraient être appliqués de façon judicieuse à la population ciblée. Généralisabilité/transférabilité faible ✓ La population étudiée diffère de la population ciblée. Par conséquent, les résultats rapportés dans la littérature ne sont pas directement généralisables à la population cible et il est difficile de juger s'il est judicieux de les appliquer à la population ciblée.

Tableau A-2. Attribution du niveau de preuve scientifique en fonction des critères d'appréciation de la preuve

Niveau de preuve	Définition
Élevé	Tous les critères ont obtenu une appréciation positive. 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 soit fortement affectée par les résultats d'études futures.
Modéré	La plupart des critères ont obtenu une appréciation positive. Les évaluateurs ont un niveau de confiance modéré que l'effet estimé soit comparable aux objectifs d'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 obtenus une appréciation négative. Les évaluateurs ont un faible niveau de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs d'intervention. Il est très probable que la conclusion tirée de ces données soit fortement affectée par les résultats d'études futures.
Insuffisant	Aucune donnée scientifique n'est disponible ou les données disponibles sont insuffisantes. Les évaluateurs n'ont aucune confiance du lien entre l'effet estimé et les objectifs d'intervention ou ne peuvent pas tirer de conclusions à partir des données présentées.

Tableau A-3. Critères décisionnels pour l'appréciation de la valeur de l'ensemble de la preuve

Critères décisionnels	Définition
Énoncé et niveau de preuve scientifique	Constats issus de l'analyse des données scientifiques ainsi que la qualité globale
Aspects cliniques, épidémiologiques et organisationnels	Aspects jugés importants dans le processus décisionnel menant aux recommandations : histoire naturelle de la maladie ou de la condition, gravité de la maladie ou de la condition, prévalence, traitements alternatifs disponibles et jugés efficaces, etc.)
Applicabilité de l'intervention	Appréciation de la pertinence des constats issus de la preuve scientifique pour le système de santé ou le contexte clinique dans lequel les recommandations seront implantées. Appréciation de la possibilité d'application de l'intervention proposée (barrières et facteurs facilitants). Appréciation de la capacité d'application de l'intervention proposée (ressources disponibles). Conformité aux valeurs et normes sociétales et aux lois et réglementations.
Acceptabilité	Accessibilité de l'intervention proposée (géographique, organisationnelle, économique, socioculturel) Commodités d'administration de l'intervention proposée. Attentes, préférences et valeurs des patients, des usagers ou des proches d'usagers pour les effets, les risques et les coûts de l'intervention. Préférences et valeurs des intervenants du système de la santé et des services sociaux pour les modalités cliniques et de pratique pour l'administration de l'intervention.

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

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563

inesss.qc.ca

