

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Maladie de Lyme dite chronique : état actuel des connaissances scientifiques et portrait des différentes perspectives

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

Direction de l'évaluation et de la pertinence
des modes d'intervention en santé et Direction
de l'évaluation des médicaments et des
technologies à des fins de remboursement



Maladie de Lyme dite chronique : état actuel des connaissances scientifiques et portrait des différentes perspectives

Rédaction

Geneviève Morrow
Geneviève Robitaille

Collaboration

Olivier Demers-Payette
Isabelle Dufort
Hélène Guay
Caroline Poisson

Coordination scientifique

Mélanie Tardif

Adjointe à la direction

Ann Lévesque

Direction

Sylvie Bouchard
Catherine Truchon



Le présent produit de connaissance a été présenté au Comité d'excellence clinique en usage optimal du médicament de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 9 juin 2020.

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

Membres de l'équipe de projet

Auteures principales

Geneviève Morrow, Ph. D.
Geneviève Robitaille, Ph. D.

Collaborateurs internes

Olivier Demers-Payette, Ph. D.
Isabelle Dufort, Ph. D.
Hélène Guay, Ph. D.
Caroline Poisson, Ph. D.

Coordonnatrice scientifique

Mélanie Tardif, Ph. D.

Adjointe à la direction

Ann Lévesque, Ph. D.

Directrices

Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., M.B.A.
Catherine Truchon, Ph. D., M. Sc. Adm.

Repérage d'information scientifique

Mathieu Plamondon, M.S.I.

Soutien administratif

Jean Talbot

Équipe de l'édition

Denis Santerre
Hélène St-Hilaire
Nathalie Vanier

Sous la coordination de

Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de

Littera Plus, révision linguistique
Mark A. Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2021
Bibliothèque et Archives Canada, 2021
ISBN 978-2-550-88761-4 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2021

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). Maladie de Lyme dite chronique : état actuel des connaissances scientifiques et portrait des différentes perspectives. Rédigé par Geneviève Morrow et Geneviève Robitaille. Québec, Qc : INESSS; 2021. 160 p.

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

Comité consultatif

Pour ce rapport, les membres du comité d'experts sont :

D^{re} Cybèle Bergeron, FRCPC (*Fellow of The Royal College of Physicians of Canada*), microbiologiste-infectiologue et infectiologue pédiatrique, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS), Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux (CIUSSS) de l'Estrie

M. Claude Cartier, patient partenaire, Estrie

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

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

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

D^{re} Dominique Friedmann, FRCPC, dermatologiste, Clinique médicale Pierre-Boucher, Longueuil (jusqu'à janvier 2020)

D^{re} Josée Héroux, FRCPC, dermatologiste, Hôpital de Granby, CIUSSS de l'Estrie – CHUS (jusqu'à septembre 2019)

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

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

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

D^{re} Louise Lambert, médecin de famille, Direction de santé publique, Centre intégré de santé et de services sociaux (CISSS) de la Montérégie-Centre

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

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

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

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

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

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

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

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

D^r Matthieu Vincent, FRCPC, spécialiste en médecine d'urgence et en médecine d'urgence pédiatrique, urgentologue, Département d'urgence de l'Hôpital Charles-Le Moyne, urgentologue pédiatrique, Département d'urgence du CHU Sainte-Justine, professeur adjoint d'enseignement clinique, Université de Sherbrooke, professeur adjoint au Département de pédiatrie, Université McGill, directeur du cours *Advanced Anaphylaxis Life Support*, administrateur délégué, représentant du Réseau universitaire intégré de santé et de services sociaux (RUISSS) Sherbrooke à l'Association des médecins d'urgence du Québec

Comité de suivi

Pour ce rapport, les membres du comité de suivi sont :

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)

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

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)

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

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

D^r Yves Jalbert, représentant de la Direction générale adjointe de la santé publique (DGAPSP), MSSS (à partir de janvier 2020)

D^{re} Lucie Poitras, représentante de la Direction générale adjointe des services hospitaliers, du médicament et de la pertinence clinique (DGASHMPC), MSSS

D^r Yves Robert, représentant du CMQ

M. Francois Sanschagrin, représentant de la Direction de la biovigilance et de la biologie médicale (DBBM), MSSS

D^{re} Louise Valiquette, représentante de la DGAPSP, MSSS (jusqu'en décembre 2019)

Lecteurs externes

Pour ce rapport, les lecteurs externes sont :

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

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

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

Associations de patients

La mission de l'Association québécoise de la maladie de Lyme (AQML) est de faire connaître la maladie de même que 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 divers 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 :

M^{me} Chantal Barabé (présente aux rencontres à partir de mai 2019)

M^{me} Catherine Breton (présente aux rencontres jusqu'en mai 2019)

M. Pierre G. Dubois (présent lors de la rencontre en décembre 2019)

M. Robert Huneault (présent aux rencontres jusqu'en décembre 2019)

M^{me} Sophie Legault (présente aux rencontres jusqu'en mai 2019)

M. Jérémie Meier-Sénéchal (présent lors de la rencontre en décembre 2019)

M^{me} Annie Roussy (présente à toutes les rencontres depuis 2018)

La mission d'Enfance Lyme Québec (ELQ) est d'informer la population sur les risques des maladies transmises par les tiques, de la prévention jusqu'à la phase chronique,

ainsi que d'orienter et de faciliter le cheminement des enfants atteints et celui de leur famille. De plus, l'association se veut la voix des familles auprès des instances médicales, scolaires et politiques afin que leurs besoins soient entendus.

Pour ces travaux, les représentants suivants d'ELQ ont été consultés pour collecter des savoirs expérientiels :

M. Georges Kassatly

M^{me} Audrey Munger

Patients, usagers, proches aidants et citoyens

L'Institut tient à remercier les huit personnes qui ont accepté de participer aux entrevues individuelles dans le cadre de ces travaux. Le partage très généreux de leur vécu avec la maladie, de leur expérience de soins ainsi que de leurs besoins et attentes a permis d'enrichir les travaux.

Comité d'excellence clinique en usage optimal du médicament

D^r Pierre Ernst, pneumologue, Hôpital général juif de Montréal, professeur titulaire, Université McGill (président)

M^{me} Sylvie Desagné, pharmacienne, CIUSSS de la Capitale-Nationale (vice-présidente)

M. Georges-Émile Bourgault, pharmacien, CIUSSS de la Capitale-Nationale (jusqu'en novembre 2019)

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

M. Benoît Cossette, professeur, Université de Sherbrooke

D^{re} Lucie Deshaies, médecin de famille, CIUSSS de la Capitale-Nationale

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

M. Jean-Simon Fortin, conseiller en éthique, Centre d'éthique du CISSS de Laval

M^{me} Karina Gauthier, B. Pharm., M. Sc., pharmacienne, CISSS de Laval (jusqu'en janvier 2020)

D^{re} Catherine Hamel, médecin de famille, CISSS de la Montérégie-Ouest (jusqu'en décembre 2019)

M^{me} Nancy Lavoie, infirmière praticienne spécialisée – première ligne (IPSPL), CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal

M. Simon Lessard, Pharm. D., MBA, CRE, CTE, pharmacien propriétaire, Pharmacie Simon Lessard

D^r Howard Margolese, M.D., CM, M. Sc., FRCPC, psychiatre et psychopharmacologiste, chef de service du programme Schizophrénie, professeur agrégé, Département de psychiatrie, Université McGill (jusqu'en novembre 2019)

M. David Buetti, membre citoyen (jusqu'en décembre 2019)

M^{me} Marie-Josée Gibeault, membre citoyenne (jusqu'en décembre 2020)

M. Jean-François Proteau, membre citoyen

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 :

D^r John Aucott, microbiologiste-infectiologue, *Associate professor of medicine*, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, États-Unis

D^r Eric Chan, docteur en naturopathie, Pangaea Clinic of Naturopathic Medicine Inc., Richmond, Colombie-Britannique

M^{me} Isabelle Ganache, directrice, Bureau du développement et du soutien méthodologique et de l'éthique, Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

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

M^{me} Audrey L'Espérance, conseillère stratégique et associée de recherche au Centre d'excellence sur le partenariat avec les patients et le public (CEPPP)

D^r Kenneth B. Liegner, médecine interne, pratique privée, Pawling, New York, États-Unis, Northwell Hospital Systems: Northern Westchester Hospital, Mount Kisco, New York, États-Unis, Nuvance Hospital Systems: The Sharon Hospital, Sharon, Connecticut, États-Unis

M. Louis Lothead, patient partenaire, CEPPP-INESSS

D^{re} Marie Matheson, docteure en naturopathie, BioHeal Ottawa, Ottawa, Ontario

D^{re} Maureen McShane, omnipratienne, pratique privée, Plattsburgh, New York, États-Unis

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

D^r Christian Perronne, PU-PH (professeur des universités – praticien hospitalier), Maladies infectieuses et tropicales, Hôpital universitaire Raymond Poincaré (Assistance publique – Hôpitaux de Paris), Département d'infectiologie, Université de Versailles, Saint Quentin, Paris-Scalay, Garches, France

M. Éric Potvin, coordonnateur scientifique, Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement, Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

D^r Raphael Stricker, médecine interne, Union Square Medical Associates, San Francisco, Californie, États-Unis

M^{me} Caroline Wong, gestionnaire de direction, Centre d'excellence sur le partenariat avec les patients et le public (CEPPP)

Déclaration d'intérêts

Les membres de l'équipe de projet de l'INESSS déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts. Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de ce projet. Les membres du comité consultatif sur la maladie de Lyme, les membres du comité de suivi, les représentants de l'Association québécoise de la maladie de Lyme et d'Enfance Lyme Québec consultés ainsi que 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-conseils ou comme conférencier, subventions pour participer à des congrès et subventions de recherche par EMD Serono, Roche, Biogen, Genzyme, AB Science, les Instituts de recherche en santé du Canada et la Société canadienne de la sclérose en plaques.

Responsabilité

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

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	V
SIGLES ET ACRONYMES	IX
GLOSSAIRE	XII
INTRODUCTION.....	1
1. MÉTHODOLOGIE.....	5
1.1. Questions d'évaluation.....	5
1.2. Recherche et méthode de synthèse des données scientifiques puis de l'information et des recommandations cliniques et organisationnelles publiées	7
1.2.1. Repérage des données scientifiques, de l'information clinique et des recommandations publiées	7
1.2.2. Sélection des documents	8
1.2.3. Évaluation de la qualité méthodologique	11
1.2.4. Extraction des données scientifiques, de l'information clinique et des recommandations publiées	12
1.2.5. Analyse et synthèse des données scientifiques.....	13
1.3. Recherche et méthode de synthèse de l'information contextuelle et de la perspective des parties prenantes.....	14
1.3.1. Information contextuelle à partir de documents destinés aux cliniciens et édités au Québec ou au Canada	15
1.3.2. Information contextuelle et perspective des parties prenantes à partir des consultations.....	15
1.4. Validation par les pairs.....	20
1.5. Mise à jour.....	21
2. DESCRIPTION DES DOCUMENTS.....	22
2.1. Données scientifiques, information et recommandations cliniques publiées	22
2.1.1. Guides de pratique clinique et lignes directrices	22
2.1.2. Ouvrages de référence clinique.....	23
2.1.3. Revues systématiques.....	23
2.1.4. Études primaires.....	25
3. MALADIE DE LYME ET SYMPTÔMES PERSISTANTS	27
4. HYPOTHÈSES RELATIVES À LA PLAUSIBILITÉ QUE LA MALADIE DE LYME SOIT À L'ORIGINE DE SYMPTÔMES SYSTÉMIQUES GÉNÉRAUX ET PERSISTANTS	34
4.1. Étiologie des symptômes persistants chez les personnes qui ont un antécédent de maladie de Lyme avérée.....	34
4.1.1. Dommages causés par l'infection.....	34
4.1.2. Survie des bactéries du complexe <i>B. burgdorferi</i> s.l. à l'antibiothérapie	38
4.1.3. Présence d'infections concomitantes.....	43

4.2.	Étiologie des symptômes persistants chez les personnes sans antécédent de maladie de Lyme avérée.....	48
4.2.1.	Interférence avec la réponse immunitaire humorale.....	48
4.2.2.	Évasion du système immunitaire.....	51
4.2.3.	Infection par les bactéries du genre <i>Borrelia</i> , qui n'est pas détectable avec les tests sérologiques actuels.....	52
4.2.4.	Transmission des bactéries du complexe <i>B. burgdorferi s.l.</i> autrement que par les tiques.....	56
4.2.5.	Présence d'infections concomitantes.....	71
5.	APPROCHES DIAGNOSTIQUES ET ANALYSES DE LABORATOIRE.....	74
5.1.	Questionnaire d'Horowitz.....	74
5.2.	Autres interprétations des tests sérologiques.....	76
5.2.1.	Résultats d'IgM chez les personnes qui ont des symptômes depuis plus de 30 jours.....	77
5.2.2.	Critères de positivité des résultats d'immunobuvardage développés par certains laboratoires privés.....	78
5.3.	Test de transformation lymphocytaire.....	82
5.4.	Compte des lymphocytes CD57+/CD3- NK activés.....	83
5.5.	Traitement d'épreuve.....	84
5.6.	Réaction de Jarisch-Herxheimer.....	87
6.	TRAITEMENTS ANTI-INFECTIEUX PROLONGÉS SIMPLES OU COMBINÉS.....	90
6.1.	État des connaissances scientifiques.....	90
6.1.1.	Traitement antibiotique prolongé simple.....	91
6.1.2.	Traitement antibiotique prolongé combiné.....	96
6.1.3.	Traitement antibiotique prolongé combiné à d'autres anti-infectieux.....	103
6.2.	Perspective et recommandations des sociétés savantes et des agences d'évaluation des technologies.....	105
6.3.	Perspective des cliniciens.....	106
7.	AUTRES OPTIONS THÉRAPEUTIQUES PHARMACOLOGIQUES OU NON PHARMACOLOGIQUES.....	111
7.1.	État des connaissances scientifiques.....	111
7.1.1.	Traitements en lien avec l'oxygène.....	112
7.1.2.	Traitements pharmacologiques non antibiotiques.....	114
7.1.3.	Phytothérapie.....	119
7.2.	Perspectives et recommandations des sociétés savantes et des agences d'évaluation.....	119
7.3.	Perspective des cliniciens.....	120
8.	PROGRAMME D'EXERCICE PHYSIQUE ET PSYCHOTHÉRAPIE COGNITIVO-COMPORTEMENTALE.....	124
8.1.	État des connaissances scientifiques.....	124
8.2.	Perspectives et recommandations des sociétés savantes et des agences d'évaluation.....	124
8.3.	Perspective des cliniciens.....	125
	DISCUSSION.....	127

CONCLUSION	133
RÉFÉRENCES.....	134
ANNEXE A.....	153
Définition du SPTML selon l'IDSA (2006) et les SSID-SSN (2016)	153
ANNEXE B.....	155
Cas supplémentaires répertoriés par l'INESSS relativement à la transmission verticale des bactéries du complexe <i>B. burgdorferi s.l.</i>	155
ANNEXE C.....	157
Distributions des cas dans le cadre de l'évaluation du risque de transmission des bactéries du complexe <i>B. burgdorferi s.l.</i> de la mère à l'enfant.....	157

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Critères d'inclusion et d'exclusion des documents pour la réalisation des revues systématiques de données scientifiques.....	9
Tableau 2	Critères d'inclusion et d'exclusion des documents pour la réalisation de la revue systématique des documents publiés contenant de l'information et des recommandations cliniques	11
Tableau 3	Appréciation globale de la qualité de la preuve scientifique.....	14
Tableau 4	Génoespèces du complexe <i>Borrelia burgdorferi s.l.</i> présentes en Amérique du Nord....	53
Tableau 5	Autopsies périnatales pour lesquelles la maladie de Lyme est documentée chez la mère.....	59
Tableau 6	Sommaire des 215 cas répertoriés par l'INESSS pour évaluer la possibilité de transmission verticale de la maladie de Lyme.....	61
Tableau 7	Proportion d'issues défavorables de la grossesse chez des femmes atteintes d'une maladie de Lyme gestationnelle diagnostiquée.....	65
Tableau 8	Mesure d'association des issues défavorables de la grossesse chez les femmes enceintes atteintes de la maladie de Lyme en fonction de l'administration ou non d'un traitement	67
Tableau 9	Recommandations des Centers for Disease Control and Prevention relativement aux tests d'immunobuvardage dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord	77
Tableau 10	Antigènes analysés et critères de positivité de l'immunobuvardage suggérés par le laboratoire IGeneX ^{MC}	79
Tableau 11	Évaluation des fonctions cognitives globales selon les différents groupes de traitement et les temps de suivi	92
Tableau 12	Mesure de la qualité de vie douze semaines après la fin de la période de traitement du groupe qui a reçu de l'amoxicilline vs le groupe placebo	95
Tableau 13	Effets indésirables et abandons observés en cours de traitement	96
Tableau 14	Mesure de la qualité de vie lors de l'analyse intermédiaire du groupe qui a reçu une combinaison d'antibiotiques (ceftriaxone/doxycycline) vs le groupe placebo 24 semaines après le début du traitement	97

Tableau 15	Mesure de la qualité de vie et du niveau de fatigue à la fin de la période de traitement du groupe doxycycline vs groupe placebo	99
Tableau 16	Pourcentage de sévérité pour chaque symptôme évalué par les participants lors de leur entrée dans l'étude (T0) et après six mois (T6) de thérapie combinée	102
Tableau 17	Mesure de la qualité de vie et du niveau de fatigue à la fin de la période de traitement du groupe clarithromycine-hydroxychloroquine comparativement au groupe placebo	104
Tableau 18	Mesure de la qualité de vie et du niveau de fatigue à la fin de la période de traitement du groupe clarithromycine/hydroxychloroquine comparativement au groupe doxycycline	104
Tableau A-1	Comparaison des définitions du SPTML selon l'IDSA (2006) et les SSID-SSN (2016).....	153
Tableau C-1	Sommaire des cas de maladie de Lyme gestationnelle pour lesquels un test de détection sérologique ou bactérienne a été documenté et dont au moins un des résultats obtenus est positif ou équivoque chez l'enfant.....	157
Tableau C-2	Sommaire des cas de maladie de Lyme gestationnelle pour lesquels un test de détection sérologique ou bactérienne a été documenté et pour lesquels tous les résultats obtenus sont négatifs chez l'enfant.....	159

RÉSUMÉ

Introduction

Le diagnostic de la maladie de Lyme est complexe, et l'information qui circule au sujet de cette maladie sur différents sites Web et médias sociaux n'est pas toujours cohérente avec les données scientifiques. La communauté médicale est à la base divisée quant à la possibilité que la maladie de Lyme puisse être à l'origine de symptômes systémiques généraux et persistants. De nombreuses préoccupations et incertitudes persistent également au regard de la fiabilité des analyses de laboratoire et de l'efficacité des traitements antibiotiques. Malgré ces incertitudes, la présence de tels symptômes persistants, souvent importants, est une réalité pour de nombreuses personnes et elle est à l'origine de plusieurs consultations médicales et requêtes d'analyses de laboratoire ou d'examens spécialisés. De plus, certaines personnes qui sont aux prises avec de tels symptômes et qui en recherchent la cause prennent leurs distances avec le système de santé québécois conventionnel. Elles se tournent alors vers des cliniciens qui se spécialisent notamment dans la prise en charge d'une telle clientèle ou elles ont recours à des analyses effectuées par certains laboratoires privés ainsi qu'à des traitements, pharmacologiques ou non.

À la demande de trois directions du ministère de la Santé et des Services sociaux, l'INESSS a publié en mai 2019 des recommandations cliniques et de mise-en-œuvre concernant le diagnostic, le traitement et la prise en charge des personnes atteintes aux stades localisé et disséminés de la maladie de Lyme afin d'outiller les professionnels de la santé, particulièrement ceux de la première ligne, face à cette maladie en progression. Pour la continuité des travaux, le Ministère a notamment demandé à l'INESSS d'apporter un éclairage scientifique sur la plausibilité que la maladie de Lyme puisse être à l'origine de symptômes systémiques généraux et persistants, de dresser un portrait de l'expérience des personnes qui sont aux prises avec de tels symptômes et de formuler des recommandations relatives à la prise en charge des personnes chez qui la maladie de Lyme est suspectée ou avérée. L'objectif du présent rapport est de détailler l'information recueillie au cours des travaux à propos :

- de la plausibilité que la maladie de Lyme puisse être à l'origine de symptômes systémiques généraux et persistants;
- de la contribution d'approches et d'analyses de laboratoire au processus diagnostique;
- des avantages et des risques des traitements prolongés simples ou combinés et de ceux d'autres options thérapeutiques, pharmacologiques ou non, suggérées dans ce contexte.

La collecte de cette information a contribué à l'élaboration de l'avis et des recommandations qui ont émané des travaux.

Méthodologie

Pour réaliser cet état des connaissances, l'INESSS a colligé les données scientifiques, les recommandations de bonnes pratiques cliniques publiées par des sociétés savantes et des agences d'évaluation, et la perspective de différentes parties prenantes, y compris celle des patients ainsi que de cliniciens dont la pratique est variée face à la maladie de Lyme. Pour ce faire, une recherche systématique de la littérature scientifique publiée en français et en anglais et portant sur les aspects à documenter, puis des guides de pratique et lignes directrices publiés en Amérique du Nord et en Europe a été réalisée. Une recherche complémentaire au moyen du moteur de recherche Google a aussi été effectuée pour repérer des rapports, normes de pratique, règlements et lignes directrices publiés, puis elle s'est étendue aux sites Web gouvernementaux des agences de santé publique et ministères de la santé canadien, étatsunien, français, britannique, néozélandais et australien. Les sites Web et les documents publics de l'Association québécoise de la maladie de Lyme et d'Enfance Lyme Québec ont aussi été consultés.

Pour recueillir les différentes perspectives, l'INESSS a créé un comité consultatif formé de cliniciens, dont des médecins spécialistes, d'experts en analyse de laboratoire, en surveillance acarologique et en santé publique ainsi que de patients partenaires atteints de la maladie de Lyme. De plus, des cliniciens qui se spécialisent notamment dans la prise en charge de personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme ont été consultés au moyen d'entrevues ou d'un sondage pour colliger la perspective de cliniciens qui ont différents points de vue. Finalement, des consultations auprès de représentants de l'Association québécoise de la maladie de Lyme et d'Enfance Lyme Québec, puis des entrevues avec des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme ainsi que des parents d'enfants atteints de tels symptômes ont été effectuées. La perspective des patients a été complétée par les histoires de cas décrits dans des documents fournis par les associations de patients et par celles évoquées par les différentes personnes consultées.

Résultats

La condition de certaines personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants, constants ou cycliques, est attribuée à la maladie de Lyme. Parmi ces personnes, certaines ont un antécédent de maladie de Lyme avérée (diagnostic établi avec un haut degré de certitude), et d'autres non.

Bien que les termes « maladie de Lyme chronique » et « syndrome post-traitement de la maladie de Lyme » soient largement employés dans la littérature pour décrire les personnes qui ont des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme, ces termes ne font pas consensus tant dans les sociétés savantes et les agences d'évaluation des technologies que chez les cliniciens. Il ressort de l'analyse de l'information recueillie que ces termes correspondent en fait à des conditions mal circonscrites et pour lesquelles l'étiologie des symptômes persistants est attribuée à différentes causes, et même à différents agents pathogènes. De plus, les données scientifiques disponibles relativement aux diverses hypothèses suggérées pour expliquer

comment l'infection par les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* pourrait engendrer des symptômes systémiques généraux et persistants sont limitées, surtout en ce qui a trait aux études conduites chez l'humain. L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet donc pas de statuer sur la plausibilité que les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* soient, d'une façon directe ou indirecte, à l'origine de symptômes qui perdurent chez les personnes qui ont un antécédent de maladie de Lyme avérée. Il ne permet pas non plus de statuer sur la plausibilité que l'infection n'ait pas été diagnostiquée en raison d'un résultat négatif de la sérologie, de la transmission de la bactérie indépendamment des tiques ou de la présence d'infections concomitantes qui affecteraient le cours de la maladie chez les personnes sans antécédent de maladie de Lyme avérée.

Les présents travaux démontrent donc que la condition des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme est mal circonscrite et que d'autres travaux de recherche sont nécessaires pour mieux comprendre l'étiologie de ces symptômes, tant chez les personnes traitées que chez celles non traitées. Comme les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* ne seraient pas les seuls agents étiologiques possibles dans ce contexte et que d'autres mécanismes de nature non infectieuse pourraient aussi être impliqués, de même que d'autres conditions cliniques, les données recueillies à propos de ces personnes doivent être analysées séparément de celles recueillies dans le contexte de la maladie de Lyme aux stades localisé et disséminés. Cette distinction n'empêche pas que, dans le groupe de patients dont l'étiologie des symptômes n'est pas circonscrite, certaines personnes pourraient avoir la maladie de Lyme ou un antécédent de maladie de Lyme avérée. Elle est simplement le reflet de l'incertitude scientifique autour de la condition des patients de ce groupe et de leur hétérogénéité.

Différentes analyses de laboratoire sont suggérées pour contribuer au diagnostic des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme. Celles qui ont fait l'objet d'une revue systématique de la littérature scientifique ne sont pas spécifiques aux bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.*, et aucune étude qui aurait évalué leur contribution au diagnostic des personnes présentant des symptômes persistants, qu'elles aient ou non un antécédent de maladie de Lyme avérée, n'a été repérée. Alors que l'ensemble de l'information recueillie ne permet pas de statuer sur la contribution de ces analyses au diagnostic, elle suggère un apport limité et la nécessité de poursuivre la recherche pour développer des analyses de laboratoire plus adéquates.

Les données scientifiques actuellement disponibles suggèrent que les traitements anti-infectieux prolongés simples ou combinés ne sont que peu, ou pas, efficaces pour résoudre les symptômes persistants ou améliorer la qualité de vie. Des limites méthodologiques, et le fait que les études ont toutes été menées sur une population hétérogène de personnes, affectent toutefois le niveau de certitude à l'égard de ces résultats. De plus, seules des études conduites chez des personnes qui avaient un antécédent de maladie de Lyme avérée ont été repérées par la recherche systématique de la littérature scientifique. Leurs conclusions sont donc difficilement généralisables à

l'ensemble de celles et ceux qui présentent des symptômes persistants attribués à la maladie de Lyme, puisque certaines de ces personnes n'ont pas d'antécédent de maladie de Lyme avérée. Par ailleurs, certains cliniciens prescrivent ce type de traitement sur une base empirique et interprètent la diminution des symptômes ou la survenue d'une réaction de type Jarisch-Herxheimer comme une preuve d'infection active. Cependant, aucune donnée scientifique ne permet d'évaluer la contribution de cette approche au diagnostic. Bien qu'il ne soit pas possible de statuer sur l'efficacité ni sur l'innocuité des traitements anti-infectieux prolongés d'après l'information recueillie, il semble y avoir un intérêt à conduire des études mieux conçues et à colliger des données en contexte réel de soins.

Différentes approches thérapeutiques, pharmacologiques ou non, sont proposées dans la littérature, dans des sites Web des groupes d'intérêts et dans différents médias sociaux pour soulager les symptômes, prévenir les récives, renforcer le système immunitaire ou traiter une infection active. Les données scientifiques disponibles sur ces approches sont toutefois très succinctes, et rarement plus d'un cas est rapporté par publication. Comme pour les traitements anti-infectieux prolongés, l'information recueillie ne permet pas de statuer sur l'efficacité et l'innocuité de ces options thérapeutiques chez les personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme, qu'elles aient un ou non un antécédent de maladie de Lyme avérée. Il y aurait cependant un avantage à colliger des données sur certaines approches, notamment celles dont l'efficacité et l'innocuité ont déjà été démontrées dans d'autres pathologies complexes.

Conclusion

La revue de l'état actuel des connaissances scientifiques n'a pas permis de confirmer ou d'infirmer que l'infection par les bactéries du complexe *B. burgdorferi* s.l. peut, de façon directe ou indirecte, être à l'origine de symptômes systémiques généraux et persistants, qu'il y ait ou non un antécédent de maladie de Lyme avérée. Elle n'a pas permis non plus de statuer sur la contribution de nouvelles approches et analyses de laboratoire à l'établissement du diagnostic ni sur les avantages et les risques des traitements anti-infectieux prolongés simples ou combinés dans ce contexte. Par ailleurs, les travaux démontrent que la condition des personnes qui ont de tels symptômes n'est pas circonscrite et qu'elle va au-delà de l'infection par les bactéries de ce complexe. Les zones d'incertitude mises en lumière indiquent le besoin que des travaux de recherche soient menés pour mieux comprendre l'étiologie de ces symptômes, développer des outils diagnostiques et d'identifier des schémas thérapeutiques efficaces et sécuritaires. En attendant la publication d'études de bonne qualité méthodologique, des pistes d'action pour améliorer la prise en charge de cette clientèle sont présentées dans l'avis publié parallèlement à ce document.

SUMMARY

“Chronic” Lyme disease: current state of knowledge and overview of the different perspectives

Introduction

The diagnosis of Lyme disease is complex, and the information circulating about this disease on various websites and social media platforms is not always consistent with the scientific data. The medical community is fundamentally divided over the possibility that Lyme disease may cause persistent, general systemic symptoms. In addition, there are still many concerns and uncertainties regarding the reliability of laboratory tests and the efficacy of antibiotic treatments. Regardless of these uncertainties, the presence of such persistent and often significant symptoms is a reality for many people and is the reason for a large number of medical visits and requests for laboratory tests or specialized examinations. Furthermore, some people struggling with such symptoms and looking for their cause step outside Québec's conventional healthcare system. They turn to clinicians who specialize in managing such patients, or they resort to tests performed by certain private laboratories and to treatments, both pharmacological and nonpharmacological.

In May 2019, at the request of three branches of the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), INESSS published clinical and implementation recommendations for the diagnosis, treatment and management of patients with localized or disseminated Lyme disease to equip health professionals, especially front-liners, given the increase in this illness. As a continuation of this work, MSSS asked INESSS to shed scientific light on the plausibility that Lyme disease can cause persistent, general systemic symptoms, to provide a portrait of the experience of patients who struggle with such symptoms, and to make recommendations for managing patients with suspected or confirmed Lyme disease. The purpose of this document is to take a detailed look at the data gathered during this work on:

- The plausibility that Lyme disease can cause persistent, general systemic symptoms;
- The contribution of laboratory approaches and tests to the diagnostic process;
- The benefits and risks of prolonged single or combined treatments and those of other therapeutic options, both pharmacological and nonpharmacological, that are suggested in this context.

The gathering of this information helped in preparing the report and in developing the recommendations stemming from this work.

Methodology

To prepare this state-of-knowledge document, INESSS gathered scientific data, best clinical practice recommendations published by learned societies and assessment agencies, and the perspectives of various stakeholders, including patients and clinicians with varied practice in dealing with Lyme disease. To this end, it conducted a systematic search of the scientific literature published in French and English on the different aspects to be documented, and of practice guidelines and guidance documents published in North America and Europe. An additional search, using the Google search engine, was carried out for published reports, practice standards, regulations and guidance documents. This search was extended to the government websites of public health agencies and ministries and departments of health in Canada, the United States, France, the United Kingdom, New Zealand and Australia. The websites and public documents of the Association québécoise de la maladie de Lyme and Enfance Lyme Québec were consulted as well.

To gather the different perspectives, INESSS created an advisory committee consisting of clinicians, including medical specialists; experts in laboratory tests, acarological surveillance and public health; and patient partners with Lyme disease. In addition, clinicians with expertise in managing patients with persistent, general systemic symptoms attributed to Lyme disease were consulted through interviews or a survey to obtain the perspectives of clinicians with differing viewpoints. Further consultations were held with representatives from the Association québécoise de la maladie de Lyme and Enfance Lyme Québec, and interviews were conducted with patients with persistent, general systemic symptoms attributed to Lyme disease and with parents of children with such symptoms. The patient perspective was supplemented with case histories described in documents provided by patient associations and those mentioned by the various persons consulted.

Results

The condition of certain patients with persistent, general systemic symptoms, which are constant or cyclical, is attributed to Lyme disease. Some of these patients have a history of confirmed Lyme disease (i.e., diagnosis established with a high degree of certainty), while others do not.

Although the terms "chronic Lyme disease" and "Post-treatment Lyme disease syndrome" are widely used in the literature to describe individuals who have persistent, general systemic symptoms attributed to Lyme disease, there is no consensus regarding these terms either among learned societies and technology assessment agencies or among clinicians. The analysis of the data gathered indicates that these terms actually refer to poorly defined conditions where the etiology of the persistent symptoms is attributed to different causes and even different pathogens. Moreover, the available scientific data concerning the various hypotheses put forth to explain how infection with bacteria from the *B. burgdorferi* s.l. complex could cause persistent, general systemic symptoms are limited, especially with respect to studies conducted in humans. Therefore, the current state of scientific knowledge does not enable ruling on the plausibility that *B.*

burgdorferi s.l. bacteria cause, directly or indirectly, symptoms that persist in patients with a history of confirmed Lyme disease. Nor does it enable ruling on the plausibility that the infection was not diagnosed because of a negative serology result, the non-tick transmission of the bacterium or the presence of concomitant infections that affect the course of the illness in patients without a history of confirmed Lyme disease.

The present work therefore shows that the condition of patients with persistent, general systemic symptoms attributed to Lyme disease is poorly defined and that further research is needed to better understand the etiology of these symptoms in both treated and untreated individuals. Since *B. burgdorferi s.l.* bacteria are apparently not the only possible etiological agents in this context and that other noninfectious mechanisms, as well as other clinical conditions, might also be involved, the data collected on these individuals should be analyzed separately from those collected in the context of localized and disseminated Lyme disease. This distinction does not preclude the possibility that some patients having persistent, general systemic symptoms may have Lyme disease or a history of confirmed Lyme disease. It simply reflects the scientific uncertainty surrounding the condition of patients in this group and their heterogeneity.

Different laboratory tests are recommended to help diagnose patients with persistent, general systemic symptoms attributed to Lyme disease. The tests for which a systematic review of the scientific literature was conducted are not specific to *B. burgdorferi s.l.* bacteria, and no studies were found that have evaluated their contribution to the diagnosis of patients with persistent symptoms, whether they have a history of confirmed Lyme disease or not. While it is not possible, with the body of data gathered, to rule on the contribution of these tests to diagnosis, it does suggest a limited contribution and the need for further research to develop more suitable laboratory tests.

The currently available scientific data suggest that prolonged single and combined anti-infective treatments have little or no efficacy for resolving persistent symptoms or improving quality of life. However, methodological limitations and the fact that all studies involved a heterogeneous population of individuals affect the level of certainty regarding these results. In addition, only studies conducted in patients with a history of confirmed Lyme disease were identified during the systematic search of the scientific literature. Their conclusions are therefore difficult to generalize to all those with persistent symptoms attributed to Lyme disease, since some of these patients do not have a history of confirmed disease. In addition, some clinicians prescribe this type of treatment on an empirical basis and interpret the decrease in symptoms or the occurrence of a Jarisch-Herxheimer-like reaction as evidence of active infection. However, there is no scientific data for assessing the contribution of this approach to diagnosis. Although it is not possible, with the data gathered, to rule on the efficacy or safety of prolonged anti-infective treatments, there appears to be some interest in conducting better-designed studies and collecting data in the real-world care settings.

Different therapeutic approaches, both pharmacological and nonpharmacological, for relieving symptoms, preventing recurrences, boosting the immune system or treating an active infection are proposed in the literature, on special interest group websites and on various social media platforms. However, the available scientific data on these

approaches is very scant, and rarely is more than one case reported in a given publication. As in the case of prolonged anti-infective treatments, the data gathered is insufficient for ruling on the efficacy and safety of these treatment options in patients with persistent, general systemic symptoms attributed to Lyme disease, whether they have a history of confirmed Lyme disease or not. However, it would be useful to collect data on certain approaches, particularly those that have already been shown to be effective and safe in other complex diseases.

Conclusion

The review of the current state of scientific knowledge did not enable confirmation or ruling out that infection by *B. burgdorferi s.l.* bacteria can, directly or indirectly, cause persistent, general systemic symptoms, whether the patient has a history of confirmed Lyme disease or not. Nor did it enable ruling on the contribution of new laboratory approaches and tests to diagnosis or on the benefits and risks of prolonged single and combined anti-infective therapies in this context. Furthermore, this work shows that the condition of patients with such symptoms is not circumscribed and that it goes beyond infection with *B. burgdorferi s.l.* bacteria. The areas of uncertainty mentioned point to the need for research to be conducted to better understand the etiology of these symptoms, develop diagnostic tools and identify effective and safe treatment regimens. Pending the publication of studies of good methodological quality, courses of action to improve the management of these patients are presented in the report published concurrently with this state-of-knowledge document.

SIGLES ET ACRONYMES

AACODS	<i>Authority, accuracy, coverage, objectivity, date and significance</i>
ADN	Acide désoxyribonucléique
AGREE II	<i>Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation</i> (2010)
AMMI Canada	Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada
AQML	Association québécoise de la maladie de Lyme
ARN	Acide ribonucléique
ASPC	Agence de la santé publique du Canada
CASP	<i>Critical Appraisal Skills Programme</i>
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CEC-UOM	Comité d'excellence clinique en usage optimal du médicament
CEPPP	Centre d'excellence sur le partenariat avec les patients et le public
CHU	Centre hospitalier universitaire
CHUS	Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke
CIM	Classification statistique internationale des maladies
CISSS	Centre intégré de santé et de services sociaux
CIUSSS	Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux
CLD-U	<i>Chronic Lyme disease untreated</i>
CLD-PT	<i>Chronic Lyme disease previously treated</i>
CLSC	Centre local de services communautaires
CMQ	Collège des médecins du Québec
CNGE	Collège national des généralistes enseignants
COVID-19	Maladie à coronavirus, de l'anglais <i>coronavirus disease</i> of 2019
CUSM	Centre universitaire de santé McGill
DAPM	Direction des affaires pharmaceutiques et du médicament
DBBM	Direction de la biovigilance et de la biologie médicale
DGAPSP	Direction générale adjointe de la protection de la santé publique
DGASHMPC	Direction générale adjointe des services hospitaliers, du médicament et de la pertinence clinique
DHEA	Dihydroépiandrostènedione
DIE	<i>Diebus</i> : une fois par jour
DMPS	Acide 2,3-dimercapto-1-propanesulfonique
DMSA	Acide dimercaptosuccinique
EBM Reviews	<i>Evidence-Based Medicine Reviews</i>
ECGF	<i>Endothelial cell growth factor</i>

ECRA	Essai comparatif à répartition aléatoire
EDTA	Acide éthylènediaminetétraacétique
ELISA	Dosage immuno-enzymatique (de l'anglais <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>)
ELQ	Enfance Lyme Québec
EMFI	Évaluation des médicaments aux fins d'inscription
FCMFC	<i>Fellow</i> du Collège des médecins de famille du Canada
FDA	Food and Drug Administration
FMOQ	Fédération des médecins omnipraticiens du Québec
FMSQ	Fédération des médecins spécialistes du Québec
FRCPC	Associé du Collège royal des médecins du Canada, de l'anglais <i>Fellow of the Royal College of Physicians of Canada</i>
GMF	Groupe de médecine de famille
GPC	Guide de pratique clinique
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HAS	Haute Autorité de Santé
hLFA-1	<i>Human leukocyte function-associated antigen-1</i>
IC95 %	Intervalle de confiance à 95 %
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IgA	Immunoglobuline A
IgD	Immunoglobuline D
IgE	Immunoglobuline E
IgG	Immunoglobuline G
IgM	Immunoglobuline M
ILADS	International Lyme and Associated Diseases Society
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
IPSPL	Infirmière praticienne spécialisée en première ligne
IRSC	Instituts de recherche en santé du Canada
IV	Intraveineux
LDDWG	Lyme Disease Diagnostic Working Group
LSPQ	Laboratoire de santé publique du Québec
MSAC	Comité consultatif médical et scientifique
MSIDS	<i>Multiple Systemic Infectious Disease Syndrome</i>
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OIIQ	Ordre des infirmières et infirmiers du Québec

OMS	Organisation mondiale de la Santé
OPQ	Ordre des pharmaciens du Québec
OspA	<i>Outer surface protein A</i>
PCR	Réaction en chaîne de la polymérase (de l'anglais <i>polymerase chain reaction</i>)
PICO	Population à l'étude, intervention, comparateurs et paramètres d'intérêt évalués [<i>outcomes</i>]
PIPOH	Population, interventions d'intérêt, professionnels à qui les travaux s'adressent, objectif escompté des interventions ciblées et contexte clinique auquel elles s'appliquent [<i>health setting</i>].
PLEASE	<i>Persistent Lyme Empiric Antibiotic Study Europe</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses</i>
PU-PH	Professeur des Universités – Praticien hospitalier
QUADAS	<i>Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies</i>
R-AMSTAR	<i>Revision of Assessing Methodological Quality of Systematic Reviews</i>
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RC	Rapport de cotes
RPAM	Régime public d'assurance médicaments
RR	Risque relatif
RT-PCR	<i>Reverse transcriptase PCR</i>
SCID	<i>Severe combined immunodeficiency</i>
SPICE	Contexte clinique [<i>setting</i>], perspective, phénomène d'intérêt, comparateurs et évaluation
SPPT	Symptomatologie/syndrome persistant polymorphe après une possible piqûre de tique
SPTML	Syndrome post-traitement de la maladie de Lyme
SSID	Swiss Society of Infectious Diseases
SSN	Swiss Society of Neurology
TBDWG	Tick-Borne Disease Working Group
TBE	Virus de l'encéphalite à tiques (de l'anglais <i>tick-borne encephalitis</i>)
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
WS	Warthin-Starry (coloration de)

GLOSSAIRE

Les définitions concernant la maladie de Lyme présentées dans le glossaire ont été élaborées au début des travaux à partir des données et de l'information extraites de la littérature et du savoir expérientiel des membres du comité consultatif puis contextualisées à la pratique québécoise. Pour plus de détails, consulter le rapport en soutien aux outils d'aide à la décision clinique sur le diagnostic et le traitement [INESSS, 2019d]. Les autres définitions proviennent de dictionnaires et glossaires spécialisés.

Anticorps

Voir immunoglobuline.

Antigène

Substance étrangère à un organisme, capable de déclencher une réaction immunitaire visant à son élimination.

Arthrite de Lyme

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

Co-infection

Infection simultanée d'un hôte par plusieurs agents pathogènes.

Commutation isotypique

Processus par lequel un lymphocyte B peut associer de nouveaux gènes de chaînes lourdes d'immunoglobulines à son gène V recombiné pour produire un anticorps de même spécificité mais de classe différente (il existe cinq classes d'immunoglobulines, soit : les IgM, les IgG, les IgA, les IgE et les IgD).

Diagnostic

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

Diagnostic clinique

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

ELISA

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

Errance médicale

Période au cours de laquelle une personne consulte de service en service sans qu'un diagnostic soit établi.

Fruste

Qui ne présente pas tous les symptômes caractéristiques d'une pathologie.

Génoespèce

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

Immunité humorale

Aussi appelée immunité à médiation humorale. Type d'immunité constituée d'anticorps (immunoglobulines) et de compléments. Ce type d'immunité est fait par voie sanguine et fait intervenir certains globules blancs, en particulier les lymphocytes B qui se transforment en plasmocytes, capables de fabriquer des anticorps. L'action de ces éléments se réalise à distance de leur lieu de production.

Immunobuvardage

Technique immunologique (*Western-Blot* ou *immunoblot*) permettant l'identification de protéines.

Immunoglobuline

Protéine contenue dans le sérum sanguin, qui est fabriquée par les globules blancs (lymphocytes B) et destinée à défendre l'organisme contre les agressions microbiennes.

Infection

Envahissement d'un organisme par un agent pathogène vivant qui est capable de s'y multiplier, de causer des maladies et d'être transmis.

Infection concomitante

Infection simultanée d'un hôte par plusieurs agents pathogènes.

Infection opportuniste

Infection due à un micro-organisme qui, habituellement, est peu susceptible d'entraîner une maladie chez une personne en bonne santé. Elle est généralement observée chez les personnes qui ont un déficit de l'immunité humorale, qui sont immunodéprimées ou dont la flore bactérienne est affaiblie ou perturbée à cause de la prise d'antibiotiques.

Lymphocyte B

Catégorie de lymphocytes caractérisés par la présence d'anticorps membranaires et par leur propriété à se transformer en plasmocytes. Lorsque le système immunitaire rencontre une particule étrangère dans le corps, certains lymphocytes B finissent leur maturation, augmentent de volume et se multiplient, se transformant progressivement en plasmocytes. Ceux-ci libèrent des immunoglobulines (anticorps) dans la circulation sanguine, début d'un processus destiné à la destruction du microorganisme.

Lymphocyte T

Catégorie de lymphocytes qui se développent dans le thymus, à l'origine de la réponse immunitaire à médiation cellulaire (lyse des cellules infectées ou anormales). Les lymphocytes T sont également parfois appelés lymphocytes T *helper* ou CD4; ils interviennent alors dans l'immunité humorale en activant d'autres cellules comme les lymphocytes B pour que ces derniers produisent des anticorps qui détruiront les envahisseurs présents dans le sang.

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.

Maladie de Lyme avérée

Fait référence à un diagnostic établi avec un haut degré de certitude étant donné le risque d'exposition aux tiques, les manifestations présentes lors de l'examen physique et l'exclusion d'autres conditions cliniques considérées. Compte tenu des limites de la sérologie à deux volets, un résultat positif n'est pas requis (voir l'[outil d'aide au diagnostic](#)) [INESSS, 2019d].

Maladie de Lyme chronique

Concept utilisé dans la littérature et la société, dont l'existence n'a pas été reconnue à l'heure actuelle dans la Classification internationale des maladies de l'Organisation mondiale de la Santé et qui fait l'objet de divergences d'opinions. Sa définition varie selon les auteurs et les personnes. De façon générale, ce concept désigne des personnes qui ont des symptômes persistants dont l'origine est considérée comme étant infectieuse par ceux qui reconnaissent son existence. Parmi ces personnes, certaines auraient un antécédent de maladie de Lyme avérée et d'autres non.

Neuroborréliose

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

Phagocyte

Cellule spécialisée dans la phagocytose. La phagocytose est un processus naturel de l'organisme humain. Elle correspond à un mode d'alimentation de certaines cellules comme les macrophages – grandes cellules qui ont la propriété d'absorber et de détruire de grosses particules comme une cellule abîmée ou âgée, mais aussi des éléments étrangers comme des bactéries, des virus, des champignons, etc.

Plasmocyte

Cellule sécrétrice d'anticorps issue de la transformation de lymphocytes B.

Prévalence

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

Réaction de Jarisch-Herxheimer

Réaction généralement décrite comme une exacerbation de symptômes systémiques, qui survient au cours des premiers jours de l'amorce d'une antibiothérapie pour combattre une infection par des bactéries de la classe *Spirochaetae*.

Réaction de type Jarisch-Herxheimer

Concept qui a émergé de cet état des connaissances. La réaction à l'antibiothérapie décrite par les patients consultés, leurs représentants et les cliniciens qui se spécialisent notamment dans la prise en charge de personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme est différente de celle décrite dans la littérature pour les bactéries de la classe *Spirochaetae*, surtout en ce qui a trait au moment de son apparition et à la durée des symptômes. Selon l'information recueillie, la réaction pourrait, par exemple, survenir au cours du premier mois suivant l'amorce d'un traitement anti-infectieux, lors d'un changement dans le schéma thérapeutique ou au moment de la prise d'un antibiotique pour traiter une autre condition clinique aiguë. Puisqu'il n'existe pas de définition claire de ce qu'est une réaction de Jarisch-Herxheimer et qu'il demeure des incertitudes scientifiques à savoir si d'autres bactéries que celles de la classe des *Spirochaetae* pourraient être à l'origine des symptômes qui se manifestent après un traitement anti-infectieux chez ce groupe de personnes, l'INESSS fait référence à une réaction de type Jarisch-Herxheimer dans ce contexte.

Sensibilité

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

Sérologie

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

Sérologie à deux volets

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

Séropositivité

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

Souche bactérienne

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

Spécificité

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

Stade disséminé précoce

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

Stade disséminé tardif

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

Stade localisé

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

Symptômes persistants post-traitement de la maladie de Lyme

Persistance des symptômes plusieurs semaines voire plusieurs mois après un traitement approprié chez un individu qui a reçu un diagnostic reconnu de maladie de Lyme. Ces symptômes ne peuvent être expliqués par aucune autre cause. Selon l'état actuel des connaissances basé sur des études faites chez l'humain, ils seraient dus aux dommages causés par l'infection (p. ex. altération du fonctionnement du système immunitaire et du système nerveux) plutôt qu'à une infection active qui subsiste.

Note : cette définition est sujette à changement, notamment avec l'avancement des connaissances et la disponibilité de meilleurs tests diagnostiques.

Symptômes systémiques généraux

Symptômes qui affectent la totalité de l'organisme et qui ne sont pas spécifiques à une maladie (p. ex. la fatigue et la fièvre).

Symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme

Concept qui a émergé de cet état des connaissances. Il englobe des personnes qui ont des tableaux cliniques variables caractérisés par des symptômes systémiques généraux qui perdurent plusieurs mois voire des années et se présentent de façon continue ou selon un schéma cyclique. Bien que ces symptômes soient attribués à la maladie de Lyme par certains, l'état des connaissances actuel démontre que les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* ne seraient pas les seuls agents étiologiques possibles dans ce contexte et que d'autres mécanismes de nature non infectieuse pourraient aussi être impliqués, de même que d'autres conditions cliniques. Parmi ces personnes, certaines pourraient avoir la maladie de Lyme ou avoir un antécédent de maladie de Lyme avérée, alors que d'autres non. Le manque de précision de cette définition est le reflet de l'incertitude scientifique autour de la condition des patients de ce groupe et de leur hétérogénéité. Ce concept inclut les termes « syndrome post-traitement de la maladie de Lyme », « symptômes organiquement inexpliqués » et « maladie de Lyme chronique » qui sont employés dans la littérature.

Syndrome post-traitement de la maladie de Lyme (SPTML)

Concept employé dans plusieurs des études incluses dans l'état des connaissances scientifiques et dont la définition varie selon les auteurs. De façon générale, les patients ont reçu un diagnostic de maladie de Lyme ainsi qu'un traitement et ils ont des symptômes qui perdurent depuis au moins six mois.

Système immunitaire inné (naturel)

Ensemble de moyens de défense non spécifique dont dispose tout organisme normal encore « neuf », c'est-à-dire exempt de toute stimulation antigénique volontaire ou connue.

Système immunitaire adaptatif (acquis)

Ensemble de moyens de défense spécifique dont dispose tout organisme normal à la suite d'un contact avec un agent pathogène. L'immunité acquise s'oppose à l'immunité naturelle, ou innée, que l'individu possède à la naissance; elle peut s'acquérir activement ou passivement.

Traitement d'épreuve

Traitement spécifique d'une maladie, administré en vue de confirmer un diagnostic incertain.

INTRODUCTION

Problématique

La maladie de Lyme résulte de l'infection par les bactéries du complexe *Borrelia burgdorferi sensu lato* à la suite d'une piqûre de tique à pattes noires. Son diagnostic est complexifié par le fait que la majorité des patients ne se souviennent pas d'avoir été piqués, qu'une proportion des patients ne verront apparaître des manifestations cliniques de la maladie qu'à un stade avancé de celle-ci et que les tests sérologiques ont des limites importantes. De plus, d'autres conditions cliniques, y compris d'autres maladies infectieuses, peuvent provoquer des symptômes et des signes similaires à ceux de la maladie de Lyme.

L'information sur la maladie présentée dans les sites Web et les médias sociaux n'est pas toujours cohérente avec les données scientifiques disponibles. De nombreuses préoccupations et incertitudes persistent, notamment au regard de la fiabilité des analyses de laboratoire et de l'efficacité des traitements antibiotiques. Étant donné que la progression de la maladie de Lyme est inégale sur l'ensemble du territoire québécois, le degré de conscientisation des professionnels de la santé à propos de cette maladie varie d'une région à l'autre. De plus, leurs connaissances et leur expérience au regard de la reconnaissance, du diagnostic et du traitement de cette condition sont aussi hétérogènes à travers la province.

La communauté médicale est divisée quant à la plausibilité que la maladie de Lyme puisse être à l'origine de symptômes systémiques généraux et persistants, tels que la fatigue, des problèmes de mémoire ou de concentration, des maux de tête ainsi que des douleurs musculaires ou articulaires, lesquels touchent généralement plus d'un système. Toutefois, ces symptômes sont une réalité pour beaucoup de patients et ils sont à l'origine de plusieurs consultations médicales et requêtes d'analyses de laboratoire ou d'examens spécialisés. De plus, certaines personnes qui sont aux prises avec de tels symptômes persistants, et qui ne sont pas satisfaites des réponses offertes par le système de santé québécois, recherchent des options alternatives. Ces dernières peuvent inclure le recours à des analyses effectuées par certains laboratoires privés ainsi que l'usage de traitements anti-infectieux prolongés ou d'autres options thérapeutiques, pharmacologiques ou non, qui découlent d'un accompagnement médical différent de ce qui est généralement offert au Québec.

Contexte de l'amorce des travaux

À l'automne 2017, la Direction générale adjointe de la protection de la santé publique, la Direction de la biovigilance et de la biologie médicale et celle des affaires pharmaceutiques et du médicament du ministère de la Santé et des Services sociaux ont confié à l'INESSS le mandat de formuler des recommandations relatives au processus diagnostique, au traitement et au suivi de la maladie de Lyme. Puis, en mars 2018, des consultations particulières et des audiences publiques portant sur l'élaboration et l'application d'un plan d'action sur la maladie de Lyme ont été tenues sous l'égide de la

Commission de la santé et des services sociaux. Le rapport de la Commission a mis en lumière la complexité du diagnostic, le besoin de recherche et la nécessité d'améliorer la prise en charge des personnes atteintes de la maladie.

Devant l'ampleur du projet, il a été convenu, avec le Ministère, que les travaux seraient livrés en deux temps. Une première série de travaux a été complétée en mai 2019 et concernait particulièrement les stades localisés et disséminés de la maladie.

Les personnes visées par ces travaux étaient donc celles nouvellement exposées aux tiques ou présentant un tableau clinique typique de la maladie.

Pour la continuité des travaux, la Direction de la biovigilance et de la biologie médicale a demandé à l'INESSS d'évaluer l'utilité clinique du profil des antigènes détectés par immunobuvardage et de préciser les enjeux associés à la transmission de cette information aux cliniciens requérants par le Laboratoire de santé publique du Québec. L'avis découlant de ce volet fait l'objet d'une publication distincte [INESSS, 2021d].

Parallèlement, la Direction générale adjointe des services hospitaliers, du médicament et de la pertinence clinique s'est jointe aux demandeurs initiaux pour demander à l'INESSS d'apporter un éclairage scientifique sur la plausibilité que la maladie de Lyme puisse être à l'origine de symptômes systémiques généraux et persistants, sur la contribution d'approches et analyses de laboratoire au processus diagnostique de l'état de santé des personnes qui ont de tels symptômes et finalement sur les avantages et les risques des traitements anti-infectieux prolongés simples ou combinés ainsi que d'autres options thérapeutiques, pharmacologiques ou non, suggérées dans ce contexte. Il était également attendu que soit dressé un portrait de l'expérience de soins des personnes chez qui la maladie de Lyme est suspectée ou avérée. L'ensemble de ces travaux devait ainsi permettre à l'INESSS de formuler des recommandations relatives à la prise en charge des personnes chez qui la maladie de Lyme est suspectée ou avérée. Ces recommandations ainsi que la synthèse de l'information sur laquelle elles s'appuient font l'objet d'une publication distincte [INESSS, 2021c].

Objectifs

L'objectif visé par ce document est de présenter l'information et l'argumentaire qui ont servi à la rédaction de l'avis portant sur l'amélioration de la prise en charge des personnes chez qui la maladie de Lyme est suspectée ou avérée, y compris celles qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à cette maladie [INESSS, 2021c]. Cette partie des travaux avait comme objectifs :

- de décrire les différentes perspectives et de synthétiser l'état des connaissances scientifiques sur la plausibilité que la maladie de Lyme puisse être à l'origine de symptômes systémiques généraux et persistants;

- d'évaluer la contribution de certaines approches et analyses de laboratoire¹ au processus diagnostique de l'état de santé des personnes qui ont des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme;
- d'apprécier les avantages et les risques des traitements anti-infectieux prolongés simples ou combinés ainsi que ceux des autres options thérapeutiques, pharmacologiques ou non, parfois suggérées dans le contexte d'une forme dite chronique de la maladie de Lyme.

Livrables

Le présent document propose une synthèse de l'ensemble de l'information scientifique, contextuelle et expérientielle recueillie afin de répondre aux objectifs précités. Il complète l'avis sur l'amélioration de la prise en charge des personnes chez qui la maladie de Lyme est suspectée ou avérée, y compris celles qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à cette maladie [INESSS, 2021c]. De plus, il s'ajoute aux autres documents produits dans le cadre de ces travaux [INESSS, 2021a; INESSS, 2021b; INESSS, 2021d; INESSS, 2019a; INESSS, 2019b; INESSS, 2019c; INESSS, 2019d].

Aspects exclus

Des revues systématiques portant sur différentes approches diagnostiques et thérapeutiques ont été effectuées. Cependant, comme l'établissement du diagnostic et la détermination de la conduite thérapeutique dans les cas de maladies complexes et multisystémiques appartiennent aux médecins spécialistes et que leur gestion est faite au cas par cas, l'INESSS n'a pas élaboré de recommandations cliniques portant sur :

- l'établissement du diagnostic de l'état de santé des personnes qui ont des symptômes systémiques généraux et persistants ou celui relatif aux autres infections à transmission vectorielle (p. ex. l'infection par *Borrelia miyamotoi*, *Babésia microti* ou *Bartonella sp.*);
- une conduite thérapeutique pour traiter les personnes qui ont des symptômes systémiques généraux et persistants, qu'elle soit pharmacologique ou non pharmacologique.

Les infections concomitantes sont souvent évoquées dans le contexte de la maladie de Lyme. L'aspect physiopathologique de ces infections a été documenté, mais leur caractère épidémiologique ne l'a pas été.

Le mandat de l'INESSS ne portait pas sur la redéfinition des critères d'interprétation des profils d'antigènes de l'immunobuvardage élaborés par les Centers for Disease Control and Prevention dans le contexte de la maladie Lyme aux stades disséminés.

¹ Le résultat de l'immunobuvardage IgM, les critères de positivité de l'immunobuvardage validés à l'interne par certains laboratoires privés, le test de transformation lymphocytaire, le compte des lymphocytes CD57+/CD3- NK activés, le traitement antibiotique d'épreuve et la survenue de la réaction de Jarisch-Herxheimer au cours du traitement.

Par ailleurs, les dimensions économique, légale, éthique et juridique ont été exclues de la recherche de la littérature scientifique, mais elles ont été considérées lorsque pertinentes, au moment de l'intégration de l'ensemble des données et perspectives colligées.

1. MÉTHODOLOGIE

1.1. Questions d'évaluation

Les questions d'évaluation ont été élaborées pour répondre aux objectifs ciblés par les travaux. Les questions portant sur les approches diagnostiques, les analyses de laboratoire et les traitements antibiotiques ont été formulées en tenant compte des éléments du modèle PICO (population à l'étude, intervention, comparateurs et paramètre d'intérêt évalué [*outcomes*]), alors que celles concernant les modalités de bonne pratique clinique ont été énoncées en fonction des éléments du modèle PIPOH (population, interventions d'intérêt, professionnels à qui les travaux s'adressent, objectif escompté par les interventions ciblées et contexte clinique auquel elles s'appliquent [*health setting*]). Les questions d'évaluation portant sur la perspective des patients et celle des cliniciens ont été formulées en tenant compte des éléments du modèle SPICE (contexte clinique [*setting*], perspective, phénomène d'intérêt, comparateurs et évaluation). Les tableaux SPICE sont présentés dans l'état des connaissances sur la qualité de vie et l'expérience de soins des patients ainsi que sur la démarche clinique des professionnels de la santé [INESSS, 2021b]. Les tableaux PICO et PIPOH sont présentés dans la [section 1.2.2](#).

Aspects physiopathologiques

1. Quels sont les mécanismes immunopathologiques et infectieux des bactéries du complexe *B. burgdorferi* s.l. qui pourraient expliquer :
 - la persistance des symptômes à la suite d'une antibiothérapie appropriée?
 - l'absence d'une réponse immunitaire détectable selon l'interprétation recommandée par les Centers for Disease Control and Prevention chez des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux depuis plusieurs mois?

Aspects cliniques - Transmission

2. Quelles sont les preuves scientifiques sur les risques de transmission des bactéries du complexe *B. burgdorferi* s.l.:
 - *in utero* chez une femme enceinte atteinte de la maladie de Lyme?
 - après une relation sexuelle ou une transfusion sanguine?
3. Quelles sont les preuves scientifiques que la maladie de Lyme entraîne des issues défavorables de la grossesse?
4. Comment se positionnent les sociétés savantes, les agences de santé publique et les agences d'évaluation des technologies de la santé relativement au risque de transmission de la maladie de Lyme autrement que par une piqûre de tique?

Aspects cliniques

5. Comment se positionnent les sociétés savantes, les agences de santé publique, les agences d'évaluation des technologies de la santé et les associations de patients à propos :
- de la forme dite chronique de la maladie de Lyme et comment la définissent-elles (y compris les symptômes et signes)?
 - des autres infections transmises par les tiques à pattes noires et leur effet sur le cours de la maladie de Lyme?
 - du diagnostic et du traitement des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme?

Aspects cliniques et technologiques

6. Quelle est la contribution du questionnaire d'Horowitz, du résultat de l'immunobuvardage IgM, de critères de positivité de l'immunobuvardage validés à l'interne par certains laboratoires privés, du test de transformation lymphocytaire, du compte des lymphocytes CD57+/CD3- NK activés, du traitement antibiotique d'épreuve et de la survenue de la réaction de Jarisch-Herxheimer au cours du traitement dans le processus diagnostique de l'état de santé des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme?
7. Comment se positionnent les sociétés savantes, les agences de santé publique et les agences d'évaluation des technologies de la santé à propos du questionnaire d'Horowitz, du résultat de l'immunobuvardage IgM, des critères de positivité de l'immunobuvardage validés à l'interne par certains laboratoires privés, du test de transformation lymphocytaire, du compte des lymphocytes CD57+/CD3- NK activés, du traitement antibiotique d'épreuve et de la survenue de la réaction de Jarisch-Herxheimer au cours du traitement dans le contexte des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme?

Aspects cliniques et thérapeutiques

Chez les personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme :

8. Est-ce que les traitements antibiotiques prolongés simples ou combinés à d'autres anti-infectieux présentent des avantages comparativement à un placebo ou à un autre schéma thérapeutique?
9. Est-ce que les traitements non antibiotiques et non pharmacologiques ont des avantages?
10. Quels sont les effets indésirables associés aux traitements antibiotiques prolongés simples ou combinés à d'autres anti-infectieux ainsi qu'aux traitements non antibiotiques ou non pharmacologiques?

Aspects professionnel et organisationnel, et perspective des patients

11. Quelle est la perspective des cliniciens et des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme à propos de la maladie de Lyme dite chronique et du syndrome post-traitement de la maladie de Lyme?
12. Quelle est la perspective des cliniciens à propos de la démarche clinique et du suivi des personnes chez qui la maladie de Lyme est suspectée ou avérée, y compris celles qui ont des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à cette maladie?

Les méthodes appliquées pour traiter les questions d'évaluation ont respecté les normes de qualité de l'INESSS. Une recherche documentaire a été réalisée pour chacune des questions. L'analyse des données provenant de la littérature scientifique et de la littérature grise a été faite dans une perspective de contextualisation de la pratique au Québec, notamment par le biais de consultations avec différentes parties prenantes pour recueillir la perspective des patients et celle des cliniciens.

1.2. Recherche et méthode de synthèse des données scientifiques puis de l'information et des recommandations cliniques et organisationnelles publiées

Pour les questions d'évaluation portant sur les aspects physiopathologiques et les options thérapeutiques autres que par anti-infectieux, des revues non systématiques de la littérature ont été réalisées avec des synthèses thématiques. Pour les questions d'évaluation portant sur les risques de transmission de la maladie autrement que par les tiques, sur les approches diagnostiques, y compris les analyses de laboratoire, et sur les traitements anti-infectieux prolongés simples ou combinés, une revue systématique de la littérature a été réalisée avec une analyse par paramètre d'intérêt. Finalement, une revue systématique des documents présentant de l'information et des recommandations en lien avec les aspects mentionnés ci-dessus a aussi été effectuée. Les résultats issus de cette revue ont été synthétisés par thèmes.

1.2.1. Repérage des données scientifiques, de l'information clinique et des recommandations publiées

La stratégie de recherche de l'information permettant de répondre à toutes les questions d'évaluation pour l'ensemble des présents travaux a été élaborée en collaboration avec un spécialiste en information scientifique, lequel a mis à jour celle appliquée au début des travaux – sans les aspects économiques ni ceux portant sur la perspective des patients et des cliniciens (annexe A du document d'annexes complémentaires). Afin de diminuer les biais de divulgation, la recherche a été effectuée dans plus d'une base de données, soit PubMed, Embase, *Evidence-Based Medicine Reviews* (EBM Reviews) et Cochrane ainsi que dans un registre d'études cliniques en cours, en anglais et en français. Aux résultats de cette recherche, une liste de publications portant sur la transmission de la maladie de Lyme et fournie par une représentante de Lyme Hope ainsi qu'une liste de publications portant sur la forme dite chronique de la maladie de Lyme et fournie par une représentante de l'Association québécoise de la maladie de Lyme ont été ajoutées. L'objectif de la recherche documentaire était de repérer une revue systématique de qualité méthodologique jugée adéquate pour la mettre à jour. Dans un tel cas, les études primaires publiées dans l'intervalle de temps non couvert par la revue systématique ont été recherchées. À défaut d'une revue systématique existante, une recherche systématique *de novo* a été réalisée à partir des documents publiés entre 2007 et 2019.

Pour repérer des documents présentant de l'information et des recommandations cliniques, une recherche de la littérature grise (en anglais, français et allemand) a été effectuée par un professionnel scientifique jusqu'en septembre 2019. Les sites Web des agences de santé publique, des agences d'évaluation des technologies de la santé, de sociétés savantes reconnues dans le domaine de l'infectiologie, de la dermatologie, de la rhumatologie et de la neurologie ont été consultés.

Le moteur de recherche Google a également été interrogé par un professionnel scientifique afin de répertorier les documents qui n'avaient pas été publiés dans des périodiques ayant un processus de révision par les pairs.

La bibliographie des publications retenues a été examinée, puis les parties prenantes ont été invitées à transmettre tout document pertinent.

1.2.2. Sélection des documents

La sélection des documents portant sur l'aspect physiopathologique et sur les options thérapeutiques autres que par anti-infectieux a été effectuée par un professionnel scientifique. Pour l'aspect physiopathologique, les critères de sélection étaient les suivants : revues spécialisées ou études primaires portant sur des humains ou des modèles animaux et ayant fait l'objet d'une révision par les pairs. Le sujet de la revue ou des études devait être directement lié aux questions d'évaluation. Pour les traitements non pharmacologiques, les mêmes critères ont été appliqués, sauf pour les études primaires qui devaient avoir porté sur les humains seulement.

Dans le cas des aspects qui font l'objet d'une revue systématique, la première sélection des documents a été effectuée de façon indépendante par deux professionnels scientifiques. Cette sélection était basée sur les titres et les résumés et elle a été faite en fonction de critères d'inclusion et d'exclusion préétablis. Une deuxième sélection a ensuite été effectuée de façon indépendante par les mêmes professionnels sur les documents qui n'avaient pas été exclus. Celle-ci a été réalisée en fonction des mêmes critères de sélection, mais elle était basée sur la lecture complète des documents. Les divergences d'opinions ont été réglées au moyen de discussions, et l'avis d'une troisième personne n'a pas été requis. Dans le cas de publications multiples, seule la version la plus récente a été retenue pour analyse. La gestion de l'information manquante utile pour la sélection a été faite en contactant les auteurs de la publication; à défaut de réponse, la publication a été exclue. Les raisons d'une inclusion ou d'une exclusion ont été inscrites dans un fichier avec la qualification des références.

Un diagramme de flux selon le modèle de PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) [Moher *et al.*, 2009] illustrant le processus de sélection des documents est présenté à l'annexe B du document d'annexes complémentaires. Les critères de sélection pour la réalisation des revues systématiques portant sur les risques de transmission, le diagnostic, le traitement et les recommandations de bonne pratique sont présentés aux tableaux 1 et 2.

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

Critères d'inclusion	
Questions relatives aux risques de transmission de la maladie autrement que par les tiques	
Population	Enfants et adultes avec (cas) ou sans (témoins) diagnostic de maladie de Lyme
Intervention	Exposition aux bactéries du complexe <i>B. burgdorferi</i> s.l. autrement que par une tique soit <i>in utero</i> , à la suite d'une transfusion sanguine ou lors d'une relation sexuelle
Comparateur	Absence d'exposition aux tiques ou absence de suspicion de maladie de Lyme
Paramètres d'intérêt (outcomes)	• Prévalence de la maladie de Lyme à la suite d'une exposition à des bactéries du complexe <i>B. burgdorferi</i> s.l. autrement que par une tique • Proportion d'issues défavorables de la grossesse
Type de publication	RS et études observationnelles (cohortes, cas-témoins, série de cas et études de cas)
Année de publication	RS : après le 1 ^{er} janvier 2012 Études primaires : selon la recherche documentaire dans le cas d'une mise à jour de RS et de 2007 à 2019 dans le cas d'une RS <i>de novo</i> .
Questions relatives aux aspects cliniques et technologiques (processus diagnostique)	
Population	• Enfants et adultes présentant des symptômes systémiques généraux et persistants dont l'origine suspectée est la maladie de Lyme
Intervention	• Sérologie à deux volets (tests commerciaux nord-américains) • Test de transformation lymphocytaire (p. ex. ELISPOT) • Compte de lymphocytes CD57+/CD3- NK activés • Questionnaire d'Horowitz • Critères de positivité de l'immunobuvardage différents de ceux recommandés (tests commerciaux nord-américains) • Sérologie IgM • Traitement d'épreuve • Réaction de Jarisch-Herxheimer
Comparateur	• Diagnostic clinique • Sérologie à deux volets
Paramètres d'intérêt (outcomes)	• Valeur diagnostique : sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative, rapport de cotes, rapports de vraisemblance positifs et négatifs • Efficacité du traitement d'épreuve (diminution, résolution ou récurrence des symptômes)
Type de publication	RS, essais comparatifs à répartition aléatoire, cohortes et cas-témoins
Année de publication	RS : après le 1 ^{er} janvier 2012 Études primaires : selon la recherche documentaire dans le cas d'une mise à jour de RS et de 2007 à 2019 dans le cas d'une RS <i>de novo</i> .

Critères d'inclusion	
Questions relatives aux aspects pharmacologiques	
Population	Enfants et adultes chez qui le diagnostic de maladie de Lyme a été établi sur la base : – d'un tableau clinique fruste et atypique et de tests qui ne font pas l'objet de recommandations par les sociétés savantes et les agences d'évaluation des technologies – du tableau clinique et de tests sérologiques interprétés selon les recommandations des CDC, mais qui ont des symptômes qui persistent durant plusieurs semaines voire des mois malgré une antibiothérapie standard (personnes présentant des symptômes neurologiques et des symptômes arthralgiques/articulaires diffus [douleurs articulaires sans arthrite])
Intervention	• Traitement antibiotique d'une durée égale ou supérieure à un mois (posologie, mode d'administration et durée) • Traitement antibiotique combiné à d'autres anti-infectieux (posologie, mode d'administration et durée)
Comparateur	Autres antibiotiques que l'intervention, placebo, contrôle
Paramètres d'intérêt (outcomes)	• Efficacité : – non-apparition des symptômes systémiques ou de manifestations de la maladie de Lyme – réduction ou résolution des symptômes systémiques – récurrence des symptômes systémiques • Innocuité (effets indésirables [p. ex. type, fréquence, sévérité])
Type de publication	RS, essais comparatifs à répartition aléatoire, cohortes et cas-témoins
Année de publication	Revue systématique : après le 1^{er} janvier 2012 Études primaires : selon la recherche documentaire dans le cas d'une mise à jour de RS et de 2007 à 2019 dans le cas d'une RS <i>de novo</i>.
Critères d'exclusion	
Population	• Personnes dont les symptômes sont des manifestations rares du stade disséminé tardif (p. ex. acrodermatite chronique atrophique et encéphalite) • Enfants et adultes qui ont reçu un diagnostic d'arthrite de Lyme et qui présentent une persistance d'arthrite franche malgré une antibiothérapie standard (la prise en charge de cette population était incluse dans les premiers travaux)
Intervention	Autres que celles incluses, tests développés à l'interne, tests commerciaux européens pour la détection d'antigènes ou d'anticorps et médicament non homologué par Santé Canada.
Type de publication	Études descriptives, éditoriaux, mémoires, thèses, résumés de congrès sans méthodologie permettant d'apprécier les limites et biais
Année de publication	Revue systématique : avant le 1^{er} janvier 2012 Études primaires : selon la recherche documentaire dans le cas d'une mise à jour de RS et avant 2007 dans le cas d'une RS <i>de novo</i>.

Abréviation : CDC : Centers for Disease Control and Prevention; RS : revue systématique.

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

Critères d'inclusion	
Questions associées aux modalités de pratique, à l'utilisation des analyses de laboratoire et à l'usage des médicaments	
Population	• Enfants et adultes présentant des symptômes systémiques généraux et persistants dont l'origine suspectée est la maladie de Lyme • Enfants et adultes chez qui le diagnostic de maladie de Lyme a été établi sur la base du tableau clinique fruste et atypique et de tests qui ne font pas l'objet de recommandations par les sociétés savantes et les agences d'évaluation des technologies • Enfants et adultes chez qui le diagnostic de maladie de Lyme a été établi sur la base du tableau clinique et de tests sérologiques interprétés selon les recommandations des CDC, mais qui présentent des symptômes persistants durant plusieurs semaines voire des mois malgré une antibiothérapie standard (personnes présentant des symptômes neurologiques et des symptômes arthralgiques/articulaires diffus [douleurs articulaires sans arthrite])
Intervention	Information clinique et recommandations de bonne pratique
Professionnel	Première, deuxième et troisième ligne
Objectif	Prise en charge optimale des patients
Contexte clinique	Ambulatoire et milieu hospitalier
Année de publication	2012-2019
Critères d'exclusion	
Population	• Personnes dont les symptômes sont des manifestations rares du stade disséminé tardif (p. ex. acrodermatite chronique atrophiante et encéphalite) • Enfants et adultes qui ont reçu un diagnostic d'arthrite de Lyme et chez qui on observe une persistance d'arthrite franche malgré une antibiothérapie standard (la prise en charge de cette population était incluse dans les premiers travaux)
Année de publication	Avant 2012, sauf si aucun document concernant la population ciblée publié entre 2012 et 2019

1.2.3. Évaluation de la qualité méthodologique

L'évaluation de la qualité des documents sélectionnés dans le cadre des revues systématiques portant sur la transmission autrement que par une piqûre de tique, sur la contribution au diagnostic de la maladie de Lyme de certaines approches et analyses de laboratoire ainsi que sur les risques et les avantages des traitements anti-infectieux prolongés simples ou combinés a été effectuée de façon indépendante par deux professionnels scientifiques. Les grilles ou outils d'évaluation de la qualité méthodologique qui ont été utilisés sont les suivants :

- AGREE II (*Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation*) pour évaluer la qualité des documents comportant des recommandations cliniques [Brouwers *et al.*, 2010];
- R-AMSTAR (*Revised Assessing Methodological Quality of Systematic Reviews*) pour évaluer la qualité des revues systématiques [Kung *et al.*, 2010];

- QUADAS-2 (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*) pour les études diagnostiques [Whiting *et al.*, 2011];
- la liste *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP) pour les essais comparatifs à répartition aléatoire (ECRA) [CASP-ECRA, 2018];
- la liste *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP) pour les études de cohortes [CASP-cohorte, 2018];
- la liste de vérification AACODS (*Authority, accuracy, coverage, objectivity, date and significance*) pour la littérature grise et la littérature scientifique issue d'études fondamentales ou précliniques [Tyndall, 2008];
- l'outil d'évaluation critique de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) pour les études descriptives et les études analytiques [Moralejo *et al.*, 2017; ASPC, 2014].

Certains documents sélectionnés ont été évalués lors de la première phase des travaux [INESSS, 2019d].

La qualité méthodologique des études de cas et des documents sélectionnés pour répondre aux questions d'évaluation portant sur l'aspect physiopathologique et sur les traitements non pharmacologiques n'a pas été évaluée.

1.2.4. Extraction des données scientifiques, de l'information clinique et des recommandations publiées

L'extraction des données issues des documents présentant des recommandations a été effectuée par un professionnel scientifique 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. Ces formulaires ont été testés sur quelques publications afin d'en assurer la validité. Les données, l'information et les recommandations extraites ont été validées par un deuxième professionnel scientifique.

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

Pour les autres types de documents contenant des données ou de l'information permettant de répondre aux questions d'évaluation faisant l'objet d'une revue non systématique, un seul professionnel scientifique a été responsable de l'extraction des données.

Les tableaux d'extraction ont été enregistrés dans un répertoire dont l'accès est réservé aux membres de l'équipe de projet. Ces tableaux ont été présentés aux différentes parties prenantes dans le but d'alimenter les discussions.

1.2.5. Analyse et synthèse des données scientifiques

1.2.5.1. Données scientifiques

Les données scientifiques, les indices d'efficacité calculés par les auteurs et les conclusions ont été extraits des revues systématiques et des études primaires, analysés et présentés en fonction des paramètres d'intérêt préalablement établis (p. ex. tableaux cliniques, analyses de laboratoire, antibiotiques et continent où les études primaires ont été réalisées). Une analyse a été effectuée pour repérer les similarités et les différences qui ont ensuite été résumées dans une synthèse narrative textuelle selon Lucas [2007].

Appréciation de la qualité de la preuve scientifique

L'appréciation de la preuve scientifique qui répond aux questions d'évaluation pour lesquelles une revue systématique a été effectuée (à l'exception des risques de transmission et des issues défavorables de la grossesse) a reposé sur le jugement de l'ensemble des données scientifiques disponibles par paramètre d'intérêt évalué selon quatre critères. Pour les énoncés relatifs aux approches diagnostiques et analyses de laboratoire, ces critères étaient les limites méthodologiques et scientifiques des études, la cohérence/fiabilité, la précision et la généralisabilité. Pour les énoncés relatifs aux traitements anti-infectieux prolongés simples ou combinés, les mêmes critères ont été appliqués, à l'exception du critère de précision qui a été remplacé par le critère d'impact clinique. Ces critères d'appréciation établis pour juger de la qualité des données scientifiques sont décrits à l'annexe C du document d'annexes complémentaires. Par la suite, pour appuyer les énoncés scientifiques, un niveau de preuve global a été attribué selon une échelle à quatre niveaux, soit élevé, modéré, faible et insuffisant ([tableau 3](#)). Le niveau de preuve scientifique global reflète l'intégration des résultats des quatre critères d'appréciation de la preuve scientifique en vue de rapporter la confiance dans les résultats des données scientifiques. La qualité des données scientifiques a été appréciée par les évaluateurs qui ont effectué la revue systématique de la littérature.

Tableau 3 Appréciation globale de la qualité de la preuve scientifique

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

1.2.5.2. Constats et des recommandations cliniques issus de la littérature

Les modalités de pratique, constats, positions et recommandations cliniques pertinents pour répondre aux questions d'évaluation ont été extraits de guides de pratique clinique approuvés par des sociétés savantes spécialisées dans le domaine, des rapports d'évaluation des technologies de la santé, des documents gouvernementaux, des consensus d'experts, des conférences consensuelles et des lignes directrices. Une analyse a été effectuée pour repérer les similarités et les différences qui ont ensuite été résumées dans une synthèse narrative textuelle selon Lucas [2007].

1.3. Recherche et méthode de synthèse de l'information contextuelle et de la perspective des parties prenantes

De façon générale, les mêmes modalités de mobilisation des savoirs contextuels et de la perspective des parties prenantes ont permis d'alimenter les différents livrables produits dans le cadre du mandat. Lorsque cela était pertinent pour un livrable, des informateurs clés additionnels ont été contactés et les résultats des entrevues individuelles faites auprès de personnes atteintes de la maladie de Lyme aux stades localisé ou disséminés ou qui présentaient des symptômes persistants attribués à cette maladie ont été rapportés.

1.3.1. Information contextuelle à partir de documents destinés aux cliniciens et édités au Québec ou au Canada

1.3.1.1. Repérage

Le moteur de recherche Google a été interrogé afin de repérer des documents rédigés par des associations, des ordres professionnels ainsi que d'autres organisations du Québec (y compris le MSSS et l'INSPQ) et du Canada, qui permettaient de répondre aux questions d'évaluation. Un professionnel scientifique a participé aux réunions du groupe de travail canadien sur le diagnostic de la maladie de Lyme (LDDWG – *Lyme Disease Diagnostic Working Group*) qui est présidé par un responsable du Laboratoire de microbiologie national de Winnipeg (de juin 2018 à septembre 2020). Les parties prenantes consultées ont été invitées à partager toute information ou tout document qui permettait de répondre aux questions d'évaluation. Les avis au ministre issus de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (EMFI) et les listes de médicaments (Établissements et Régime public d'assurance médicaments [RPAM]) publiées par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) ont aussi été consultés. Les documents et sites Web des gouvernements fédéral et provincial, y compris ceux des agences de santé publique, qui portent sur la maladie de Lyme (p. ex. plan d'action et cadre fédéral) ont également été examinés.

1.3.1.2. Extraction

Un seul professionnel scientifique a extrait l'information contextuelle des documents repérés, et aucune validation par une deuxième personne n'a été effectuée.

1.3.1.3. Analyse et synthèse

L'information repérée a été extraite dans des tableaux afin de pouvoir la comparer et repérer les similarités ainsi que les différences. Une analyse et une synthèse narrative textuelle selon Lucas [2007] ont été effectuées.

1.3.2. Information contextuelle et perspective des parties prenantes à partir des consultations

Différentes perspectives ont été recueillies dans le cadre de ces travaux, dont celles des membres du comité consultatif, des informateurs clés, des membres du comité de suivi et de ceux du Comité d'excellence clinique en usage optimal du médicament (CEC-UOM). Les patients détiennent quant à eux un savoir expérientiel et contextuel unique et important, qui a servi à bonifier les travaux de l'INESSS. En plus de la consultation des représentants de l'Association québécoise de la maladie de Lyme et d'Enfance Lyme Québec, des entrevues individuelles ont été réalisées avec des patients et proches aidants. Ces échanges ont permis de comparer les données scientifiques recensées dans la littérature à celles issues de la pratique clinique.

Les diverses perspectives ont été mises en lumière lors des discussions avec les différentes parties prenantes dès le commencement des travaux en 2018.

1.3.2.1. Repérage et documentation de l'information recueillies à partir de consultations

1.3.2.1.1. Perspective des patients

Patients partenaires

Deux patients partenaires ont participé à l'ensemble des travaux. Le processus qui a mené à leur sélection est détaillé dans l'état des connaissances sur la qualité de vie et l'expérience de soins des patients ainsi que sur la démarche clinique des professionnels de la santé [INESSS, 2021b]. Ces deux personnes ont pris activement part aux travaux dès leur recrutement et ont sensibilisé l'équipe de projet aux préoccupations émergentes, particulièrement à propos des symptômes persistants après le traitement. En plus d'avoir partagé leur point de vue de patients sur les différents thèmes discutés lors des rencontres avec les membres du comité consultatif et commenté les documents produits, les patients partenaires ont notamment participé à l'appréciation de l'analyse des données colligées.

La contribution des patients partenaires a été documentée dans des comptes rendus de réunion qui ont été consignés dans un espace de travail commun. Ces documents indiquent la date, le lieu, la synthèse des points saillants de la rencontre et les précisions sur le suivi à effectuer. Les consultations de groupe ont été enregistrées avec l'accord des participants. Les documents produits ont été rédigés par un professionnel scientifique et validés par un autre membre de l'équipe. Les comptes rendus des réunions du comité consultatif ont aussi été validés par les membres présents aux rencontres, dont les patients partenaires.

Patients

Des entrevues semi-dirigées avec des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme ($n = 5$) et des parents d'enfants qui ont de tels symptômes ($n = 3$) ont servi à documenter l'expérience de soins vécue par les patients au Québec. La sélection des patients pour ces entrevues est décrite en détail dans l'état des connaissances sur la qualité de vie et l'expérience de soins des patients ainsi que sur la démarche clinique des professionnels de la santé [INESSS, 2021b]. Le guide d'entretien portait sur l'expérience personnelle de la maladie de Lyme sur les plans du diagnostic, du traitement, de la prise en charge et de la qualité de vie [INESSS, 2021b]. L'analyse narrative de ces entrevues a fait émerger une série de constats concernant 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 associés à des questions d'évaluation, ils ont été synthétisés dans le présent rapport aux sections appropriées.

L'ensemble des entrevues téléphoniques ont été conduites par un seul professionnel scientifique. Ce dernier a fait une retranscription *in extenso* (verbatim) des entrevues, et aucune validation par un autre membre de l'équipe ou par les participants aux entrevues

n'a été faite. Les documents produits ont été consignés dans un espace de travail commun.

Associations québécoises de patients

Deux associations de patients relatives à la maladie de Lyme sont présentes au Québec, soit l'Association québécoise de la maladie de Lyme (AQML) et Enfance Lyme Québec (ELQ). Les représentants de l'AQML ont été consultés à trois reprises dès le début des travaux en 2018 afin de connaître les différents enjeux ainsi que la perspective et les besoins des membres de cette association concernant, entre autres, la prise en charge des populations ciblées par les présents travaux. Pour leur part, les représentants d'ELQ ont été consultés pour la première fois à l'automne 2019, puisque cette association a vu le jour pendant la première phase des travaux. Cette rencontre a permis de préciser les différents enjeux propres aux enfants atteints de la maladie et ceux de leurs parents. Dans le cadre des présents travaux, les représentants ont aussi été invités à partager leur point de vue sur la maladie de Lyme dite chronique et sur les causes possibles de la persistance des symptômes observée chez certaines personnes, sur différentes approches diagnostiques et analyses de laboratoire, dont le traitement d'épreuve, ainsi que sur diverses thérapies dont les traitements prolongés et non pharmacologiques. Les questions qui leur ont été adressées sont présentées dans l'état des connaissances sur la qualité de vie et l'expérience de soins des patients ainsi que sur la démarche clinique des professionnels de la santé [INESSS, 2021b]. Une dernière rencontre a été tenue avec les représentants des deux associations à la fin des travaux afin de leur communiquer les résultats avant leur publication. Les représentants des deux organismes étaient aussi membres de leur conseil d'administration respectif.

Les consultations ont toutes été enregistrées avec l'accord des participants pour faciliter la rédaction des comptes rendus. Comme il a été mentionné précédemment, les comptes rendus contiennent des précisions sur la rencontre ainsi que les points saillants. Ils ont été rédigés par un professionnel scientifique et validés par un autre membre de l'équipe ainsi que par les représentants des associations de patients. Les comptes rendus ont été consignés dans un espace de travail commun.

Histoires de cas

Les représentants d'Enfance Lyme Québec ont partagé avec l'INESSS un document manuscrit contenant plusieurs histoires de cas d'enfants qui présentaient des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme. Ce document a été gardé dans un espace accessible aux membres de l'équipe de projet dans les bureaux de l'INESSS.

Les histoires de cas évoquées lors des discussions avec les patients partenaires, les cliniciens et les représentants des associations de patients ont été transcrites dans les comptes rendus produits lors des consultations.

1.3.2.1.2. Perspective des cliniciens, experts et décideurs

Informateurs clés

Des informateurs clés ont été consultés pour documenter différents aspects des travaux. Des consultations individuelles ont été tenues avec deux microbiologistes-infectiologues qui se spécialisent, notamment, dans la prise en charge des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme, un au Québec et un en France. Le guide d'entretien portait sur leur expérience personnelle, leur point de vue sur la maladie de Lyme dite chronique, leur processus diagnostique, y compris leur expérience avec différentes approches et analyses de laboratoire, les traitements qu'ils privilégient, y compris les traitements non antibiotiques et non pharmacologiques, ainsi que sur la prise en charge des personnes qui les consultent (voir [INESSS, 2021b] pour le guide d'entretien). Par ailleurs, un sondage sur les mêmes aspects à documenter a été transmis à 14 cliniciens pratiquant principalement au Canada ou aux États-Unis et repérés à partir des consultations auprès des patients, y compris les représentants des associations, ainsi qu'auprès des deux microbiologistes-infectiologues ci-haut mentionnés (voir [INESSS, 2021b] pour les questions du sondage et des détails sur l'échantillonnage). Sur les 14 cliniciens invités à répondre au sondage, 6 ont répondu, dont 1 microbiologiste-infectiologue, 2 internistes et 1 omnipraticienne exerçant aux États-Unis ainsi que 2 docteurs en naturopathie pratiquant au Canada.

Trois professionnels scientifiques de l'INESSS ont assisté aux entretiens qui ont aussi été enregistrés avec l'accord des participants. Les comptes rendus des discussions ont été rédigés par un professionnel scientifique et validés par un autre membre de l'équipe. Les réponses au sondage, quant à elles, ont été compilées sur la plateforme SurveyMonkey® par répondant et par question. L'ensemble des documents ont ensuite été consignés dans un espace de travail commun.

Comité consultatif

Un comité consultatif a été mis sur pied au commencement du projet pour accompagner l'INESSS dans ses travaux. Les deux dermatologues qui ont participé aux premiers travaux se sont retirés par la suite. Ainsi, les cliniciens et experts de ce comité pour les présents travaux étaient deux pédiatres-infectiologues, une infectiologue pédiatrique, trois microbiologistes-infectiologues, un cardiologue, un neurologue, deux rhumatologues dont une spécialisée en pédiatrie, une spécialiste en santé publique, un urgentologue, une omnipraticienne, un pharmacien et une experte en acarologie et analyses de laboratoire. Deux patients partenaires faisaient aussi parti de ce comité (voir la [sous-section 1.3.2.1.1](#)). Celui-ci avait pour mandat d'assurer la crédibilité scientifique, la pertinence clinique et de pratique et l'acceptabilité du produit livré, et ce, en fournissant de l'information, de l'expertise, des opinions ou des perspectives essentielles à la réalisation des travaux. Dans le cadre des présents travaux, les membres ont été invités à partager leur point de vue sur la maladie de Lyme dite chronique et sur les causes possibles de la persistance des symptômes observée chez certaines personnes, sur différentes approches diagnostiques et analyses de laboratoire, dont le traitement

d'épreuve, ainsi que sur les diverses thérapies suggérées dans ce contexte, dont les traitements prolongés et non pharmacologiques. Les membres cliniciens ont aussi été invité à remplir le même questionnaire de sondage que les informateurs clés, qui portait notamment sur leur expérience personnelle et leur point de vue sur la maladie de Lyme dite chronique (voir la [sous-section](#) correspondante). Dans le présent document, la perspective des experts en santé publique est incluse dans les sous-sections portant sur la perspective des cliniciens.

Les rencontres ont été enregistrées avec l'accord des participants. Les comptes rendus ont été rédigés par un professionnel scientifique et ils ont été validés par un autre membre de l'équipe et par les membres présents aux rencontres. Ces documents ont été consignés dans un espace de travail commun.

Comité de suivi

Le comité de suivi mis sur pied au début du projet était composé de représentants des différents regroupements professionnels (ordres, associations, fédérations et organisations) ainsi que de représentants de la Direction générale adjointe de la protection de la santé publique, de la Direction de la biovigilance et de la biologie médicale et d'Info-Santé du ministère de la Santé et des Services sociaux puis de l'Institut national de santé publique du Québec. À ce groupe de personnes s'est ajouté un représentant de la Direction générale adjointe des services hospitaliers, du médicament et de la pertinence clinique pour les travaux de 2019-2020. Le mandat du comité de suivi est notamment de s'assurer que l'orientation des travaux et le déroulement du projet sont en phase avec les besoins du milieu. L'information issue des rencontres a été documentée de façon similaire à celle décrite pour le comité consultatif.

Comité d'excellence clinique en usage optimal du médicament

Le CEC-UOM a aussi contribué aux travaux en formulant des commentaires sur le plan de réalisation proposé et en indiquant des enjeux cliniques et organisationnels. Ce comité a pour mandat d'assurer la justesse des recommandations ainsi que l'acceptabilité professionnelle et sociale des produits de l'INESSS. L'information issue des rencontres a été documentée de façon similaire à celle décrite pour le comité consultatif.

1.3.2.2. Confidentialité et considérations éthiques

Toute information de nature personnelle ou médicale fournie par les parties prenantes consultées a été rendue anonyme afin de protéger l'identité des participants.

Les membres de l'équipe de projet ainsi que toutes les parties prenantes consultées ont également été tenus de respecter le devoir de réserve, de confidentialité, d'intégrité et de respect dicté par l'INESSS, à l'exception des informateurs clés qui ont été interrogés de façon ponctuelle et de manière spécifique sur les aspects précités. Chaque membre de l'INESSS et chaque collaborateur participant aux travaux a pris connaissance du code d'éthique et s'est engagé à le respecter.

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

Toute personne appelée à collaborer à ce dossier, à l'exception des informateurs clés, a dû déclarer les intérêts personnels qui pouvaient la placer dans une situation propice au développement de conflits d'intérêts, qu'ils soient commerciaux, financiers, relatifs à la carrière, relationnels ou autres. Elle a également dû déclarer les différentes activités professionnelles ou les rôles qui pouvaient la placer dans une situation propice au développement de conflits de rôles. Une telle déclaration a été faite sur la base du formulaire standardisé applicable à l'INESSS. Les formulaires de déclaration remplis par les collaborateurs au dossier ont fait l'objet d'une évaluation par l'équipe de projet. Cette évaluation a permis de déterminer les modalités de gestion à appliquer selon les situations déclarées. L'ensemble des conflits d'intérêts et de rôles sont divulgués publiquement dans les pages liminaires de l'avis, par souci de transparence.

1.3.2.4. Analyse et synthèse de l'information contextuelle et des perspectives tirées des consultations

L'information issue des consultations avec les parties prenantes a été extraite des transcriptions d'entrevues, des comptes rendus et de la compilation des réponses au sondage numérique par un professionnel scientifique en fonction de thèmes liés aux questions d'évaluation et qui avaient préalablement été définis par l'équipe de projet. Une portion de l'information ainsi extraite a été validée par un autre membre de l'équipe pour assurer la concordance avec ces thèmes. Ces documents ont servi de base pour étayer la perspective des patients et celle des cliniciens dans l'ensemble des documents produits.

L'analyse narrative des entrevues, des comptes rendus des consultations et des réponses au sondage a permis de synthétiser l'information contextuelle et la perspective des patients et des cliniciens et de les comparer entre eux. De même, cette analyse a permis d'établir une comparaison entre les données scientifiques et l'ensemble de l'information contextuelle et expérientielle portant sur la perspective des patients et celle des cliniciens.

1.4. Validation par les pairs

Trois lecteurs externes ont été invités à évaluer la pertinence du contenu et la qualité scientifique globale des travaux. Les lecteurs externes ont été choisis en fonction de leur expertise et de leur engagement dans le domaine concerné et de manière à pouvoir représenter différentes régions du Québec (Montréal et Estrie). Le nom et l'affiliation des lecteurs externes sont présentés dans les pages liminaires du présent document.

Les lecteurs externes ont été conviés à formuler des commentaires sur une version préliminaire de ce rapport. Bien qu'ils aient révisé l'ensemble du contenu présenté dans ce document, il est à noter que les lecteurs externes n'ont pas révisé ni approuvé sa version finale. Leurs commentaires ont été analysés par l'équipe de projet et intégrés au document final, s'il y avait lieu. Leurs commentaires portant sur les aspects physiopathologiques, cliniques, technologiques (modalités diagnostiques) et

thérapeutiques sont reproduits dans des tableaux récapitulatifs présentés à l'annexe D du document d'annexes complémentaires, alors que ceux relatifs aux aspects épidémiologiques, professionnels et organisationnels sont présentés dans les annexes de l'avis portant sur l'amélioration de la prise en charge des personnes chez qui la maladie de Lyme est suspectée ou avérée, y compris celles qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à cette maladie [INESSS, 2021c].

1.5. Mise à jour

La pertinence de mettre à jour les présents travaux pourrait être évaluée selon l'état d'avancement des connaissances scientifiques.

2. DESCRIPTION DES DOCUMENTS

2.1. Données scientifiques, information et recommandations cliniques publiées

La recherche initiale de l'information scientifique pour répondre à l'ensemble des questions d'évaluation relatives aux travaux sur la maladie de Lyme avait permis de répertorier 15 653 références (hors doublons) des bases de données [INESSS, 2019d]. De ces références, 8 439 avaient été publiées à partir de 2007 et ont été prises en considération dans la recherche documentaire des présents travaux. Les 22 références issues de la recherche initiale de la littérature grise ont également été prises en compte [INESSS, 2019d].

La mise à jour des recherches documentaires a permis de répertorier 906 références (hors doublons) des bases de données, 2 références issues de la littérature grise et 19 références provenant des listes de publications fournies par l'AQML et Lyme Hope. De plus, un guide de pratique clinique a été repéré par la veille sur la littérature. Ainsi, un total de 9 365 références ont été triées dans le cadre de la deuxième phase des travaux. Le tri a été fait de façon simultanée pour tous les aspects à documenter du projet, et pas seulement pour ceux relatifs à cet état des connaissances.

La sélection des études a été faite en deux temps, comme il est indiqué dans la section intitulée « Méthodologie ». Les diagrammes de flux des documents comportant des recommandations ainsi que de ceux traitant de la transmission autrement que par les tiques, de la contribution au diagnostic de différentes approches et analyses de laboratoire et des traitements anti-infectieux prolongés simples ou combinés sont présentés à l'annexe B du document d'annexes complémentaires. Cette annexe contient aussi la liste des références exclues ainsi que les raisons de leur exclusion. Une seule étude repérée a dû être exclue parce que les auteurs contactés n'ont pas fourni les données manquantes [Shah *et al.*, 2018].

Cette section décrit uniquement les documents issus des revues systématiques de la littérature, c'est-à-dire les guides de pratique clinique et lignes directrices ainsi que les revues systématiques et études primaires qui ont abordé la transmission autrement que par une piqûre de tique, les approches diagnostiques, y compris les analyses de laboratoire et les traitements anti-infectieux prolongés simples ou combinés.

2.1.1. Guides de pratique clinique et lignes directrices

La recherche documentaire a permis de repérer sept documents comportant des lignes directrices qui ont abordé le contexte des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme et provenant de différentes organisations, sociétés savantes et consensus d'experts reconnus internationalement [AMMI Canada, 2019; Gocko *et al.*, 2019; HAS, 2018b; NICE, 2018b; Nemeth *et al.*, 2016; Cameron *et al.*, 2014; Wormser *et al.*, 2006].

Au moment de réaliser les travaux, les seules recommandations publiées par l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) dataient d'avant 2012 [Wormser *et al.*, 2006]; celles-ci ont tout de même été incluses dans l'analyse puisque cette association américaine a publié plusieurs recommandations relatives à la maladie de Lyme, qui sont officiellement reconnues par les Centers for Disease Control and Prevention étasuniens et adoptées par plusieurs associations et sociétés savantes à travers le monde, dont plusieurs ici même au Canada (p. ex. la Société canadienne de pédiatrie [Onyett, 2014] et l'Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada [AMMI Canada, 2019]). Au cours de l'été 2019, l'IDSA a publié un projet contenant de nouvelles recommandations relatives à la maladie de Lyme pour des fins de consultation publique. Le document final a été publié en décembre 2020. Lorsque cela était pertinent, des ajustements ont été apportés au texte [Lantos *et al.*, 2021].

La qualité méthodologique des documents produits par les sociétés savantes et agences d'évaluation des technologies suivantes a été soumise à une appréciation subjective à partir de la grille AGREE II [Brouwers *et al.*, 2010] et jugée adéquate selon le domaine de la rigueur scientifique :

- IDSA [Lantos *et al.*, 2021; Wormser *et al.*, 2006];
- International Lyme and Associated Diseases Society [Cameron *et al.*, 2014];
- Haute Autorité de Santé [HAS, 2018b];
- National Institute for Health and Care Excellence [NICE, 2018b];
- 24 sociétés savantes françaises [Gocko *et al.*, 2019].

Le document conjoint de la Swiss Society of Infectious Diseases et de la Swiss Society of Neurology [Nemeth *et al.*, 2016] ainsi que le document de l'Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada [AMMI Canada, 2019] ont quant à eux été soumis à la liste de vérification AACODS [Tyndall, 2008], mais leur qualité méthodologique n'a pas été évaluée puisque ces documents ne concordaient pas avec la définition d'un guide de pratique clinique telle que proposée par l'équipe d'AGREE [Brouwers *et al.*, 2010]. Les résultats de l'évaluation de la qualité de chacun de ces documents sont présentés à l'annexe E du document d'annexes complémentaires.

2.1.2. Ouvrages de référence clinique

Aucun ouvrage de référence clinique n'a été retenu pour les présents travaux.

2.1.3. Revues systématiques

Transmission de l'infection autrement que par une tique

La recherche systématique de la littérature scientifique a permis de retenir deux revues systématiques qui ont abordé la transmission de l'infection par les bactéries du complexe *B. burgdorferi* s.l. autrement que par une piqûre de tique [NICE, 2018c; Waddell *et al.*, 2018].

La revue systématique du NICE avait comme objectif d'évaluer les risques de transmission de personne à personne [NICE, 2018c]. Les auteurs n'ont repéré aucune étude relative à la transmission sexuelle ni à la transmission par les produits sanguins, qui aurait répondu à leur critère d'inclusion. Pour la transmission verticale, les auteurs ont inclus une série de cas [MacDonald, 1986] et une étude de cohortes [MacDonald, 1989] alors que dix études concernant les issues défavorables de la grossesse associées à la maladie de Lyme gestationnelle ont été incluses [Maraspin *et al.*, 2011; Lakos et Solymosi, 2010; Maraspin *et al.*, 1999; Strobino *et al.*, 1999; Maraspin *et al.*, 1996; Williams *et al.*, 1995; Strobino *et al.*, 1993; Nadal *et al.*, 1989; Carlomagno *et al.*, 1988; Markowitz *et al.*, 1986].

La revue systématique de Waddell et ses collaborateurs [2018], quant à elle, avait comme objectif d'effectuer une synthèse de la littérature sur l'impact clinique de la maladie de Lyme durant la grossesse. Cette revue systématique a inclus 45 études primaires, soit :

- 9 études de cohortes [Maraspin *et al.*, 2011; Hulinska *et al.*, 2009; Jones *et al.*, 2005; Figueroa *et al.*, 1996; Jovanovic *et al.*, 1993; Strobino *et al.*, 1993; Bracero *et al.*, 1992; Dlesk *et al.*, 1989; Williams *et al.*, 1988];
- 4 études transversales [Lakos et Solymosi, 2010; Londero *et al.*, 1998; Williams *et al.*, 1995; Nadal *et al.*, 1989];
- 2 études cas-témoins [Strobino *et al.*, 1999; Carlomagno *et al.*, 1988];
- 30 rapports ou séries de cas [O'Brien et Baum, 2017; Troyano-Luque *et al.*, 2014; Moniuszko *et al.*, 2012; Walsh *et al.*, 2007; Önk *et al.*, 2005; Brzostek, 2004; Nafeev, 2001; Grandsaerd et Meulenbroeks, 2000; Maraspin *et al.*, 1999; Schaumann *et al.*, 1999; Trevisan *et al.*, 1997; Bussen et Steck, 1994; Gasser *et al.*, 1994; Remy *et al.*, 1994; Hercogova *et al.*, 1993; Isailović *et al.*, 1993; Schutzer *et al.*, 1991; MacDonald, 1989; Andrasova *et al.*, 1988; Weber *et al.*, 1988; Ciesielski *et al.*, 1987; Lavoie *et al.*, 1987; MacDonald *et al.*, 1987; Mikkelsen et Palle, 1987; Lampert, 1986; MacDonald, 1986; Markowitz *et al.*, 1986; Weber et Neubert, 1986; Schlesinger *et al.*, 1985].

Notons que les études incluses dans la revue systématique du NICE [2018c] étaient toutes comprises dans celle de Waddell [2018]. Les caractéristiques de chacune des revues systématiques ainsi que l'évaluation de leur qualité méthodologique sont présentées à l'annexe F du document d'annexes complémentaires.

Approches diagnostiques et analyses de laboratoire

Aucune revue systématique qui aurait abordé la contribution des approches diagnostiques et des analyses de laboratoire dans le contexte des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme n'a été repérée.

Traitements anti-infectieux prolongés simples ou combinés

Une revue systématique avec méta-analyse abordant l'efficacité et l'innocuité des traitements anti-infectieux prolongés simples ou combinés dans le contexte de symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme a été retenue [NICE, 2018a]. Cette méta-analyse a regroupé cinq essais comparatifs à répartition aléatoire contre placebo (ECRA) conduits chez des adultes qui présentaient des symptômes systémiques persistants après un traitement pour la maladie de Lyme [Berende *et al.*, 2016; Cameron, 2008; Fallon *et al.*, 2008; Kaplan *et al.*, 2003; Krupp *et al.*, 2003; Klempner *et al.*, 2001]. Un indice d'efficacité a été calculé pour chacune des comparaisons, et dans quelques cas une méta-analyse a pu être réalisée à partir de deux études. Les caractéristiques de la revue systématique ainsi que l'évaluation de sa qualité méthodologique sont présentées à l'annexe G du document d'annexes complémentaires. Aucune revue systématique n'a été repérée qui aurait évalué l'efficacité et l'innocuité des traitements anti-infectieux prolongés simples ou combinés dans le contexte de symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme chez les enfants.

2.1.4. Études primaires

Transmission de l'infection autrement que par une tique

La mise à jour de la recherche bibliographique du NICE n'a pas permis de repérer d'études primaires qui auraient abordé la transmission sexuelle ou par les produits du sang de l'infection par les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* [NICE, 2018c].

En tout, 45 études incluses dans les revues systématiques du NICE [2018c] et de Waddell [2018] ont été retenues pour évaluer le risque de transmission verticale de l'infection et d'issues défavorables de la grossesse (voir la section ci-dessus intitulée « [Revue systématique](#) »). La mise à jour des recherches de la littérature réalisées pour produire ces deux documents a permis de repérer une étude de cas supplémentaire [Saetre *et al.*, 2018]. La qualité méthodologique de cette publication n'a pas été évaluée compte tenu du type d'étude, mais ses caractéristiques sont présentées à l'annexe F du document d'annexes complémentaires. Par ailleurs, la qualité méthodologique et les caractéristiques des études incluses dans les revues systématiques retenues sont disponibles dans ces documents.

Approches diagnostiques et analyses de laboratoire

Deux études primaires ont été repérées pour évaluer la contribution d'approches diagnostiques et d'analyses de laboratoire au processus diagnostique de l'état de santé des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme [Shah *et al.*, 2018; Fallon *et al.*, 2014], mais seule l'étude de Fallon [2014] a été retenue, puisque des données manquaient dans l'étude de Shah [2018] et qu'elles n'ont pas été transmises par les auteurs malgré une requête de l'INESSS. Les caractéristiques et l'évaluation de la qualité méthodologique de l'étude de Fallon [2014] sont présentées à l'annexe H du document d'annexes complémentaires.

Traitements anti-infectieux prolongés simples ou combinés

Cinq études primaires incluses dans la revue systématique du NICE [2018a] ont été retenues pour examiner l'efficacité et l'innocuité des traitements anti-infectieux prolongés simples ou combinés dans le contexte de symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme [Berende *et al.*, 2016; Cameron, 2008; Fallon *et al.*, 2008; Kaplan *et al.*, 2003; Krupp *et al.*, 2003; Klempner *et al.*, 2001]. La recherche de la littérature a permis de repérer deux études supplémentaires [Berende *et al.*, 2019; Horowitz et Freeman, 2019]. Ces études ont toutes porté sur des adultes qui avaient un antécédent de maladie de Lyme avérée. Parmi les études primaires retenues, sept étaient des essais comparatifs à répartition aléatoire et une était une étude observationnelle. Les caractéristiques et l'évaluation de la qualité méthodologique des études supplémentaires repérées sont présentées à l'annexe G du document d'annexes complémentaires. Par ailleurs, la qualité méthodologique et les caractéristiques des études incluses dans la revue systématique retenue sont disponibles dans ce document.

3. MALADIE DE LYME ET SYMPTÔMES PERSISTANTS

La maladie de Lyme est une maladie infectieuse causée par des génoespèces bactériennes du complexe *B. burgdorferi s.l.* qui sont transmises à l'humain par des tiques à pattes noires infestées (*Ixodes scapularis* au Québec). Le système immunitaire est généralement en mesure de développer une réponse innée et acquise contre les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* pour contrôler et enrayer l'infection. Les personnes qui, malgré tout, développent la maladie de Lyme peuvent présenter différents symptômes en fonction, notamment, du stade de la maladie. Une fois le diagnostic établi, l'antibiothérapie est choisie selon le type des manifestations observées. Les personnes atteintes se rétablissent généralement complètement. La récupération est habituellement rapide lorsque l'antibiothérapie est administrée tôt au cours de l'infection. Toutefois, certaines personnes traitées aux stades disséminés peuvent avoir des symptômes qui persistent des semaines voire des mois après un traitement antibiotique approprié. Ce phénomène est reconnu, et la majorité des symptômes s'estompent généralement voire disparaissent avec le temps. Une telle persistance des symptômes après la résolution d'une infection aiguë est d'ailleurs un phénomène observé dans plusieurs situations cliniques, notamment la pneumonie acquise en communauté et, récemment, dans la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) [Carfi *et al.*, 2020; INESSS, 2019d].

L'information recueillie de différentes sources a fait ressortir l'existence d'un groupe distinct de personnes qui présentent des symptômes persistants attribués à la maladie de Lyme. De façon générale, cette attribution est le fruit de différentes démarches entreprises par le patient, y compris la consultation des média sociaux, le recours à des analyses effectuées par certains laboratoires privés et la consultation de cliniciens qui se spécialisent, notamment, dans la prise en charge d'une telle clientèle.

Les renseignements recueillis auprès des représentants de patients et de certains cliniciens suggèrent que ces personnes ont des tableaux cliniques variables caractérisés par des symptômes systémiques généraux qui perdurent plusieurs mois voire des années et se présentent de façon continue ou selon un schéma cyclique. Les symptômes les plus souvent évoqués sont la fatigue, des problèmes de mémoire ou de concentration, des maux de tête ainsi que des douleurs musculaires ou articulaires. Une variété d'autres symptômes peuvent aussi être présents (p. ex. une hypersensibilité, des douleurs décrites comme des brûlures ou des coups de poignard, des fuites urinaires et des spasmes) et, généralement, plus d'un système est affecté [INESSS, 2021b]. Les renseignements colligés suggèrent aussi que ces personnes reçoivent différents types de traitements et qu'il arrive que les symptômes récidivent malgré des traitements prolongés. Parmi ces personnes, certaines ont un antécédent de maladie de Lyme avérée² et d'autres non. Chez celles qui ont un tel antécédent, la maladie de Lyme n'est toutefois généralement

² Fait référence à un diagnostic établi avec un haut degré de certitude étant donné le risque d'exposition aux tiques, les manifestations présentes lors de l'examen physique et l'exclusion d'autres conditions cliniques considérées. Compte tenu des limites de la sérologie à deux volets, un résultat positif n'est pas requis.

plus considérée comme étant à l'origine des symptômes par le clinicien qui a établi le diagnostic et assuré le suivi. L'état de santé est donc différent du cours reconnu de la maladie de Lyme dans lequel une certaine persistance des symptômes peut être observée après l'antibiothérapie, tel que décrit dans les travaux publiés en 2019 [INESSS, 2019d].

Deux termes sont principalement employés dans la littérature pour décrire les personnes qui ont des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme, qu'elles aient ou non un antécédent de maladie de Lyme avérée : « syndrome post-traitement de la maladie de Lyme (SPTML) » et « maladie de Lyme chronique ». Cette section présente la perspective qu'ont les sociétés savantes, les agences d'évaluation des technologies de la santé, les cliniciens et les patients à propos de ces termes. L'état des connaissances scientifiques est présenté dans la section suivante.

Perspective et recommandations des sociétés savantes et des agences d'évaluation des technologies

Les organisations qui publient des recommandations ont un avis partagé relativement à la plausibilité que la maladie de Lyme soit à l'origine de symptômes systémiques généraux et persistants.

Le National Institute for Health and Care Excellence ne prend pas position concernant la possibilité que la maladie de Lyme puisse engendrer des complications chroniques. Il est toutefois souligné que les termes « maladie de Lyme chronique » et « SPTML » sont mal définis dans la littérature [NICE, 2018b].

L'Infectious Diseases Society of America (IDSA), les 24 sociétés savantes françaises qui se sont dissociées de la Haute Autorité de Santé (HAS)³ et l'Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada (AMMI Canada) ne reconnaissent pas l'existence d'une forme chronique de la maladie de Lyme, mais elles reconnaissent que certaines personnes ont des symptômes persistants malgré une antibiothérapie appropriée [Lantos *et al.*, 2021; AMMI Canada, 2019; Gocko *et al.*, 2019]. Selon ces sociétés savantes, même si davantage de recherches sont nécessaires, aucune étude menée jusqu'à présent sur des humains n'a prouvé que la bactérie responsable de la maladie de Lyme peut engendrer une infection chronique. En revanche, les sociétés suisses d'infectiologie et de neurologie (SSID-SSN) sont d'avis que le mécanisme étiologique le plus plausible de la persistance des symptômes chez des personnes qui ont reçu une antibiothérapie appropriée pour traiter la maladie de Lyme est l'infection active [Nemeth *et al.*, 2016]. Notons que les SSID-SSN ont publié leur propre définition du SPTML, qui requiert, entre autres, un diagnostic de maladie de Lyme avérée et des symptômes qui perdurent depuis au moins six mois [Nemeth *et al.*, 2016] ([annexe A](#) pour plus de détails). L'IDSA proposait une définition légèrement différente dans ses

³ Les sociétés savantes françaises ont participé aux travaux qui ont mené à l'élaboration des recommandations de la HAS, mais elles se sont dissociées des recommandations finales pour cause de mésententes à propos de la condition nommée « Symptomatologie/syndrome persistant(e) polymorphe après une possible piqûre de tique (SPTT) ».

recommandations de 2006 ([annexe A](#)) [Wormser *et al.*, 2006], mais celle-ci n'a pas été maintenue dans les recommandations de 2020 [Lantos *et al.*, 2021].

L'IDSA précise que plusieurs personnes qui ont reçu un diagnostic de « maladie de Lyme chronique » auraient d'autres conditions diagnosticables et potentiellement traitables, mais elle souligne aussi le manque de connaissances sur l'origine des symptômes pour certaines d'entre elles [Lantos *et al.*, 2021].

Le groupe de travail étatsunien sur les maladies transmises par les tiques (TBDWG, de l'anglais Tick-Borne Disease Working Group) est d'avis que les termes « maladie de Lyme chronique » et « SPTML » sont inadéquats. En effet, selon les membres de ce groupe, le terme « maladie de Lyme chronique » a acquis une mauvaise réputation à travers le temps. Ensuite, le terme « SPTML » peut vouloir dire qu'une antibiothérapie supplémentaire ne présentera pas d'avantages alors que les données probantes en appui font l'objet d'une remise en question. De plus, ce dernier terme n'est pas approprié pour désigner l'état des personnes qui ont des symptômes persistants parce qu'elles n'ont pas reçu d'antibiothérapie ou parce que celle qu'elles ont reçue n'était pas adéquate. Ainsi, ce groupe de travail préfère le terme « maladie de Lyme persistante » qui fait référence aux observations scientifiques démontrant que les bactéries peuvent persister à la fois chez les cas traités et chez ceux non traités. Il est précisé que, dans l'état actuel des connaissances, l'étiologie de la persistance des symptômes n'est pas connue, mais qu'elle devrait faire partie des priorités de recherche [TBDWG, 2020a].

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) reconnaît que la maladie de Lyme peut avoir différentes présentations cliniques dans sa nouvelle classification internationale des maladies (CIM-11) publiée en 2018⁴. Bien qu'il y ait un code libellé « maladie de Lyme disséminée, sans précision », aucun code n'existe pour signaler des complications chroniques qui seraient attribuées à la maladie de Lyme.

Selon la HAS, il n'y aurait pas de preuve scientifique de l'existence même d'un syndrome post-infectieux spécifique à la maladie de Lyme [HAS, 2018a]. De ce fait, elle propose plutôt de s'affranchir de la notion de symptômes persistants associés à la maladie de Lyme, et d'élargir la définition à tous les cas de symptômes persistants post-piqûres de tiques, y compris :

- la maladie de Lyme active non diagnostiquée;
- les séquelles d'une maladie de Lyme traitée;
- le SPTML tel que défini dans la littérature;
- les autres maladies vectorielles transmises par les tiques et non diagnostiquées;
- les symptômes post-piqûres de tiques inexpliqués qui évoluent depuis plus de 6 mois.

⁴ World Health Organization. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. 1C1G.Y Other specified Lyme borreliosis [site Web]. Disponible à : <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fcd%2fentity%2f1600014919%2fmms%2fother>.

La Haute Autorité de Santé propose plutôt la notion de « symptomatologie/syndrome persistant(e) polymorphe après une possible piqûre de tique (SPPT) », qui est définie par une piqûre de tique possible, avec ou sans antécédent d'érythème migrant, et une triade de symptômes cliniques présents depuis plus de six mois, soit un syndrome polyalgique (douleurs musculosquelettiques ou d'allure neuropathique ou céphalées), une fatigue persistante ainsi que des plaintes cognitives (troubles de la concentration ou de l'attention, troubles mnésiques, lenteur d'idéation). Les mécanismes responsables de la persistance des symptômes ne sont pas clairement établis, et la responsabilité des bactéries dans ces symptômes résiduels est incertaine [HAS, 2018b].

Pour sa part, l'International Lyme and Associated Diseases Society (ILADS) reconnaît l'existence de complications chroniques de la maladie de Lyme chez les personnes non traitées ou traitées inadéquatement [Cameron *et al.*, 2014]. Après avoir fait une revue systématique portant sur plus de 250 articles, l'ILADS a récemment revu sa définition de la « maladie de Lyme chronique ». Cette condition est décrite comme étant une maladie multisystémique caractérisée par un large éventail de signes ou de symptômes qui peuvent se présenter de façon continue ou intermittente durant une période d'au moins six mois. Selon cette définition, l'infection présente des périodes de latence qui peuvent varier et les symptômes peuvent parfois s'intensifier, se résorber ou encore se déplacer. Selon l'ILADS, la forme chronique de la maladie serait le résultat d'une infection active et continue par l'un des agents pathogènes du complexe *B. burgdorferi s.l.* Le comité a également divisé les patients atteints de la « maladie de Lyme chronique » en deux sous-catégories, soit les patients qui n'ont jamais été traités pour la maladie de Lyme (CLD-U; *chronic Lyme disease untreated*) et les patients qui ont été traités pour celle-ci, mais chez qui les symptômes persistent ou réapparaissent après le traitement et sont présents en continu ou selon un schéma cyclique (poussées/rémissions) durant six mois ou plus (CLD-PT; *chronic Lyme disease previously treated*) [Shor *et al.*, 2019].

Perspective des cliniciens

Les cliniciens consultés ont une perspective différente concernant les termes « maladie de Lyme chronique » et « SPTML » selon leur expérience et la littérature qu'ils privilégient. En effet, ceux qui se spécialisent, notamment, dans la prise en charge de personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme accordent une plus grande importance que les autres à la plausibilité biologique et aux études conduites sur les modèles animaux.

Selon les cliniciens qui adhèrent à l'existence d'une forme chronique de la maladie de Lyme, les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* peuvent engendrer des symptômes systémiques généraux et persistants, que l'infection ait été traitée ou non. Toutefois, certains d'entre eux ont précisé que le terme « maladie de Lyme chronique » n'est pas approprié, puisqu'il ne tient pas compte des autres agents pathogènes qui peuvent être responsables de tels symptômes.

« Alors, tout n'est pas Lyme, bien entendu, parce qu'on sait maintenant, par des données publiées, qu'il y a d'autres causes bactériennes. »

Source : un médecin qui se spécialise dans la prise en charge de personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme.

D'ailleurs, pour d'autres cliniciens, la définition qu'ils ont de la maladie de Lyme est différente de celle actuellement acceptée par différentes sociétés savantes et par l'INESSS, puisqu'elle englobe l'ensemble des bactéries du genre *Borrelia* et pas seulement celles du complexe *B. burgdorferi s.l.*; certains y incluent aussi les autres infections qui peuvent être transmises par les tiques.

Un médecin interrogé a souligné que très peu de bonnes études ont été faites sur la maladie de Lyme et qu'il y a donc beaucoup d'incertitude. Il déplore toutefois que certains cliniciens disent que la forme chronique n'existe pas à cause du manque de données probantes alors qu'ils n'ont même pas tenté de prendre en charge ce type de clientèle. Selon lui, ces personnes tiennent pour acquis que, s'il n'y a pas de bonnes études à ce sujet, c'est parce que ça n'existe pas.

Bien qu'ils soient d'accord avec le fait que des symptômes peuvent persister après un traitement antibiotique chez certaines personnes, les cliniciens qui n'adhèrent pas à l'existence d'une forme chronique de la maladie de Lyme ou qui sont indécis à propos de la question sont d'avis que l'état actuel des connaissances issues des études portant sur l'humain ne permet pas d'attribuer ces symptômes à une infection active. Selon eux, le « SPTML » n'est pas un terme clair, puisqu'il englobe à la fois des personnes qui ont des symptômes de la maladie de Lyme à la fin d'une antibiothérapie, qui s'estompent généralement voire disparaissent avec le temps (phénomène reconnu), et des personnes qui ont une persistance de symptômes diffus dont l'étiologie n'est pas nécessairement liée aux bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* De plus, pour ces cliniciens, les termes « maladie de Lyme chronique » et le terme « SPPT » créé par la Haute Autorité de Santé sont des termes « fourre-tout » qui englobent plusieurs conditions. Quelques cliniciens consultés ont précisé qu'à leur avis l'étiologie des symptômes de certains patients qui disent être atteints d'une forme chronique de la maladie est encore inconnue.

Perspective des patients

Les représentants des associations de patients adhèrent à l'existence d'une forme chronique de la maladie de Lyme. Selon eux, cette condition est difficile à circonscrire, puisqu'elle se situe au cœur d'une controverse médicale, d'une part, et d'autre part parce qu'il existe une grande variété de symptômes associés et que son évolution est différente d'une personne à l'autre. Ils estiment que c'est une maladie sournoise, difficile à diagnostiquer et à traiter. La définition que donnent les représentants d'associations de patients de la maladie de Lyme est différente de celle actuellement acceptée par différentes sociétés savantes et par l'INESSS, puisqu'elle englobe toutes les bactéries du genre *Borrelia* et pas seulement celles du complexe *B. burgdorferi s.l.* Les représentants d'associations sont aussi d'avis que les autres infections transmises par les tiques ont un

rôle à jouer; elles peuvent être présentes simultanément avec la maladie de Lyme ou sans celle-ci. D'ailleurs, certains préfèrent l'emploi du terme « maladie à tiques » au terme « maladie de Lyme chronique », puisque celui-ci englobe les autres infections souvent présentes avec ou sans les bactéries du complexe *B. burgdorferi* s.l.

Les patients qui ont participé aux entrevues et qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants estiment qu'ils sont atteints de la maladie de Lyme. Au-delà de l'existence ou non d'une forme chronique, l'important pour eux est surtout d'avoir trouvé une cause probable à leurs symptômes après une longue période d'errance médicale et de pouvoir donner un nom à leur condition. Selon eux, c'est une maladie difficile à diagnostiquer, qui provoque différents symptômes dont certains sont parfois très incapacitants.

Les patients décrivent des douleurs qui changent de place et une suite de rémissions et de rechutes. Pour certains, cette condition constitue l'enfer, pour d'autres c'est une condition qui vole la vie ou une bataille incessante avec le milieu de la santé.

« La maladie de Lyme c'est une suite de rémissions et de rechutes dans ce qui semble être la phase chronique parce que personne n'est capable de nous dire qu'est-ce que c'est d'autres. »

Source : une personne qui a participé aux entrevues individuelles et qui présente des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme.

Parmi l'ensemble des patients consultés pour ce projet, certains avaient été traités antérieurement pour la maladie de Lyme. Alors que quelques-uns ont vu les symptômes s'estomper avec le temps comme ce qui est reconnu, d'autres sont demeurés aux prises avec des symptômes neurologiques, de la fatigue et d'autres symptômes systémiques des années après le traitement. Des infections concomitantes ont été diagnostiquées chez quelques-unes de ces personnes.

En résumé, les termes « syndrome post-traitement de la maladie de Lyme » et « maladie de Lyme chronique » ne font pas consensus, tant dans les organisations qui publient des recommandations que chez des cliniciens, mais ils correspondent à l'expérience personnelle de certains patients. Au-delà de l'existence ou non d'une forme chronique de la maladie, l'important pour ces derniers semble le fait qu'après avoir rencontré plusieurs médecins spécialistes qui n'ont pas été en mesure de déterminer la cause de leur état de santé ils ont trouvé, à la suite de différentes démarches, une cause probable à leurs symptômes et peuvent y mettre un nom.

Les patients, les cliniciens, les sociétés savantes et les agences d'évaluation des technologies qui adhèrent à l'existence d'une forme chronique de la maladie de Lyme accordent une importance particulière à la plausibilité biologique et aux études portant sur des modèles animaux, alors que les cliniciens et les sociétés savantes qui

n'adhèrent pas à son existence se fient davantage aux études qui ont porté sur des humains.

L'analyse des différentes perspectives des parties prenantes démontre que tant le « syndrome post-traitement de la maladie de Lyme » que la « maladie de Lyme chronique » sont des conditions qui sont mal circonscrites et pour lesquelles l'étiologie des symptômes persistants est attribuée à différentes causes et même à différents agents pathogènes.

Maladie de Lyme et symptômes persistants : que retenir?

Les travaux démontrent que les organisations qui publient des recommandations ont des positions différentes au regard du « syndrome post-traitement de la maladie de Lyme » et de la « maladie de Lyme chronique », et par conséquent sur la plausibilité que les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* puissent être à l'origine de symptômes systémiques généraux et persistants. De la même façon, les cliniciens, les représentants des associations de patients et les patients ont des opinions divergentes. Selon l'information recueillie, les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* ne seraient pas les seuls agents étiologiques possibles dans la persistance de symptômes observée, et d'autres mécanismes de nature non infectieuse pourraient aussi être impliqués de même que d'autres conditions cliniques. La condition des personnes atteintes ne semble donc pas bien circonscrite.

4. HYPOTHÈSES RELATIVES À LA PLAUSIBILITÉ QUE LA MALADIE DE LYME SOIT À L'ORIGINE DE SYMPTÔMES SYSTÉMIQUES GÉNÉRAUX ET PERSISTANTS

Plusieurs hypothèses circulent dans la littérature, dans les sites Web des groupes d'intérêts et dans différents médias sociaux pour expliquer comment les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* pourraient être impliquées dans l'étiologie des symptômes qui perdurent chez les personnes qui ont un antécédent de maladie de Lyme avérée, ou pour expliquer un sous-diagnostic de la maladie de Lyme chez les personnes qui présentent des symptômes persistants sans antécédent de maladie de Lyme avérée. Cette section présente l'état actuel des connaissances scientifiques sur les hypothèses directement liées aux questions d'évaluation ainsi que la perspective des sociétés savantes et des agences d'évaluation des technologies sur ces hypothèses.

4.1. Étiologie des symptômes persistants chez les personnes qui ont un antécédent de maladie de Lyme avérée

Comme il est mentionné à la section précédente, en règle générale, les personnes atteintes de la maladie de Lyme qui reçoivent une antibiothérapie appropriée sont en mesure de récupérer complètement, surtout lorsque le traitement est amorcé précocement. Cependant, pour certaines personnes atteintes aux stades disséminés (p. ex. paralysie faciale et arthrite), des symptômes peuvent persister des semaines voire des mois suivant un traitement antibiotique approprié. Parmi les hypothèses évoquées pour expliquer la persistance de symptômes après une antibiothérapie contre la maladie de Lyme, les trois suivantes ont été documentées :

- la présence de dommages cellulaires et tissulaires causés par l'infection;
- la survie des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* à l'antibiothérapie;
- la présence d'infections concomitantes qui ne sont pas sensibles aux antibiotiques servant à traiter la maladie de Lyme et qui en changeraient le cours.

4.1.1. Dommages causés par l'infection

État des connaissances scientifiques

De façon générale, les bactéries causent des dommages à l'organisme de façon directe en perturbant la fonction des cellules de l'hôte et de façon indirecte via la réponse inflammatoire et immune. Dans le premier cas, les perturbations sont induites par des toxines qui peuvent affecter l'intégrité des cellules ou perturber la fonction de certaines protéines clés. Dans le deuxième cas, les dommages cellulaires sont causés par une réponse inflammatoire persistante dont les résultats peuvent affecter la fonction de certaines cellules de l'hôte ou même créer des lésions tissulaires. Les dommages peuvent aussi être causés par le détournement de la réponse immune, soit par la

création de complexes immuns qui causent une réaction inflammatoire aiguë ou par le fait que les anticorps produits contre les antigènes bactériens réagissent de façon croisée avec certains tissus de l'hôte et amorcent un processus auto-immun [Pottinger *et al.*, 2014; Casadevall et Pirofski, 2009].

Puisque les bactéries du complexe *B. burgdorferi* s.l. ne produisent pas de toxine et ne contiennent pas de lipopolysaccharide [Fraser *et al.*, 1997; Takayama *et al.*, 1987; Barbour et Hayes, 1986], il est généralement admis que les dommages cellulaires et tissulaires causés par ces bactéries sont induits par la réponse inflammatoire et le système immunitaire [Kerstholt *et al.*, 2020; Brodzinski et Nasierowski, 2019; Locke, 2019; Haake et Zuckert, 2018].

Plusieurs études portant sur les humains traitent de la différence des profils de protéines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires dans le contexte de la maladie de Lyme et de symptômes qui persistent après l'antibiothérapie [Lochhead *et al.*, 2019; Lochhead *et al.*, 2017; Aucott *et al.*, 2016; Uhde *et al.*, 2016; Strle *et al.*, 2014; Amedei *et al.*, 2013; Jacek *et al.*, 2013; Katchar *et al.*, 2013; Sjowall *et al.*, 2011; Kisand *et al.*, 2007; Shin *et al.*, 2007]. De plus, une étude portant sur des enfants atteints d'arthrite de Lyme a récemment démontré que l'injection intra-articulaire d'un glucocorticoïde comme traitement de deuxième intention était associée à une résolution rapide des symptômes et à une réduction du recours à un traitement additionnel comparativement aux enfants qui ont reçu une antibiothérapie de deuxième intention [Horton *et al.*, 2019].

Des études conduites *in vitro* et sur des souris suggèrent que la réponse inflammatoire observée chez les personnes atteintes d'arthrite de Lyme qui présentent des symptômes persistants après le traitement pourrait être stimulée par la présence de débris bactériens [Garcia-Monco et Benach, 2019; Wormser *et al.*, 2012]. D'ailleurs, la présence de tels débris a été mise en évidence dans le cartilage de l'oreille et les articulations chez des souris. La transplantation des tissus contenant ces débris bactériens dans des souris naïves n'a pas donné lieu à une infection active, mais elle a plutôt mené à la production d'IgG reconnaissant des antigènes de *B. burgdorferi*. De plus, un homogénat de ces tissus a stimulé la production de TNF- α dans des macrophages murins [Bockenstedt *et al.*, 2012]. Une expérience similaire portant sur des cellules neurales humaines a démontré que les débris bactériens du complexe *B. burgdorferi* s.l. produisaient une réponse inflammatoire plus importante que les bactéries vivantes [Greenmyer *et al.*, 2018]. La revue de la littérature n'a pas permis de repérer d'études portant sur l'humain qui auraient permis d'apprécier le lien de causalité entre la présence de tels débris, l'induction de la réponse inflammatoire et la persistance des symptômes. Toutefois, une étude portant sur des personnes qui présentaient des symptômes qui perduraient après une antibiothérapie pour traiter l'arthrite de Lyme suggère que la persistance du peptidoglycan bactérien (composant majeur de la paroi cellulaire) pourrait contribuer à la réponse inflammatoire observée durant l'infection et après le traitement de l'arthrite [Jutras *et al.*, 2019]. Les auteurs de cette étude ont démontré que le peptidoglycan des bactéries du complexe *B. burgdorferi* s.l. a une composition chimique atypique et qu'il est libéré au lieu d'être recyclé pendant la régénération de la paroi cellulaire. Sa présence a été détectée dans le liquide synovial des patients avant et après le traitement, et longtemps après l'éradication des bactéries. Le peptidoglycan bactérien a élicité une

réponse pro-inflammatoire dans des cellules mononuclées du sang périphérique humain et a déclenché une arthrite aigüe dans un modèle murin [Jutras *et al.*, 2019].

D'autres études portant sur des personnes atteintes d'arthrite de Lyme suggèrent qu'une réaction auto-immune pourrait être à l'origine de la persistance de symptômes après le traitement [Bamm *et al.*, 2019; Steere *et al.*, 2001]. Une étude a démontré qu'un épitope de la protéine bactérienne OspA (de l'anglais *outer surface protein A*) avait une séquence homologue à celle d'une région de la protéine hLFA-1 (de l'anglais *human leukocyte function-associated antigen-1*). Il a ensuite été démontré que cette région de l'hLFA-1 pouvait produire une réponse immunitaire similaire à celle produite par l'OspA, même après la fin du traitement antibiotique [Trollmo *et al.*, 2001; Gross *et al.*, 1998]. Une telle réaction croisée entre OspA et hLFA-1 n'a toutefois pas été observée dans un contexte de maladie de Lyme dite chronique [Kalish *et al.*, 2003]. Depuis ces travaux, d'autres études ont repéré des protéines de l'hôte possiblement impliquées dans des réactions auto-immunes dans le contexte de l'arthrite de Lyme (p. ex. [Crowley *et al.*, 2016; Pianta *et al.*, 2015; Londono *et al.*, 2014]). L'étude de Londono [2014] est particulière, puisqu'elle suggère une association entre un auto-anticorps anti-ECGF (de l'anglais *endothelial cell growth factor*) et des lésions microvasculaires oblitérantes chez certaines personnes atteintes d'arthrite de Lyme et qui présentaient des symptômes persistants après le traitement. Toutefois, cette étude a été menée sur un petit groupe de patients et sa validation n'a pas été trouvée par la recherche de la littérature. De plus, la nature auto-immune de ces anti-ECGF est remise en question, puisqu'il n'y a pas de protéine bactérienne connue qui aurait une séquence partageant une forte homologie avec une partie de la séquence d'ECGF et qu'une autre étude a constaté que la réactivité contre ECGF des personnes qui présentaient des symptômes persistants après le traitement était similaire à celle des personnes qui n'avaient plus de symptômes après le traitement [Tang *et al.*, 2015]. La présence d'auto-anticorps dirigés contre des protéines du système nerveux a aussi été mise en évidence dans le contexte de la persistance des symptômes après un traitement antibiotique [Brodzinski et Nasierowski, 2019; Chandra *et al.*, 2010; Fallon *et al.*, 2010]. Bien que diverses études appuient l'existence de réactions auto-immunes chez les personnes infectées par les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.*, aucune des études repérées ne permet d'associer directement ces réactions aux symptômes et à la gravité de la maladie.

Une étude récente portant sur douze personnes qui présentaient des symptômes persistants (fatigue et au moins un trouble cognitif) a démontré une plus forte expression d'un marqueur d'activation du système immunitaire dans différentes régions cérébrales comparativement à l'expression observée chez une cohorte historique de témoins. Bien que cette étude appuie l'hypothèse d'un dérèglement du système immunitaire au niveau du système nerveux central, elle comporte des limites méthodologiques qui empêchent l'établissement de la relation entre l'activation immune et les troubles cognitifs observés chez les personnes incluses [Coughlin *et al.*, 2018].

Étant donné les limites méthodologiques des études retenues et le fait qu'elles ne permettent pas d'apprécier convenablement le lien causal entre l'induction de la réponse inflammatoire ou d'une réaction auto-immune par les bactéries du complexe

B. burgdorferi s.l. et la persistance des symptômes après l'antibiothérapie, le niveau de preuve scientifique été jugé insuffisant.

Perspective et recommandations des sociétés savantes et des agences d'évaluation des technologies

Selon les sociétés suisses d'infectiologie et de neurologie, la Haute Autorité de Santé et l'International Lyme and Associated Diseases Society, le mécanisme pathogénique responsable de la persistance des symptômes après une antibiothérapie n'a pas encore été identifié, mais une réaction inflammatoire induite par des débris bactériens et un dérèglement du système immunitaire provoquant des réactions auto-immunes sont deux possibilités envisagées [HAS, 2018b; Nemeth *et al.*, 2016; Cameron *et al.*, 2014].

Pour sa part, l'Infectious Diseases Society of America reconnaît que des symptômes peuvent persister après un traitement chez certaines personnes atteintes de la maladie de Lyme, mais elle n'aborde pas leur étiologie autrement qu'en indiquant qu'ils seraient dus à une variété de facteurs [Lantos *et al.*, 2021].

En résumé, bien qu'il soit généralement admis que des dommages cellulaires et tissulaires causés par les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* sont induits par la réponse inflammatoire et le système immunitaire, leur association avec la persistance des symptômes après un traitement antibiotique a été très peu étudiée. Certaines études repérées suggèrent que la réponse inflammatoire pourrait être stimulée par des débris bactériens et la persistance du peptidoglycan bactérien chez les personnes présentant des symptômes qui perdurent après une antibiothérapie, mais très peu de preuves scientifiques chez l'humain sont disponibles à cet égard. D'autres études appuient l'existence de réactions auto-immunes chez les personnes infectées par les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.*, mais aucune des études repérées n'a permis d'associer directement ces réactions aux symptômes et à la gravité de la maladie. L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet donc pas de confirmer ou d'infirmer que les dommages cellulaires et tissulaires induits par les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* sont à l'origine des symptômes persistants chez les personnes qui ont un antécédent de maladie de Lyme avérée.

Certaines organisations qui publient des recommandations sont d'avis que les dommages cellulaires et tissulaires induits par les bactéries pourraient être la cause des symptômes observés chez cette clientèle, alors que d'autres ne se prononcent pas spécifiquement sur le sujet.

4.1.2. Survie des bactéries du complexe *B. burgdorferi* s.l. à l'antibiothérapie

État des connaissances scientifiques

Pour survivre, les bactéries doivent s'adapter à leur milieu. Lorsque les conditions environnementales sont hostiles, un changement de régulation de l'expression de certains gènes mène à la production de sous-populations de bactéries qui ont des caractéristiques particulières. Lorsque les changements sont relatifs aux conditions de croissance des bactéries (p. ex. pH et disponibilité de nutriments), une sous-population de bactéries dormantes émerge alors que, lorsque la pression provient d'un antibiotique, ce sont des bactéries tolérantes (*persisters*) qui apparaissent. Toutefois, des bactéries tolérantes aux antibiotiques peuvent aussi apparaître de façon stochastique. Tant les bactéries dormantes que les bactéries tolérantes aux antibiotiques ont une activité métabolique réduite, forment des populations hétérogènes avec des profils d'expression géniques variés et sont très différentes des bactéries qui se répliquent de façon active [Rudenko *et al.*, 2019].

La presque totalité des géoespèces de bactéries peuvent former des bactéries tolérantes aux antibiotiques. Elles sont généralement présentes en petit nombre et ont des morphologies hétérogènes. La tolérance acquise n'est pas le fruit d'une modification génétique et elle n'est donc pas transmissible. Une diminution de la pression antibiotique résulte en une population bactérienne qui a la même sensibilité aux antibiotiques que la population originale. Généralement, seule une petite portion des bactéries tolérantes aux antibiotiques retourne à un état répliatif et peut devenir la cause d'infections récidivantes ou chroniques. Contrairement à la tolérance aux antibiotiques, la résistance aux antibiotiques est due à des modifications génétiques qui sont transmises à la descendance. Il en résulte une population de bactéries plus homogène qui ont toutes la même résistance aux antibiotiques [Jung *et al.*, 2019; Harms *et al.*, 2016].

Bien que peu nombreuses, les bactéries tolérantes aux antibiotiques sont particulièrement enrichies dans les biofilms. Ces derniers sont composés d'une communauté de bactéries (une ou plusieurs géoespèces) qui sont attachées à un substrat, une interface ou entre elles, qui sont incrustées dans une substance polymérique extracellulaire qu'elles sécrètent et qui ont un phénotype de croissance et une expression génique altérés. Les biofilms sont extrêmement résistants aux pressions environnementales et thérapeutiques et ils représentent un mécanisme d'établissement d'une infection chronique bactérienne. D'ailleurs, il est connu que la substance polymérique extracellulaire empêche les antibiotiques d'accéder aux bactéries du biofilm par différents mécanismes [Jung *et al.*, 2019; Rudenko *et al.*, 2019; Harms *et al.*, 2016].

En phase exponentielle de croissance, les bactéries du genre *Borrelia* ont une forme spiralée allongée. Des études conduites *in vitro* ont démontré que différents stress peuvent induire la formation de sous-populations de bactéries à la morphologie différente. Particulièrement, l'ajout d'un antibiotique au milieu de culture favorise l'émergence de formes coccoïdes (souvent nommées *round bodies* en anglais) et de biofilms [Sapi *et al.*, 2012; Brorson *et al.*, 2009].

Plusieurs études qui ont porté tant sur des modèles animaux que sur des humains suggèrent que les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* peuvent adopter une forme tolérante aux antibiotiques [Rudenko *et al.*, 2019; Cabello *et al.*, 2017]. Toutefois, une grande proportion de ces études se servent de méthodes de détection des bactéries qui ne permettent pas de discriminer leur viabilité (p. ex. PCR sur l'ADN ou microscopie) et leurs conclusions peuvent donc être remises en question [Baker et Wormser, 2017]. Par ailleurs, certaines études portant sur la souris suggèrent que les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* qui persistent à la suite d'une antibiothérapie sont bel et bien viables malgré le fait qu'elles ne sont pas cultivables. C'est le cas, notamment, de l'étude de Barthold [2010] dans laquelle la persistance de bactéries *B. burgdorferi s.s.* après un traitement avec la tigécycline ou la ceftriaxone, amorcé quatre mois après l'infection, a été évaluée chez la souris. La viabilité des bactéries a été démontrée par transplantation d'une allogreffe provenant d'une souris traitée avec la tigécycline à une souris SCID (de l'anglais *severe combined immunodeficiency*) et par transmission de la bactérie à des souris SCID via une tique infestée sur les souris traitées (xénodiagnostic). Même si les bactéries étaient viables, aucune inflammation, donc aucune infection active, n'a été observée chez les souris SCID [Barthold *et al.*, 2010].

Dans une autre étude portant sur des souris, Hodzic et ses collaborateurs [2014] ont démontré la présence d'ADN de bactéries *B. burgdorferi s.s.* jusqu'à 12 mois après un traitement à base de ceftriaxone amorcé 30 jours après l'infection. Bien que la détection d'ADN par PCR (réaction en chaîne de la polymérase) ne donne pas d'information sur la viabilité des bactéries, les auteurs ont observé une diminution du nombre de souris dans lesquelles au moins un tissu était positif pour *B. burgdorferi s.s.* durant les huit premiers mois suivant l'infection (4/4 souris après 2 mois, 2/4 souris après 4 mois, 3/8 souris après 8 mois) et une augmentation du nombre de souris 12 mois après le traitement (8/8 souris). Une répétition de cette expérience avec un plus grand nombre de souris a donné sensiblement les mêmes résultats (6/10 souris après 2 mois, 7/10 souris après 4 mois, 1/10 souris après 8 mois et 8/10 souris après 12 mois). Des tiques étaient positives pour l'ADN de *B. burgdorferi s.s.* après avoir pris un repas sanguin sur les souris sujets de la recherche 12 mois après le traitement. Les auteurs ont remarqué des différences relatives à l'expression de certaines cytokines entre les tissus provenant des souris traitées aux antibiotiques de la première expérience et les mêmes tissus provenant de souris saines et il y avait quelques signes histologiques d'inflammation chez les souris de la deuxième expérience (12 mois après le traitement). De plus, quelques spirochètes intacts ont été observés dans le tissu cardiaque d'une des souris. Les auteurs ont conclu que leurs résultats combinés à ceux d'autres auteurs suggéraient que les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* pouvaient persister après l'antibiothérapie chez certains modèles animaux [Hodzic *et al.*, 2014].

Des études portant sur le macaque rhésus suggèrent aussi que les bactéries *B. burgdorferi s.s.* peuvent adopter une forme tolérante aux antibiotiques (doxycycline ou doxycycline combinée à la ceftriaxone) [Crossland *et al.*, 2018; Embers *et al.*, 2017; Embers *et al.*, 2012]. Selon les auteurs, les bactéries tolérantes aux antibiotiques étaient peu abondantes et dispersées dans certains tissus (aucun biofilm observé). Elles n'étaient pas cultivables, n'ont pas induit de symptômes chez les macaques et n'ont pas

induit d'infection à la suite de leur passage dans les souris SCID. Selon les auteurs, les bactéries étaient métaboliquement actives, puisqu'ils ont détecté des transcrits d'ARN par RT-PCR (*reverse transcriptase PCR*) dans des tiques qui avaient pris leur repas sanguin sur les macaques infectés [Embers *et al.*, 2017].

Certaines études portant sur des humains ont rapporté la présence de bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* après une antibiothérapie, mais une revue systématique couvrant la littérature jusqu'en mai 2013 a conclu qu'il était impossible d'attribuer un rôle pathogénique aux différentes morphologies des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* observées, tant en ce qui concerne des manifestations habituelles et reconnues de la maladie qu'en ce qui a trait à la maladie de Lyme dite chronique [Lantos *et al.*, 2014].

Récemment, une étude pilote portant sur douze patients qui présentaient des symptômes persistants compatibles avec la maladie de Lyme a démontré la présence de bactéries *B. burgdorferi s.s.* dans les fluides corporels (sang, sécrétions vaginales et sperme) malgré différents schémas thérapeutiques dont au moins un reconnu pour traiter la maladie de Lyme [Middelveen *et al.*, 2018]. Les patients avaient tous des symptômes systémiques généraux et persistants, et plus de la moitié d'entre eux avaient au moins une infection concomitante par d'autres agents pathogènes (*Babesia*, *Bartonella*, *Anaplasma* ou *Ehrlichia*). Les auteurs ont conclu que la persistance des symptômes pouvait être due à la présence des bactéries *B. burgdorferi s.s.*, mais ils n'ont pas démontré de relation de cause à effet [Middelveen *et al.*, 2018].

Des biofilms contenant des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* ont été observés dans quelques études portant sur l'humain. En effet, Sapi et ses collaborateurs [2019a; 2016] ont mis en évidence l'existence de biofilms dans des biopsies cutanées de six patients qui avaient développé un lymphocytome borrélien, une manifestation du stade disséminé tardif rare et davantage présente en Europe. De plus, des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* ont été observées avec d'autres agents pathogènes dans des biofilms dans le contexte de la maladie des morgellons [Middelveen *et al.*, 2019]. Finalement, la capacité des bactéries *B. burgdorferi s.s.* à former des biofilms est aussi suggérée dans une étude portant sur l'autopsie post-mortem d'un patient atteint de la maladie de Lyme (sérologie positive, PCR positive, culture positive) qui a reçu différents traitements antibiotiques durant une période de 16 ans [Sapi *et al.*, 2019b]. Selon les auteurs, la présence de lymphocytes T CD3+ observés près des biofilms suggère que les agents pathogènes agrégés pourraient avoir déclenché une inflammation chronique. Comme l'étude portait sur un seul cas, elle n'est toutefois pas généralisable [Sapi *et al.*, 2019b].

Ainsi, plusieurs études portant sur des modèles animaux [Rudenko *et al.*, 2019] et des humains [Middelveen *et al.*, 2019; Rudenko *et al.*, 2019; Sapi *et al.*, 2019a; Sapi *et al.*, 2019b; Sapi *et al.*, 2016; Lantos *et al.*, 2014] démontrent que des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* ou leurs composants sont encore détectables jusqu'à plusieurs mois après un traitement antibiotique. Les études ont rapporté la présence de différents variants morphologiques (forme spiralée, forme coccoïde ou biofilm). Toutefois, la relation de ces différentes formes avec la gravité des symptômes n'a été mise en évidence que tout récemment chez la souris. En effet, les résultats d'une étude portant

sur la souris suggèrent que les *B. burgdorferi* s.s. de forme coccoïde et celles qui sont agglomérées en biofilm induisent une arthrite plus sévère que la forme spiralée et qu'elles sont plus tolérantes aux traitements antibiotiques [Feng *et al.*, 2019]. Dans cette étude, l'infection murine causée par les bactéries de forme spiralée a pu être éradiquée par la ceftriaxone alors que l'infection causée par les bactéries agglomérées en biofilm a pu être éradiquée seulement avec la combinaison daptomycine, doxycycline et ceftriaxone (les autres traitements testés étaient : doxycycline seule, ceftriaxone seule, vancomycine seule, combinaison doxycycline avec ceftriaxone et combinaison vancomycine et ceftriaxone). Les auteurs ont conclu que l'hétérogénéité des variants morphologiques inoculés lors de la piqûre par la tique pourrait expliquer les différences observées concernant la présentation clinique et la réponse au traitement chez l'humain, mais que des études supplémentaires sont requises avant d'en généraliser les résultats [Feng *et al.*, 2019]. De plus, puisque les bactéries tolérantes aux antibiotiques sont très hétérogènes et qu'elles ont des signatures biochimiques différentes selon le stress qui les a induites [Feng *et al.*, 2015; Merilainen *et al.*, 2015], bien qu'importantes, la généralisabilité des découvertes sur les bactéries tolérantes aux antibiotiques induites *in vitro* demeure à déterminer chez l'humain [Rudenko *et al.*, 2019].

Il est connu que la substance polymérique extracellulaire des biofilms offre une barrière physique contre les antibiotiques [Jung *et al.*, 2019; Rudenko *et al.*, 2019; Harms *et al.*, 2016], mais cette propriété n'a pas été testée spécifiquement pour les bactéries du complexe *B. burgdorferi* s.l. Par ailleurs, certaines études suggèrent que ces bactéries pourraient se cacher dans des niches protectrices et ainsi être à l'abri des antibiotiques [Melenotte *et al.*, 2019; Hyde, 2017; Verhaegh *et al.*, 2017]. Des expériences portant sur la souris suggèrent que de telles niches protectrices pourraient se trouver dans la peau et les articulations, notamment dans les ligaments et les tendons [Hodzic *et al.*, 2008; Cabello *et al.*, 2007; Liang *et al.*, 2004], alors que des expériences portant sur le macaque rhésus ont démontré la présence des bactéries tolérantes à la doxycycline dans le système nerveux central, les articulations et la vessie [Crossland *et al.*, 2018]. Davantage de recherches sont nécessaires pour découvrir la niche protectrice privilégiée par les bactéries du complexe *B. burgdorferi* s.l. chez les humains [Melenotte *et al.*, 2019].

Selon une autre hypothèse, les bactéries du complexe *B. burgdorferi* s.l. pourraient survivre aux antibiotiques en se cachant à l'intérieur des cellules de l'hôte. Toutefois, cette hypothèse est basée sur des études conduites *in vitro* dans des cellules endothéliales ou des fibroblastes en présence de gentamycine [Wu *et al.*, 2011; Livengood et Gilmore, 2006; Girschick *et al.*, 1996; Ma *et al.*, 1991]. Comme l'internalisation des bactéries du complexe *B. burgdorferi* s.l. n'a jamais été démontrée au cours d'une infection naturelle, son importance sur le plan physiopathologique n'est donc pas établie [Hyde, 2017].

Plusieurs critiques sont formulées relativement aux études traitant de la persistance des bactéries du complexe *B. burgdorferi* s.l. après un traitement antibiotique, notamment que les doses d'antibiotiques administrées dans les modèles animaux sont différentes de celles utilisées chez les humains, que les quantités d'antibiotique dans le sang ne sont pas mesurées et qu'il y a des divergences entre ce qui se passe chez les animaux et

chez les humains. Les *designs* méthodologiques sont aussi remis en cause par certains, notamment le choix des méthodes de détection qui ne permet souvent pas de déterminer si les bactéries sont viables ou non de même que le petit nombre de cas [Wormser *et al.*, 2018; Baker et Wormser, 2017; Shapiro, 2015]. Finalement, plusieurs études ne démontrent pas de relation causale entre la présence des bactéries tolérantes aux antibiotiques et la gravité clinique de la maladie [Baker et Wormser, 2017; Lantos *et al.*, 2014]. Compte tenu de ces limites, le niveau de preuve scientifique relatif à la plausibilité que les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* puissent survivre à l'antibiothérapie et être à l'origine de symptômes persistants chez les personnes qui ont un antécédent de maladie de Lyme avérée a été jugé insuffisant.

Perspective et recommandations des sociétés savantes et des agences d'évaluation des technologies

Selon l'Infectious Diseases Society of America, les études portant sur les animaux qui sont à l'origine de l'hypothèse de la persistance microbiologique sont très hétérogènes et leur généralisabilité à l'infection naturelle chez l'humain est limitée [Lantos *et al.*, 2021]. De la même façon, l'Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada est d'avis qu'aucune étude menée jusqu'à présent sur des humains ne prouve que la bactérie responsable de la maladie de Lyme provoque une infection chronique malgré une antibiothérapie [AMMI Canada, 2019].

Bien qu'elle soit d'accord avec le fait que la généralisabilité à l'humain des études portant sur la persistance des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* est limitée, la Haute Autorité de Santé précise que les résultats provenant des études sur les macaques sont très encourageants quant à l'hypothèse d'une persistance des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* dans l'organisme après un traitement antibiotique [HAS, 2018b].

Selon l'International Lyme and Associated Diseases Society, la cause de la perpétuation des symptômes peut varier d'une personne à l'autre, et un des mécanismes possibles est la persistance de l'infection après le traitement antibiotique [Cameron *et al.*, 2014].

D'après le Tick-Borne Disease Working Group [TBDWG, 2020b], l'état actuel des connaissances provenant des études portant sur les modèles animaux et de quelques rapports sur des cas humains soutient l'hypothèse selon laquelle des bactéries persistantes seraient une des causes possibles de la perpétuation des symptômes observés chez certaines personnes atteintes de la maladie de Lyme et qui ont reçu une antibiothérapie. D'ailleurs, parmi les priorités de recherche de ce groupe, il y a la détermination des mécanismes responsables de la persistance des *B. burgdorferi s.l.* chez l'hôte et du rôle de ces formes de bactéries dans la pathogenèse de l'arthrite de Lyme et de la maladie de Lyme persistante.

En résumé, bien que la présence de bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* ait été observée après un traitement antibiotique, tant dans les modèles animaux que chez les humains, leur viabilité n'est pas toujours démontrée adéquatement et peu d'études ont associé leur présence à un processus inflammatoire ou à la gravité de la maladie. Par ailleurs, les études conduites *in vitro*, dans les modèles animaux et chez les humains, démontrent que les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* peuvent adopter différentes morphologies : spiralee, coccoïde ou biofilm. Récemment, une étude portant sur la souris a démontré que les variants morphologiques ont une pathogénicité et une tolérance aux antibiotiques différentes, mais l'applicabilité de ces résultats à l'humain demeure cependant encore à être démontrée. De plus, certaines études suggèrent que les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* pourraient se dissimuler dans des niches protectrices où elles seraient protégées des antibiotiques. Un plus grand nombre de recherches est cependant nécessaire pour repérer, le cas échéant, de telles niches de bactéries chez les humains. L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet donc pas de confirmer ou d'infirmer que des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* qui auraient survécu à l'antibiothérapie sont à l'origine des symptômes persistants chez les personnes qui ont un antécédent de maladie de Lyme avérée.

Les organisations qui publient des recommandations sont partagées quant à la possibilité que les symptômes persistants observés chez cette clientèle soient dus à une infection active. Certaines soulignent l'absence de preuves scientifiques chez l'humain, alors que d'autres reconnaissent que des bactéries peuvent survivre après l'antibiothérapie. Cependant, parmi ces dernières organisations, quelques-unes sont d'avis que les bactéries persistantes sont à l'origine des symptômes, alors que d'autres estiment que l'état des connaissances ne permet pas de l'affirmer.

4.1.3. Présence d'infections concomitantes

La maladie de Lyme est une infection dont l'agent étiologique est transmis par la tique à pattes noires. Or, il est connu que ces tiques transportent divers micro-organismes (bactéries, virus, parasites), dont certains sont pathogènes pour l'humain et peuvent causer des symptômes qui s'apparentent à ceux de la maladie de Lyme [Garcia-Monco et Benach, 2019; Stinco et Bergamo, 2016].

Dans cette section, le terme « infection concomitante » a été préféré au terme « co-infection », puisqu'il tient compte des infections opportunistes et du fait que plus d'une piqûre de tique peut être à l'origine de manifestations cliniques. Une infection opportuniste est due à un micro-organisme qui, habituellement, est peu susceptible d'entraîner une maladie chez une personne en bonne santé. Elle est généralement observée chez les personnes qui ont un déficit de l'immunité humorale, qui sont

immunodéprimées ou dont la flore bactérienne est affaiblie ou perturbée à cause de la prise d'antibiotiques. À titre d'exemple, le déficit immunitaire provoqué par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) augmente de manière importante les risques de sarcome de Kaposi chez les patients porteurs de l'herpèsvirus humain 8⁵. L'angiomatose bacillaire provoquée par *Bartonella quintana* et *B. henselae* est une autre infection opportuniste associée à un déficit immunitaire, dont celui induit par le VIH [Aubry, 2019]⁶.

État des connaissances scientifiques

Des cas d'infection concomitante par les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* et d'autres agents pathogènes sont décrits dans la littérature, notamment des infections par des micro-organismes du genre *Babesia*, *Anaplasma* et *Bartonella* [Garcia-Monco et Benach, 2019; Di Domenico *et al.*, 2018; Stinco et Bergamo, 2016]. Des infections par plus de deux agents pathogènes sont rarement rapportées [Stinco et Bergamo, 2016]. Les connaissances sur l'impact clinique de la présence des autres agents pathogènes sur le cours de la maladie de Lyme sont toutefois limitées. Il a été suggéré que certaines infections concomitantes pourraient exacerber les symptômes, brouiller le tableau clinique et même changer le cours de la maladie [Garcia-Monco et Benach, 2019; Locke, 2019; Di Domenico *et al.*, 2018; Stinco et Bergamo, 2016].

Une revue systématique de la littérature publiée en 2014 et qui avait comme objectif d'évaluer différents aspects de la pratique relativement aux infections concomitantes est arrivée aux conclusions suivantes :

- il n'existe pas de preuve que l'anaplasmose peut devenir une infection chronique;
- la babésiose persistante ou récidivante est accompagnée de fièvre et d'une parasitémie;
- il y a peu de preuves qui appuient la théorie de la transmission des bactéries du genre *Bartonella* par les tiques ou une infection concomitante avec les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* [Lantos et Wormser, 2014].

Les auteurs ont cependant souligné que les infections concomitantes par des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* et les agents pathogènes du genre *Babesia* ou *Anaplasma* sont habituellement accompagnées de signes objectifs d'une infection active. À la lumière de leurs résultats, les auteurs ont conclu que la littérature ne soutenait pas le diagnostic d'infection chronique ou d'infection concomitante chez les patients présentant un tableau clinique atypique de la maladie de Lyme et des symptômes persistants [Lantos et Wormser, 2014]. Toutefois, les résultats de cette revue systématique sont remis en question en raison de la publication ultérieure de plusieurs

⁵ Société canadienne du cancer. Sarcome de Kaposi [site Web], disponible à : <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/soft-tissue-sarcoma/soft-tissue-sarcoma/types-of-soft-tissue-sarcoma/kaposi-sarcoma/?region=qc> ; Manuel Merck. Sarcome de Kaposi [site Web], disponible à : <https://www.merckmanuals.com/fr-ca/professional/troubles-dermatologiques/cancers-cutanés/sarcome-de-kaposi>.

⁶ Manuel Merck. Angiomatose bacillaire [site Web], disponible à : <https://www.merckmanuals.com/fr-ca/professional/maladies-infectieuses/bacilles-gram-négatifs/angiomatose-bacillaire>.

rapports de cas et séries de cas qui ont rapporté des infections concomitantes à celle associée à des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* Selon Stinco et Bergamo [2016], ces études suggèrent que les infections concomitantes pourraient engendrer une maladie plus sévère ou servir de déclencheur dans le tableau clinique.

Une étude récente a évalué l'implication des infections concomitantes chez des patients atteints de maladies transmises par les tiques à différents stades [Garg *et al.*, 2018].

La réponse immunitaire contre 20 agents pathogènes⁷ transmis par les tiques ou opportunistes a donc été évaluée sur 432 sérums qui ont été subdivisés en 7 catégories selon les résultats de la sérologie à deux volets pour la maladie de Lyme, les définitions nosologiques de la maladie de Lyme des Centers for Disease Control and Prevention et la définition du syndrome post-traitement de la maladie de Lyme donnée en 2006 par l'Infectious Diseases Society of America. Au total, 65 % des sérums provenant de patients atteints d'une maladie transmise par les tiques avaient des IgG positifs contre au moins deux agents pathogènes. Parmi les sérums IgG positifs pour une des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* testée, 12 % avaient des anticorps seulement contre cet agent pathogène alors que 61 % avaient des anticorps contre d'autres agents pathogènes testés. Les auteurs ont mentionné que leur méthodologie leur permettait de discriminer des formes spiralée et persistante de bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* et ils ont constaté que les sérums qui étaient IgG positifs pour des formes persistantes étaient aussi positifs pour un plus grand nombre d'agents pathogènes transmis par les tiques ou opportunistes. Ils ont calculé qu'il y avait 85 % de risque qu'un patient sélectionné au hasard et atteint d'une maladie transmise par les tiques ait des anticorps pour une bactérie du complexe *B. burgdorferi s.l.* en plus d'anticorps contre d'autres agents pathogènes transmis par les tiques ou opportunistes. Les auteurs ont précisé que ce pourcentage de risque d'infections concomitantes était plus élevé que celui indiqué dans plusieurs études épidémiologiques (de 4 % à 60 % selon les études) parce qu'ils avaient basé la recherche sur des sérums correspondant à différents stades de la maladie de Lyme et pas seulement à un stade précis, par exemple le stade localisé. Ces auteurs ont conclu que les infections chez les personnes atteintes de maladies transmises par les tiques ne suivent pas la théorie microbienne « un microbe une maladie ». Cette étude a toutefois une limite importante. En effet, comme l'histoire clinique des patients n'est pas connue, la présence des anticorps contre les agents pathogènes témoigne seulement de l'exposition à ceux-ci et non d'infections qui auraient induit des symptômes [Garg *et al.*, 2018].

La possibilité que des infections concomitantes soient à l'origine de la persistance des symptômes chez certaines personnes a aussi été démontrée par une étude qui avait comme objectif d'évaluer la fréquence des infections concomitantes par des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* avec *A. phagocytophilum* et *B. henselae* chez 161 personnes atteintes de la maladie de Lyme et pour qui l'antibiothérapie n'avait été que partiellement

⁷ *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *Borrelia afzelii*, *Borrelia garinii*, *Borrelia burgdorferi sensu stricto* persistent form, *Borrelia afzelii* persistent form, *Borrelia garinii* persistent form, *Babesia microti*, *Bartonella henselae*, *Brucella abortus*, *Ehrlichia chaffeensis*, *Rickettsia akari*, Tick-borne encephalitis virus (TBEV), *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, Coxsackievirus A16 (CVA16), Cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma fermentans*, and Human parvovirus B19 (HB19V).

efficace (traitement par une bêta-lactamine) [Christmann, 2015]. Les patients avaient une persistance de manifestations cliniques articulaires, neurologiques, musculaires ou oculaires qui peuvent être observées à l'occasion de l'infection par l'un ou l'autre des trois agents pathogènes étudiés. Parmi les 161 patients, 129 (80 %) avaient seulement une infection par les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* et 32 (20 %) avaient des infections concomitantes. Parmi ces derniers, 13 (8 %) patients avaient un test positif pour *B. henselae*, 11 (7 %) pour *A. phagocytophilum* et 8 (5 %) pour les trois agents pathogènes. Les auteurs ont conclu que, même si la maladie de Lyme reste prépondérante chez les personnes qui présentent des symptômes persistants, *A. phagocytophilum* et *B. henselae* peuvent être à l'origine d'une infection concomitante qui entraîne une symptomatologie voisine. Ainsi, selon eux, la présence d'un tableau clinique atypique de la maladie de Lyme avec, notamment, l'inefficacité d'un traitement par une bêta-lactamine, nécessite l'évaluation de la présence d'autres infections au moyen d'analyses complémentaires [Christmann, 2015].

Étant donné les limites méthodologiques des études et le fait qu'elles ne permettent pas d'apprécier convenablement l'effet que pourrait avoir la présence d'infections concomitantes sur le cours de la maladie de Lyme ainsi que leur rôle dans la symptomatologie, le niveau de preuve scientifique a été jugé insuffisant.

Perspective et recommandations des sociétés savantes et des agences d'évaluation des technologies

L'Infectious Diseases Society of America (IDSA) reconnaît que les tiques à pattes noires peuvent transmettre six autres organismes infectieux capables de provoquer simultanément une infection chez l'humain : *A. phagocytophilum* et *B. microti*, *B. miyamotoi*, *B. mayonii*⁸, *Ehrlichia muris euclairensis* et le virus de Powassan. Selon la société savante, les deux co-infections les plus fréquentes seraient celles par *A. phagocytophilum* et *B. microti*. Alors qu'une infection concomitante par *Babesia* pourrait exacerber les symptômes et les faire durer plus longtemps, l'impact de l'infection concomitante par *Anaplasma* serait incertain. L'IDSA précise qu'il n'y a pas de preuve de la transmission de *Bartonella* des tiques à l'humain [Lantos *et al.*, 2021].

Comme l'IDSA, les sociétés suisses d'infectiologie et de neurologie reconnaissent que des infections concomitantes peuvent survenir après une piqûre de tique (p. ex. virus de l'encéphalite à tiques [TBE de l'anglais tick-borne encephalitis], *A. phagocytophilum*, *B. microti*) et nécessitent, le cas échéant, un traitement antimicrobien spécifique. De plus, elles précisent qu'aucune relation causale entre les infections concomitantes et le syndrome post-traitement de la maladie de Lyme n'a été établie [Nemeth *et al.*, 2016].

Selon le groupe de travail de la Haute Autorité de Santé, la présence de fièvre et d'un syndrome inflammatoire est peu évocatrice de l'entité clinique qu'elle nomme symptomatologie/syndrome persistant(e) polymorphe après une possible piqûre de tique et elle doit faire penser à rechercher d'autres maladies infectieuses, dont les autres maladies à transmission vectorielle. Les tiques sont, selon les régions/pays, porteuses

⁸ Cet agent pathogène fait partie du complexe *B. burgdorferi s.l.*

de plusieurs agents pathogènes potentiels : *Babesia*, *Anaplasma*, virus TBE, *B. miyamotoi* et autres *Borrelia* causant la fièvre récurrente ainsi que *Bartonella*. Il est précisé que la transmission des *Bartonella* par les tiques à l'humain n'est pas démontrée et que ce genre de bactéries peuvent être à l'origine de complications chroniques. Bien que la responsabilité de ces agents pathogènes en termes d'infection chez l'humain soit encore mal connue, la HAS décrit, pour plusieurs d'entre eux, leur éventuelle implication comme diagnostic différentiel de la maladie de Lyme ou comme diagnostic associé à une aggravation des symptômes ou à leur durée [HAS, 2018b].

Selon l'International Lyme and Associated Diseases Society, les infections concomitantes et plusieurs autres conditions peuvent avoir des manifestations cliniques semblables à celles de la maladie de Lyme et expliquer la récurrence ou la progression des symptômes chez certaines personnes. Selon cette organisation, la présence d'infections concomitantes transmises par les tiques peut complexifier le diagnostic, les analyses sérologiques ainsi que le traitement. De plus, elles seraient des facteurs aggravants de la maladie de Lyme, qui pourraient augmenter la morbidité et retarder le rétablissement des personnes atteintes [Cameron *et al.*, 2014].

En résumé, certaines études portant sur l'humain tendent à démontrer que les infections concomitantes à celle par les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* pourraient avoir un rôle à jouer dans l'étiologie des symptômes persistants chez certaines personnes, mais un plus grand nombre d'études seraient nécessaires pour comprendre l'implication clinique de ces infections concomitantes dans la symptomatologie.

De façon générale, les organisations qui publient des recommandations reconnaissent que des infections concomitantes peuvent survenir. Cependant, alors que plusieurs associent ces infections à une présentation aiguë, d'autres sont d'avis qu'elles peuvent être à l'origine de la persistance des symptômes chez certaines personnes qui ont un antécédent de maladie de Lyme avérée.

Étiologie des symptômes persistants chez les personnes qui ont un antécédent de maladie de Lyme avérée : que retenir?

Les données scientifiques disponibles sont insuffisantes pour confirmer ou infirmer un rôle direct ou indirect des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* dans l'étiologie des symptômes persistants chez les personnes qui ont un antécédent de maladie de Lyme avérée. L'incertitude scientifique au regard de l'état de santé des personnes se reflète dans les prises de position divergentes des organisations qui publient des recommandations. Outre le besoin de poursuivre les efforts de recherche sur l'étiologie des symptômes, aucune conclusion n'a pu être tirée.

4.2. Étiologie des symptômes persistants chez les personnes sans antécédent de maladie de Lyme avérée

Parmi les hypothèses évoquées pour expliquer un sous-diagnostic de la maladie de Lyme chez les personnes qui présentent des symptômes persistants et n'ont pas d'antécédent de maladie de Lyme avérée, cinq ont été documentées dans le cadre des présents travaux. De celles-ci, trois sont en lien avec un résultat négatif de la sérologie, une avec un risque faible ou absent d'exposition aux tiques et la dernière avec une présentation clinique atypique. Plus précisément, les hypothèses documentées sont les suivantes :

- l'interférence des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* avec la production d'anticorps;
- l'évasion des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* du système immunitaire;
- l'infection par des bactéries du genre *Borrelia*, qui suscite une réponse d'anticorps non détectable avec les tests actuels;
- la transmission des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* autrement que par une piqure de tique;
- la présence d'infections concomitantes qui contribueraient à la symptomatologie et affecteraient le cours de la maladie.

4.2.1. Interférence avec la réponse immunitaire humorale

État des connaissances scientifiques

Les anticorps, par le biais de l'activation de la réponse immunitaire humorale où les lymphocytes B sont des acteurs clés, jouent un rôle important dans la défense antibactérienne. La prolifération des lymphocytes B de même que la production et la maturation des anticorps se passent majoritairement dans les centres germinatifs au sein des régions extrafolliculaires dépendantes des lymphocytes T dans les organes lymphoïdes secondaires (ganglions lymphatiques et rate). La différenciation des lymphocytes B en plasmocytes, les cellules qui produisent les anticorps, dépend notamment des interactions avec les lymphocytes T et des cytokines présentes dans le micro-environnement, lesquels régulent aussi la commutation isotypique des immunoglobulines. Selon leur structure, il est possible de subdiviser les anticorps en cinq isotypes, les IgM, les IgD, les IgG, les IgA et les IgE. Il a été démontré que certains antigènes bactériens, généralement des polysaccharides à motifs répétés présents au sein de la paroi bactérienne, seraient en mesure d'activer des lymphocytes B matures de façon indépendante des lymphocytes T. Cette activation n'entraînerait pas de commutation isotypique, et seules des IgM seraient produites.

Lors d'une primo-infection, des IgM sont d'abord générées et sécrétées sous la forme de pentamères à la suite de l'activation et de la différenciation des lymphocytes B. Elles sont rapidement remplacées par les autres isotypes, lesquels sont soit exprimés à la surface des plasmocytes, soit sécrétés sous la forme de monomères (ou dimères pour les IgA)

en fonction des signaux dans l'environnement. En se fixant sur les antigènes à la surface des bactéries, les anticorps permettent aux phagocytes de capturer et de détruire celles-ci, ou encore ils entraînent la lyse bactérienne en activant le complément. Ces deux phénomènes contraignent l'infection ou préviennent sa dissémination.

Selon les études portant sur la souris, les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* envahiraient les ganglions lymphatiques et nuiraient au bon fonctionnement des centres germinaux, ce qui, en plus de favoriser la production d'anticorps à l'extérieur des foyers extrafolliculaires, limiterait le développement des plasmocytes et des lymphocytes B mémoires [Elsner *et al.*, 2015; Tunev *et al.*, 2011]. L'impact de l'infection par *B. burgdorferi s.l.* sur la production d'anticorps a notamment été démontré par l'incapacité des souris infectées à produire une réponse immunitaire humorale contre des antigènes viraux à la suite de l'administration d'un vaccin contre le virus de l'influenza [Elsner *et al.*, 2015]. D'autres études portant sur la souris ont démontré que ces altérations ont pour effet de produire une réponse humorale médiée par les lymphocytes B, qui est dominée par la sécrétion d'IgM à la fois dans les ganglions et dans la moelle osseuse. La cinétique d'accumulation dans la moelle osseuse des plasmocytes sécrétant des IgG serait aussi ralentie. Puisque la grosseur des IgM limite leur passage du sang vers les tissus, les auteurs ont émis l'hypothèse que la prédominance de cet isotype faciliterait la persistance des bactéries dans la peau et les tissus [Hastey *et al.*, 2012]. Ces résultats issus d'études portant sur les rongeurs sont toutefois remis en question par plusieurs experts étant donné que la réponse immunitaire chez la souris, notamment les signaux régulant la commutation isotypique, est différente de celle observée chez l'humain [Shapiro, 2015].

À l'heure actuelle, les études portant sur des macaques rhésus adultes ne permettent pas de statuer sur la façon dont les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* peuvent interférer avec la production d'anticorps chez les primates. Une lymphadénopathie de légère à modérée a été observée chez quelques singes infectés, mais pas chez l'ensemble des spécimens étudiés [Embers *et al.*, 2017; Philipp *et al.*, 1993]. Bien que deux études aient démontré une variation attendue des niveaux sécrétés d'IgM et d'IgG [Pachner *et al.*, 2001; Philipp *et al.*, 1993], une autre suggère que l'activation des lymphocytes B est indépendante des lymphocytes T [Roberts *et al.*, 1998]. Dans l'étude d'Embers [2017], le seul macaque qui a développé un érythème migrant n'a pas développé d'anticorps contre les bactéries *B. burgdorferi s.s.* Finalement, les résultats obtenus chez deux macaques rhésus adultes immunosupprimés ont démontré que la seule réponse IgM n'est pas suffisante pour éliminer les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* [Pachner *et al.*, 2001]. Bien que les macaques rhésus soient des primates au même titre que les humains, les résultats de ces études sont parfois remis en question compte tenu de leur méthodologie et des divergences possibles avec ce qui se passe chez l'humain [Wormser *et al.*, 2018; Shapiro, 2015].

Comme chez le macaque rhésus, les études disponibles portant sur l'humain ne permettent pas de statuer clairement sur la façon dont les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* peuvent interférer avec la production d'anticorps. Toutefois, une étude a démontré que l'augmentation et l'expansion clonale des plasmocytes corrélaient avec un retour rapide à la santé après une antibiothérapie à la doxycycline dans le cas d'une

maladie de Lyme au stade localisé, alors qu'une faible réponse des plasmocytes est associée à une durée plus longue des symptômes à la suite du traitement [Blum *et al.*, 2018]. Une autre étude a démontré que la réponse des lymphocytes B induite par la présence des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* n'est pas toujours détectable chez les personnes qui ont un érythème migrant. Lorsqu'elle l'est, elle est hétérogène d'un individu à l'autre, mais la commutation isotypique des immunoglobulines est observable [Kirpach *et al.*, 2019]. Ces deux études ont toutefois porté sur un nombre limité de patients et à un stade de la maladie qui est différent de celui de la population visée par les travaux.

Comme il a été mentionné précédemment, l'applicabilité des études portant sur les modèles animaux est contestée par certains étant donné, notamment, des différences sur le plan de la mise en place de la réponse immunitaire. Par ailleurs, les données scientifiques disponibles ne permettent pas d'évaluer la proportion de personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants sans antécédent de maladie de Lyme avérée, qui seraient infectées par les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.*, mais seraient séronégatives. Compte tenu de ces éléments ainsi que du peu d'études portant sur les humains et de leurs limites méthodologiques, le niveau de preuve scientifique a été jugé insuffisant.

Perspective et recommandations des sociétés savantes et des agences d'évaluation des technologies

Aucun des documents retenus n'a abordé spécifiquement la capacité des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* d'interférer avec la réponse immunitaire humorale. Toutefois, le Tick-Borne Disease Working Group [TBDWG, 2020a], constate que les tests sérologiques sont souvent insensibles et fréquemment négatifs chez les personnes atteintes de ce qu'ils nomment la maladie de Lyme persistante. De plus, l'International Lyme and Associated Diseases Society, la Haute Autorité de Santé et les sociétés suisses d'inféctiologie et de neurologie ont mentionné que des troubles du système immunitaire peuvent être à l'origine de la persistance des symptômes observée chez certaines personnes [HAS, 2018b; Nemeth *et al.*, 2016; Cameron *et al.*, 2014].

En résumé, malgré une plausibilité biologique et la disponibilité de données dans les modèles animaux suggérant que les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* peuvent avoir un effet sur la production d'anticorps, les preuves scientifiques concernant les humains sont limitées. Les données scientifiques disponibles ne permettent pas d'évaluer la proportion de personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants sans antécédent de maladie de Lyme avérée, qui seraient infectées par les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.*, mais seraient séronégatives.

Les organisations qui publient des recommandations n'abordent pas spécifiquement la capacité des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* d'interférer avec la production d'anticorps, mais plusieurs mentionnent que des troubles du système immunitaire

peuvent être observés chez les personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants.

4.2.2. Évasion du système immunitaire

État des connaissances scientifiques

Pour survivre à l'intérieur de l'hôte, les bactéries doivent employer différentes stratégies pour s'évader du système immunitaire. Une de ces stratégies consiste en leur agglomération en biofilm qui constitue une barrière physique de par la substance polymérique extracellulaire qu'il contient [Rudenko *et al.*, 2019]. Bien que des biofilms contenant des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* aient été observés dans quelques études portant sur l'humain, comme il est décrit précédemment, aucune n'a mis en relation ces biofilms avec les résultats de sérologie ou la persistance de symptômes chez des personnes sans antécédent de maladie de Lyme avérée [Jung *et al.*, 2019; Harms *et al.*, 2016]. L'évasion dans des niches protectrices serait une autre stratégie qui pourrait permettre aux bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* de s'évader du système immunitaire [Jung *et al.*, 2019; Rudenko *et al.*, 2019; Harms *et al.*, 2016]. Comme il a été mentionné à la sous-section précédente, des études portant sur les souris et le macaque rhésus suggèrent l'existence de telles niches protectrices, mais davantage de recherches sont requises pour ce qui est de l'humain [Sapi *et al.*, 2012; Brorson *et al.*, 2009]. Aucune de ces études n'a toutefois mis en relation la présence de bactéries dans ces niches protectrices avec les résultats de sérologie ou la persistance de symptômes chez des personnes qui n'ont pas d'antécédent de maladie de Lyme avérée. La dernière stratégie documentée qui pourrait permettre aux bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* de se protéger du système immunitaire est leur internalisation dans les cellules de l'hôte. Toutefois, comme il est décrit à la sous-section précédente, ce mécanisme a été démontré seulement *in vitro* et son importance sur le plan physiopathologique n'est donc pas établie [Rudenko *et al.*, 2019; Cabello *et al.*, 2017].

Différentes critiques sont formulées relativement aux études citées ci-dessus, dont le petit nombre de participants inclus dans les études portant sur les humains et les différences de fonctionnement du système immunitaire de ces derniers comparativement à celui des modèles animaux [Wormser *et al.*, 2018; Baker et Wormser, 2017; Shapiro, 2015]. Étant donné qu'aucune des études ne permet d'apprécier la relation entre la présence des bactéries à un endroit donné (p. ex. biofilm) et le résultat de la sérologie ou la présence des symptômes persistants chez les personnes sans antécédent de maladie de Lyme avérée, le niveau de preuve scientifique a été jugé insuffisant.

Perspective et recommandations des sociétés savantes et des agences d'évaluation des technologies

Les organisations qui publient des recommandations abordent généralement la persistance des bactéries dans le contexte d'un antécédent de maladie de Lyme avérée, et leur position est donc décrite à la section précédente. Seul le Tick-Borne Disease Working Group se prononce plus précisément sur le contexte des personnes sans

antécédent de maladie de Lyme avérée. Ce groupe reconnaît que des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* peuvent se nicher dans le corps humain et il constate que les tests sérologiques pour la maladie de Lyme sont souvent insensibles et fréquemment négatifs chez les personnes atteintes de ce qu'il nomme la « maladie de Lyme persistante ». Il est toutefois souligné que l'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'associer la présence de ces bactéries aux symptômes persistants éprouvés et que des études additionnelles sont requises [TBDWG, 2020a].

En résumé, les études conduites *in vitro* et celles portant sur les modèles animaux et sur les humains, démontrent que les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* peuvent s'agglomérer en biofilm ou se dissimuler dans des niches protectrices où elles pourraient être protégées du système immunitaire. Cependant, aucune étude repérée ne permet d'apprécier la relation entre la présence des bactéries à ces endroits et les résultats de sérologie ou la persistance des symptômes chez les personnes qui n'ont pas d'antécédent de maladie de Lyme avérée.

Une seule organisation a pris position à propos de la persistance des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* dans le contexte des personnes sans antécédent de maladie de Lyme avérée, et elle constate que les tests sérologiques sont souvent négatifs.

4.2.3. Infection par les bactéries du genre *Borrelia*, qui n'est pas détectable avec les tests sérologiques actuels

4.2.3.1. État des connaissances scientifiques

Les bactéries du genre *Borrelia* sont des bactéries spiralées motiles de la classe *Spirochaetae*. Les différentes génoespèces sont généralement subdivisées en trois regroupements : le complexe *B. burgdorferi s.l.* dont certaines génoespèces causent la maladie de Lyme (22 génoespèces), le complexe des bactéries causant la fièvre récurrente (29 génoespèces) et un complexe qui renferme quelques autres génoespèces récemment découvertes et encore peu connues. Ces dernières n'ont pas été rapportées dans des cas d'infection humaine jusqu'à présent [Cutler *et al.*, 2017]. Avec l'avancement des technologies de séquençage, de nouvelles génoespèces du genre *Borrelia* sont identifiées, par exemple *B. maritima* qui serait un nouveau membre du complexe des *B. burgdorferi s.l.* [Margos *et al.*, 2020].

Il est véhiculé au sein des sites Web des groupes d'intérêts et dans différents médias sociaux qu'il existerait plus de 100 souches de *Borrelia* en Amérique du Nord et plus de 300 souches dans le monde. Toutefois, la revue de la littérature réalisée par l'INESSS n'a pas permis de confirmer cette information. Il est cependant admis qu'il existe différentes souches de bactéries d'une même génoespèce.

Bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.*

Parmi les génoespèces de bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.*, au moins dix ont été observées en Amérique du Nord, soit *Borrelia burgdorferi s.s.*, *B. americana*, *B. andersoni*, *B. bissetti*, *B. californiensis*, *B. carolinensis*, *B. garinii*, *B. kurtenbachii*, *B. lanei* et *B. mayonii* [Rose *et al.*, 2019; Stone *et al.*, 2017]. Il est reconnu que l'agent étiologique principal de la maladie de Lyme en Amérique du Nord est la génoespèce *B. burgdorferi s.s.*, mais la pathogénicité de *B. bissetti* et de *B. mayonii* est aussi reconnue [Rose *et al.*, 2019; Stone *et al.*, 2017] (tableau 4). Bien que la pathogénicité de *B. garinii* soit reconnue en Europe, le fait qu'elle ait été repérée dans une espèce de tique qui ne pique pas l'humain en Amérique du Nord fait en sorte que des études additionnelles sont requises pour connaître son impact sur la maladie de Lyme contractée sur le continent américain [Smith *et al.*, 2006]. Des études additionnelles sont aussi nécessaires pour statuer à propos de la pathogénicité de la majorité des autres bactéries du complexe observées en Amérique du Nord.

Tableau 4 Génoespèces du complexe *Borrelia burgdorferi s.l.* présentes en Amérique du Nord

ESPÈCE	VECTEUR (TIQUES NON ASSOCIÉES À LA MALADIE DE LYME)	PATHOGÉNICITÉ CHEZ L'HUMAIN
<i>B. burgdorferi s.s.</i>	<i>I. scapularis</i> , <i>I. pacificus</i> , <i>I. ricinus</i>	Oui
<i>B. bissetti</i>	<i>I. scapularis</i> , <i>I. pacificus</i> , <i>I. ricinus</i> , (<i>I. minor</i>)	Oui
<i>B. mayonii</i>	<i>I. scapularis</i>	Oui
<i>B. garinii</i>	(<i>I. uriae</i>)	Incertain ¹
<i>B. andersonii</i>	<i>I. scapularis</i> , (<i>I. dentatus</i>)	Possible ²
<i>B. americana</i>	<i>I. pacificus</i> , (<i>I. minor</i>)	Possible ²
<i>B. kurtenbachii</i>	<i>I. scapularis</i>	Possible ²
<i>B. californiensis</i>	<i>I. pacificus</i> , (<i>I. jellisonii</i>), (<i>I. spinipalpis</i>)	Non
<i>B. carolinensis</i>	(<i>I. minor</i>)	Non
<i>B. lanei</i>	<i>I. pacificus</i>	Incertain

Sources : Margos *et al.*, 2017; Stone *et al.*, 2017; Nelder *et al.*, 2016; Smith *et al.*, 2006.

¹ La pathogénicité de *B. garinii* est reconnue en Europe, mais des études additionnelles sont requises en Amérique du Nord étant donné que la tique impliquée dans son cycle enzootique n'est pas reconnue pour piquer les humains [Smith *et al.*, 2006]. La pathogénicité de ces génoespèces n'est pas encore reconnue; toutefois, elles ont été trouvées dans des échantillons humains [Clark *et al.*, 2014; Clark *et al.*, 2013].

Les génoespèces du complexe *B. burgdorferi s.l.* partagent un chromosome linéaire hautement conservé, mais elles possèdent aussi plusieurs plasmides linéaires et circulaires qui varient en séquences et en nombre d'une espèce à l'autre [Steere *et al.*, 2016; Petzke et Schwartz, 2015]. Ces différences plasmidiques sont entre autres à l'origine de différences sur le plan de la séquence des protéines de la membrane externe des bactéries. Ces dernières ont différents rôles à jouer lors de l'infection et elles sont des cibles pour les anticorps développés par le système immunitaire de l'hôte [Hyde, 2017; Kraiczy, 2016; Oosting *et al.*, 2016]. D'ailleurs, les tests sérologiques utilisés dans le processus diagnostique de la maladie de Lyme évaluent la présence d'anticorps contre ce type de protéines.

Dans le cas des trois génoespèces de bactéries du complexe les plus étudiées (*B. burgdorferi s.s.*, *B. afzelli* et *B. garinii*), la différence de séquence des protéines bactériennes est assez grande pour que des tests sérologiques différents soient utilisés

[INESSS, 2021a; INESSS, 2019d]. Il existe très peu de renseignements relativement à la réponse anticorps produite à la suite d'une infection par les autres génoespèces de bactéries du complexe. L'histoire d'un cas inclus dans une étude repérée suggère que les tests sérologiques utilisés pour détecter la présence d'anticorps dirigés contre *B. burgdorferi* s.s. seraient inadéquats pour détecter la présence d'anticorps dirigés contre *B. bissetti* [Rudenko *et al.*, 2016] alors que, selon les Centers for Disease Control and Prevention, il semble que ces tests soient adéquats pour détecter la présence d'anticorps dirigés contre *B. mayonii*⁹.

Complexe des bactéries causant la fièvre récurrente

Globalement, les génoespèces du complexe des bactéries causant la fièvre récurrente ont des différences notables au point de vue de leur ADN, et donc de leurs protéines, comparativement aux bactéries du complexe *B. burgdorferi* s.l. Toutefois, deux génoespèces partagent de plus grandes similitudes avec les bactéries de ce dernier complexe, soit *B. lonestari* et *B. miyamotoi*. Elles se distinguent des autres génoespèces de leur complexe par le fait qu'elles sont transportées par des tiques à carapace dure comme les bactéries qui causent la maladie de Lyme. Alors que la pathogénicité de *B. lonestari* est controversée, les caractéristiques de l'infection par *B. miyamotoi* sont reconnues pour chevaucher celles de la maladie de Lyme [Cutler *et al.*, 2017; Stone *et al.*, 2017].

Selon les données disponibles dans la littérature, les tests sérologiques utilisés pour détecter la présence d'anticorps dirigés contre les protéines de *B. burgdorferi* s.s. ne peuvent pas déceler la présence d'anticorps dirigés contre les protéines de *B. lonestari* [James *et al.*, 2001; Masters *et al.*, 1998]. Cependant, dans le contexte d'une infection par *B. miyamotoi*, il semble que l'ELISA dont l'antigène est un peptide synthétique de la protéine VlsE (ELISA C6) peut détecter la présence d'anticorps, mais pas le test d'immunobuvardage (résultat négatif pour la sérologie à deux volets) [Koetsveld *et al.*, 2020; Molloy *et al.*, 2018].

Une étude récente a démontré que, parmi 824 patients qui présentaient des symptômes systémiques persistants compatibles avec l'entité clinique que la Haute Autorité de Santé nomme symptomatologie/syndrome persistant(e) polymorphe après une possible piqûre de tique [HAS, 2018b], 43 (5,2 %) patients avaient un résultat de PCR positif pour *B. miyamotoi* alors que 6 (0,7 %) patients avaient un résultat de PCR positif pour les bactéries du complexe *B. burgdorferi* s.l. et 3 (0,4 %) avaient un résultat de PCR positif pour *B. hermsii*, une autre génoespèce du complexe des bactéries qui causent la fièvre récurrente [Franck *et al.*, 2020].

Très peu d'études ont abordé la valeur diagnostique de tests sérologiques nord-américains pour confirmer une infection causée par les génoespèces de bactéries du complexe *B. burgdorferi* s.l. autres que les trois principales, et encore moins pour les autres bactéries du genre *Borrelia*. À l'exception d'une seule, les études ont porté sur un

⁹ Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Lyme Disease – What you need to know about *Borrelia mayonii* [site Web]. Disponible à : <https://www.cdc.gov/lyme/mayonii/index.html>.

petit nombre de participants. Les données disponibles ne permettent pas d'évaluer la proportion de personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants sans antécédent de maladie de Lyme avérée et qui seraient infectées par les bactéries du complexe *B burgdorferi s.l.*, mais seraient séronégatives. Une seule étude a permis d'apprécier la relation entre des génoespèces de bactéries du complexe de la fièvre récurrente et la persistance de symptômes chez des personnes sans antécédent de maladie de Lyme avérée, mais ces bactéries sont considérées comme des infections distinctes de la maladie de Lyme par plusieurs organisations qui publient des recommandations. Pour l'ensemble de ces raisons, le niveau de preuve scientifique a été jugé insuffisant.

4.2.3.2. Perspective et recommandations des sociétés savantes et des agences d'évaluation des technologies

Aucun des documents retenus n'a abordé la diversité des génoespèces de bactéries du genre *Borrelia*, leur distribution ou leur impact sur les tests sérologiques actuellement disponibles.

En résumé, au moins dix génoespèces de bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* ont été observées en Amérique du Nord. Elles sont toutefois distribuées inégalement sur le territoire et ne sont pas toutes pathogènes pour l'humain selon l'état actuel des connaissances. Les tests sérologiques nord-américains détectent le principal agent étiologique de la maladie de Lyme au Québec. Peu d'études concernant la valeur diagnostique des tests sérologiques pour détecter l'infection par les autres génoespèces du complexe ont été repérées, et celles disponibles suggèrent une sensibilité des tests plus faible pour ces génoespèces. Par ailleurs, d'autres bactéries du genre *Borrelia* sont présentes en Amérique du Nord, dont *B. miyamotoi* et *B. lonestari*. Les tests sérologiques actuels utilisés dans le contexte de la maladie de Lyme ne détectent pas l'infection par *B. lonestari*, et seul l'ELISA semble pouvoir détecter l'infection par *B. miyamotoi* (résultat négatif pour la sérologie à deux volets). Les données disponibles ne permettent pas d'évaluer la proportion de personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants sans antécédent de maladie de Lyme avérée qui seraient infectées par les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.*, mais seraient séronégatives. Une étude suggère qu'une petite proportion des personnes qui ont de tels symptômes pourraient être infectées par d'autres bactéries du genre *Borrelia*.

Les organisations qui publient des recommandations n'abordent pas la diversité des génoespèces de bactéries du genre *Borrelia* et leur impact sur les tests sérologiques.

4.2.4. Transmission des bactéries du complexe *B. burgdorferi* s.l. autrement que par les tiques

L'établissement du diagnostic de la maladie de Lyme nécessite une évaluation de la possibilité que la personne ait été exposée aux tiques. Cette évaluation tient généralement compte des habitudes de vie, des secteurs géographiques visités et de la proximité d'animaux de compagnie en contact avec l'extérieur. Un risque faible d'exposition aux tiques est peu compatible avec un diagnostic de maladie de Lyme [INESSS, 2019d].

4.2.4.1. État des connaissances scientifiques

Il est généralement bien reconnu en microbiologie qu'une relation hôte-agent pathogène s'établit à la suite de la transmission microbienne, laquelle peut ultimement mener à une infection symptomatique chez l'hôte selon la virulence de l'agent infectieux, la porte d'entrée, la réceptivité de l'hôte et la réponse immunitaire qui s'orchestre face à cette invasion. Le passage au sein de l'hôte peut être éphémère ou une colonisation à long terme peut s'installer. Si le système immunitaire inné n'est pas en mesure de circonscrire la multiplication microbienne, une infection symptomatique peut se développer jusqu'à ce que le système immunitaire adaptatif, s'il est mature et en bon état, puisse l'évincer.

Transmission sexuelle

La revue systématique publiée par le National Institute for Health and Care Excellence en 2018 est la seule à avoir abordé la question de la transmission de la maladie de Lyme par suite d'une relation sexuelle [NICE, 2018c]. Aucune étude observationnelle à ce sujet n'a pu être répertoriée dans les années incluses dans la recherche bibliographique de cette revue systématique (1946 à 2017). Une recherche supplémentaire effectuée par l'INESSS n'a pas permis de repérer d'études parues entre 2017 et 2019 à ce sujet. Une revue narrative portant sur la transmission sexuelle de la maladie de Lyme a été publiée en 2015. Cependant, bien que certaines des études citées évoquent la présence de bactéries du complexe *B. burgdorferi* s.l. dans le sperme et les sécrétions vaginales, les articles inclus n'ont pas permis d'évaluer la possibilité de transmission de l'agent pathogène [Stricker et Middelveen, 2015].

Dans l'état actuel des connaissances scientifiques, la possibilité d'une transmission sexuelle de la maladie de Lyme n'a donc pas été démontrée chez l'humain. Le niveau de preuve, par conséquent, a été jugé insuffisant.

Transmission par les produits sanguins

La revue systématique publiée par le National Institute for Health and Care Excellence en 2018 est la seule à avoir abordé la question de la transmission de la maladie de Lyme par des produits sanguins [NICE, 2018c]. Aucune étude observationnelle à ce sujet n'a pu être répertoriée dans les années incluses dans la recherche bibliographique de cette revue systématique (1946 à 2017). Une recherche supplémentaire effectuée par l'INESSS n'a pas permis de repérer d'études parues entre 2017 et 2019 à ce sujet.

Ainsi, dans l'état actuel des connaissances scientifiques, la possibilité de la transmission de la maladie de Lyme par les produits sanguins n'a pas été démontrée chez l'humain. Par conséquent, le niveau de preuve scientifique a été jugé insuffisant.

Transmission verticale de la mère à l'enfant

La recherche systématique de la littérature scientifique a permis de retenir deux revues systématiques [NICE, 2018c; Waddell *et al.*, 2018] et une étude primaire [Saetre *et al.*, 2018] parue après leur publication.

Les résultats présentés dans cette sous-section sont ceux basés sur des études comprises dans les revues systématiques qui démontraient la présence de bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.*, d'anticorps spécifiques contre ces bactéries ou de manifestations cliniques typiques de la maladie de Lyme chez un enfant né d'une mère qui avait des manifestations évocatrices de la maladie de Lyme ou un résultat positif aux tests sérologiques. Rappelons qu'il y a de multiples mécanismes de protection pour empêcher l'exposition du fœtus aux agents infectieux et pallier l'immaturité de son système immunitaire adaptatif, y compris la barrière naturelle de la cavité intra-utérine formée par le placenta, le système immunitaire inné fœtal et le transfert passif d'immunoglobulines (Ig) maternelles, principalement les isotypes G (IgG) et A (IgA) [Palmeira *et al.*, 2012; Durandy, 2001]. Les virus passent plus facilement à travers la barrière placentaire que les bactéries ou les parasites. L'exposition du fœtus à ces micro-organismes survient généralement à la suite d'une septicémie chez la mère, en fin de grossesse lorsque le bouchon cervical est perméable ou lors de l'accouchement. C'est notamment le cas pour l'agent infectieux de la syphilis, celui de la toxoplasmose et du streptocoque.

Dans la revue systématique du National Institute for Health and Care Excellence (NICE), aucune donnée sur l'incidence ou la prévalence de la transmission verticale de la maladie de Lyme n'a été répertoriée dans les études observationnelles retenues [NICE, 2018c]. Cette revue systématique rapporte des résultats de transmission de bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* de la mère à l'enfant venant d'une série de 14 cas¹⁰ [MacDonald, 1989; MacDonald, 1986] et d'une étude de cohortes rétrospective [MacDonald, 1989] (annexe I du document d'annexes complémentaires). Très peu d'information sur la méthodologie employée par les auteurs n'est disponible dans l'étude de cohortes, et aucune mention de la maladie de Lyme gestationnelle n'est indiquée chez les 24 mères. Les auteurs ont mentionné que, dans 4 des 24 autopsies périnatales (17 %), la présence de bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* a été détectée dans les tissus examinés, sans toutefois préciser les méthodes employées pour arriver à cette conclusion. Alors que les auteurs rapportent que des bactéries ou des anticorps ont été trouvés dans 93 % des autopsies périnatales de la série de cas, la maladie de Lyme maternelle était documentée chez seulement quatre de ces cas ([tableau 5](#)) [MacDonald, 1989; MacDonald, 1986]. Pour une des mères traitées (1^{er} cas), des spirochètes ressemblant à des bactéries du genre *Borrelia* ont été observés dans le placenta alors

¹⁰ Les quatre cas décrits et publiés par MacDonald en 1986 sont repris et inclus dans la série de 14 cas énumérés par le même auteur dans sa revue publiée en 1989.

que, pour l'autre mère traitée (2^e cas), les tests ont révélé l'absence de spirochètes dans le placenta. Le troisième cas, une mère non traitée qui a rapporté de façon rétrospective des manifestations cliniques telles que myalgies, arthralgies et maux de tête (sérologie maternelle postpartum négative), la présence de bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* a été observée sur du tissu fœtal (tissu non spécifié). Le quatrième cas, une mère non traitée (aucune infection diagnostiquée durant la période prénatale) avec des résultats sérologiques postpartum conflictuels, a rapporté de façon rétrospective avoir contracté la maladie de Lyme durant la grossesse; la présence de bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* a été détectée dans différents tissus fœtaux (foie, cerveau, cœur, surrénales, placenta) malgré une absence d'inflammation visible au microscope. Le NICE a souligné des limites techniques importantes concernant ces études, telles que la réactivité croisée de l'anticorps utilisé pour les tests d'immunofluorescence avec les membranes basales de tissus normaux (non spécifique), le manque de spécificité du marquage Warthin-Starry (WS) pour repérer les bactéries (les spirochètes identifiés pourraient être des saprophytes) et la possibilité de contamination des tests de culture. Considérant les limites de l'état actuel des connaissances scientifiques, le NICE estime que les données disponibles ne permettent pas de conclure sur le risque de transmission verticale de la maladie de Lyme et qu'il n'y a donc pas de preuve qu'une infection maternelle puisse résulter en la transmission de bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* à l'enfant [NICE, 2018c].

Tableau 5 Autopsies périnatales pour lesquelles la maladie de Lyme est documentée chez la mère

Cas	Documentation de la maladie de Lyme chez la mère	Résultat des tests faits sur le fœtus, le cordon ombilical ou le placenta
1	• Manifestations cliniques (érythème migrant au 2^e trimestre) • Sérologie négative • Traitement antibiotique	• Sérologie négative du sang de cordon par IFA et ELISA • Présence de spirochètes ressemblant à des bactéries du genre <i>Borrelia</i> dans le placenta par culture et marquage WS
2	• Manifestations cliniques (érythème migrant au 2^e trimestre) • Sérologie négative • Traitement antibiotique	• Absence de spirochètes dans le placenta par culture et histopathologie (test non spécifié)
3	• Manifestations cliniques compatibles rapportées rétrospectivement (myalgies, arthralgies et maux de tête) • Sérologie postpartum négative • Aucun traitement reçu	• Présence de bactéries du complexe <i>B. burgdorferi s.l.</i> détectées par IFA sur du tissu fœtal.
4	• A rapporté rétrospectivement avoir contracté la maladie de Lyme durant la grossesse • Résultats sérologiques postpartum conflictuels • Aucun traitement reçu (aucune infection diagnostiquée durant la période prénatale)	• Présence de bactéries du complexe <i>B. burgdorferi s.l.</i> dans différents tissus fœtaux (foie, cerveau, cœur, surrénales, placenta), mais absence d'inflammation microscopique

Sources : MacDonald, 1989; MacDonald, 1986.

Sigles : ELISA : dosage immuno-enzymatique de l'anglais *enzyme-linked immunosorbent assay*; IFA : *immunofluorescence assay*; WS : coloration de Warthin-Starry.

Dans la revue systématique de Waddell et ses collaborateurs [2018], les auteurs ont individualisé certains cas provenant d'études observationnelles [Maraspin *et al.*, 1999; MacDonald, 1989; Markowitz *et al.*, 1986] et les ont combinés à des données extraites de plusieurs rapports de cas. De cette façon, 59 cas potentiels de maladie de Lyme gestationnelle ont été répertoriés. Brièvement, parmi ces 59 cas, 33 femmes (56 %) ont subi un test de laboratoire pour détecter la présence d'anticorps ou la présence de bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* Pour seulement 4 (12 %) femmes, les tests effectués étaient considérés comme fiables par les auteurs (PCR avec des amorces spécifiques, immunofluorescence avec des anticorps spécifiques, sérologie à deux volets, culture confirmée par immunofluorescence ou par PCR). Des tests ont été effectués chez le nouveau-né ou le fœtus pour 31 (53 %) des 59 cas, dont 18 sur du tissu fœtal, 10 par sérologie chez le nouveau-né, 1 sur un échantillon tissulaire prélevé chez le nouveau-né et 2 par sérologie chez l'enfant. De ces 31 cas, 18 ont montré des résultats positifs et, parmi ceux-ci, 15 ont rapporté des spirochètes dans le tissu lors de l'autopsie périnatale, dont 5 cas chez des fœtus pour lesquels aucun signe de maladie de Lyme n'était documenté chez la mère. Selon les auteurs de la revue systématique, les autopsies n'expliquent pas le lien entre la présence de bactéries et la ou les pathologies observées chez le fœtus. En effet, dans plusieurs des cas pour lesquels des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* ont été observées dans différents tissus fœtaux, il n'y avait pas de preuve d'un lien entre l'infection chez la mère et la ou les physiopathologies

observées chez le fœtus, le nouveau-né ou l'enfant. De plus, l'absence d'inflammation a été notée pour plusieurs cas d'autopsie. Pour ces raisons, Waddell et ses collaborateurs [2018] estiment que le lien entre la maladie de Lyme gestationnelle et la mort fœtale n'est pas clairement démontré dans les cas d'autopsies périnatales. Des tests ont aussi été effectués sur le placenta ou à partir du sang du cordon ombilical, dont certains étaient positifs pour la présence de spirochètes. La qualité de la preuve scientifique de ces 59 cas a été jugée comme faible par les auteurs de la revue systématique, ce qui signifie, selon le système de classification utilisé (GRADE, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), que des preuves futures pourraient être inconsistantes par rapport aux conclusions de ces études. Waddell et ses collaborateurs [2018] ont conclu que, même s'il est biologiquement possible que la transmission verticale existe, les connaissances actuelles sont insuffisantes pour en déterminer la fréquence ou les conséquences.

L'INESSS a fait une analyse complémentaire à ces deux revues systématiques afin d'évaluer les données supplémentaires disponibles quant à la transmission des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* de la mère à l'enfant ainsi que la preuve d'infection chez l'enfant né d'une mère atteinte de la maladie de Lyme gestationnelle (manifestations cliniques ou résultat positif aux tests sérologiques). Pour ce faire, l'INESSS a extrait l'information de certaines études épidémiologiques primaires écrites en anglais incluses dans les revues systématiques du NICE [2018c] et de Waddell [2018] dans lesquelles la maladie de Lyme chez la mère était documentée (manifestations cliniques ou résultat positif aux tests sérologiques) ou des tests en laboratoire étaient effectués par analyse d'échantillons placentaire, sanguin ou tissulaire chez le nouveau-né, le fœtus ou l'enfant¹¹ ainsi que d'une étude primaire repérée lors de la mise à jour des revues systématiques [Saetre *et al.*, 2018].

En plus des 59 cas répertoriés par Waddell [2018], l'analyse de la littérature conduite par l'INESSS a permis de repérer 156 cas supplémentaires provenant de 9 études [Saetre *et al.*, 2018; Maraspin *et al.*, 2011; Hulinska *et al.*, 2009; Maraspin *et al.*, 1999; Dlesk *et al.*, 1989; MacDonald, 1989; Nadal *et al.*, 1989; Williams *et al.*, 1988; Markowitz *et al.*, 1986] pour un total de 215 cas ([tableau 6](#), [annexe B](#) de ce document pour une brève description de la provenance de chacun des 156 cas supplémentaires). Parmi ces 215 cas répertoriés, la maladie de Lyme était documentée chez la mère (manifestations cliniques, test sérologique, combinaison de manifestations cliniques et de résultat positif aux tests sérologiques ou à d'autres tests documentés, mais non spécifiée) dans 201 cas contre 14 cas qui ne comportaient aucune preuve d'infection chez la mère (cinq sérologies négatives sans manifestations cliniques et neuf avec une absence de documentation des signes de maladie de Lyme). Parmi les 201 cas de maladie de Lyme gestationnelle répertoriés, aucun résultat relatif à l'enfant, au cordon ombilical ou au placenta n'était présenté pour 151 (75 %) cas, 18 (9 %) cas avaient au moins un résultat positif ou équivoque et 32 (16 %) cas n'avaient que des résultats négatifs ([annexe C](#) de ce document). Parmi les 50 cas qui ont rapporté un résultat d'analyse, 26 ont été

¹¹ Certaines études primaires [Londero *et al.*, 1998; Figueroa *et al.*, 1996; Hercogova *et al.*, 1993; Bracero *et al.*, 1992] ainsi qu'un résumé de conférence n'ont pas été consultés pour des raisons de langue ou d'accessibilité.

observés sur du tissu placentaire ou par sérologie de sang de cordon alors que 24 ont été effectués à partir d'échantillons tissulaires ou par sérologie chez le nouveau-né, le fœtus ou l'enfant. L'apparition de manifestations cliniques de la maladie de Lyme chez les enfants dont les résultats des tests se sont révélés positifs ne semble pas avoir fait l'objet d'un suivi par la majorité des auteurs des articles originaux que l'INESSS a été en mesure de consulter. Selon la littérature actuelle, un seul cas suggestif de transmission verticale décrit les manifestations cliniques chez la mère ainsi que des manifestations cliniques chez l'enfant qui seraient similaires à celles trouvées dans les cas de maladie de Lyme (apparition d'érythèmes annulaires multiples et fièvre à 3 semaines, puis récidives à 9, 12, 24 et 36 mois) ainsi que la détection de bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* chez l'enfant (à partir de biopsies de peau, spirochètes identifiés par marquage WS et PCR positif pour la flagelline de *B. burgdorferi*, sérum positif par immunobuvardage pour *B. garinii*, *B. burgdorferi sensu stricto (s.s.)* et *B. afzelii*) [Trevisan *et al.*, 1997].

Tableau 6 Sommaire des 215 cas répertoriés par l'INESSS pour évaluer la possibilité de transmission verticale de la maladie de Lyme

Type de preuve d'infection maternelle (description)	Diagnostic/Résultat maternel	Résultat relatif au bébé/tissus*	N	Proportion par rapport aux 215 cas (%)
Manifestations cliniques	ML	Positif	3	1,4
	ML	Négatif	10	4,7
	ML	Absent	13	6,0
	Somme des cas		26	12,1
Test sérologique	Positif (ML)	Positif	5	2,3
	Positif (ML)	Négatif	11	5,1
	Positif (ML)	Absent	15	7,0
	Négatif	Positif	5	2,3
	Négatif	Négatif	0	0,0
	Négatif	Absent	0	0,0
	Somme des cas		36	16,7
Manifestations cliniques ou résultat positif aux tests sérologiques	ML	Positif	8	3,7
	ML	Négatif	11	5,1
	ML	Absent	123	57,2
	Somme des cas		142	66,0
Test en laboratoire documenté chez la mère, mais non spécifié	ML	Positif	2	0,9
	ML	Négatif	0	0,0
	ML	Absent	0	0,0
	Somme des cas		2	0,9
Absence de manifestations cliniques ou de test sérologique	Inconnu	Positif	9	4,2
	Inconnu	Négatif	0	0,0
	Inconnu	Absent	0	0,0
	Somme des cas		9	4,2

Sources : Saetre *et al.*, 2018; Waddell *et al.*, 2018; Maraspin *et al.*, 2011; Hulinska *et al.*, 2009; Maraspin *et al.*, 1999; Dlesk *et al.*, 1989; MacDonald, 1989; Nadal *et al.*, 1989; Williams *et al.*, 1988; Markowitz *et al.*, 1986.

Sigle : ML : maladie de Lyme

* placenta, sang de cordon, tissu fœtal, sérologie, etc.

Il existe une grande hétérogénéité dans le type des échantillons utilisés pour la détection d'anticorps ou de bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* chez l'enfant : sang de cordon ombilical, placenta, tissu fœtal, échantillon sanguin chez le nouveau-né ou l'enfant, échantillon tissulaire chez le nouveau-né. Les méthodes de détection documentées sont aussi très hétérogènes. Cinq méthodes ont été rapportées pour la détection d'anticorps

sur les échantillons sanguins, de sérum ou sur le sang de cordon, y compris la sérologie à deux volets (résultat positif ou équivoque par ELISA ou immunofluorescence, suivi par une confirmation par immunobuvardage), ou la sérologie à un volet (ELISA seul, immunofluorescence seule ou l'immunobuvardage seul). Le marquage par WS, la méthode de marquage Dieterle, le marquage Gomori's Methenamine, la microscopie en champ sombre (*dark field*), la détection par anticorps monoclonal H5332, l'amplification d'ADN par PCR, la culture, la culture en milieu Barbour Stoenner Kelly II ou la culture en milieu Kelly sont les autres méthodes qui ont été employées sur les échantillons tissulaires (placenta, autopsies) pour détecter la présence de bactéries du complexe *B. burgdorferi* s.l. (ou ses composantes) dans les études répertoriées. Dans plusieurs cas, la méthode employée n'est pas spécifiée ou rapportée. Compte tenu de cette hétérogénéité dans les techniques employées, la possibilité de biais de classement dus à des résultats faux positifs ou faux négatifs ne peut être exclue, ce qui limite la confiance scientifique à l'égard des résultats.

Pour certains articles, notamment celui de Lakos et Solymosi [2010] et celui de Markowitz [1986], des cas de maladie de Lyme gestationnelle ont été documentés pour lesquels des tests de détection ont été effectués chez l'enfant. En revanche, les cas n'ont pas tous pu être isolés par manque d'information disponible dans les articles originaux. Dans une étude de cohortes [Lakos et Solymosi, 2010], les auteurs rapportent que pour 74 cas de maladie de Lyme gestationnelle repérés par la documentation de manifestations évocatrices de la maladie dans les dossiers médicaux, l'immunobuvardage a été effectué à partir de sang de cordon. Tous étaient négatifs pour la détection d'IgM. Par ailleurs, les auteurs mentionnent qu'aucune réaction d'IgM n'a pu être détectée chez six enfants avec des anomalies congénitales ni chez 17 enfants nés en santé et qui avaient été testés des semaines ou des mois après leur naissance. Tous les enfants nés d'une mère ayant une sérologie IgG positive avaient eux aussi une réaction sérologique d'IgG positive. Les réactions d'IgG des nouveau-nés reflétaient les mêmes patrons d'immunobuvardage que les réactions maternelles, ce qui suggère que les anticorps trouvés dans le sang de cordon étaient d'origine maternelle [Lakos et Solymosi, 2010]. De façon similaire, un autre article suggère que les IgG trouvées dans le sang de cordon d'un enfant en santé pourraient être d'origine maternelle, puisque la sérologie effectuée chez l'enfant quelques mois plus tard était négative [Markowitz *et al.*, 1986]. L'origine des IgG détectées dans le sang de cordon n'est donc pas clairement définie.

Étant donné la faible qualité méthodologique des études actuellement disponibles sur le sujet, la présence de nombreuses données contradictoires, l'hétérogénéité des populations, l'hétérogénéité des échantillons utilisés pour mesurer l'infection chez l'enfant, l'hétérogénéité et la faible spécificité des outils de mesure utilisés entraînant un risque élevé de biais de classement (faux positif, faux négatif) et le caractère indirect de la mesure de certaines analyses, le niveau de confiance quant à la transmission verticale de la maladie de Lyme est insuffisant. Il est fort probable que les résultats d'études futures puissent affecter les données actuellement disponibles. La forte proportion d'absence de test de détection chez l'enfant puis de suivi longitudinal pour apprécier l'apparition de manifestations cliniques, le manque de définition des cas maternels et l'hétérogénéité des méthodes de détection démontrent la nécessité de recherches

supplémentaires. En effet, d'autres études exemptes de biais sont requises pour évaluer la possibilité de la transmission verticale des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* menant à des manifestations cliniques de la maladie de Lyme chez l'enfant. Ainsi, bien qu'il soit biologiquement possible que la transmission des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* de la mère à l'enfant existe, les connaissances actuelles sont insuffisantes pour en déterminer la fréquence ou les conséquences, y compris les manifestations cliniques compatibles avec la maladie de Lyme chez l'enfant. Pour l'ensemble de ces raisons, le niveau de preuve scientifique a été jugé insuffisant.

Maladie de Lyme gestationnelle et issues défavorables de la grossesse

Dans la revue systématique produite par le National Institute for Health and Care Excellence (NICE), les issues défavorables de la grossesse associées à la maladie de Lyme gestationnelle sont considérées comme des preuves indirectes de la possibilité de transmission verticale, bien que le lien de causalité entre les issues défavorables de la grossesse et la maladie de Lyme chez la mère ne soit pas démontré [NICE, 2018c]. Le NICE a répertorié neuf études qui ont rapporté des issues défavorables de la grossesse associées à la maladie de Lyme gestationnelle [Maraspin *et al.*, 2011; Lakos et Solymosi, 2010; Maraspin *et al.*, 1999; Strobino *et al.*, 1999; Maraspin *et al.*, 1996; Williams *et al.*, 1995; Strobino *et al.*, 1993; Nadal *et al.*, 1989; Carlomagno *et al.*, 1988; Markowitz *et al.*, 1986] (annexe I du document d'annexes complémentaires). Selon les auteurs de cette revue systématique, les études de cohortes rapportent des proportions d'issues défavorables de la grossesse variant de 11,4 % à 35,7 %. Toutefois, aucun lien fort de cause à effet entre la maladie de Lyme chez la mère et des issues défavorables de la grossesse n'a pu être observé. De plus, aucune constance dans le type d'issue défavorable de la grossesse lié à la maladie de Lyme n'a pu être détectée par les auteurs.

Dans la revue systématique avec méta-analyses de Waddell [2018], un total de 17 études épidémiologiques ont été retenues pour évaluer l'association entre la maladie de Lyme gestationnelle et les issues défavorables de la grossesse. Les résultats ont été regroupés selon le type des données rapportées et des proportions et mesures d'association (rapport de cotes [RC] avec intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %]) ont été calculées lorsque possible.

Parmi six études qui ont rapporté des différences quant à la prévalence d'issue défavorable de la grossesse chez des femmes enceintes qui avaient des manifestations évocatrices de la maladie de Lyme ou un résultat positif aux tests sérologiques [Strobino *et al.*, 1999; Williams *et al.*, 1995; Strobino *et al.*, 1993; Bracero *et al.*, 1992; Dlesk *et al.*, 1989; Carlomagno *et al.*, 1988], les auteurs ne rapportent aucune association entre la maladie de Lyme gestationnelle et des issues défavorables de la grossesse comme les avortements spontanés, les anomalies cardiaques ou autres anomalies congénitales. De plus, aucune association entre la maladie de Lyme gestationnelle et des issues défavorables de la grossesse n'a été rapportée dans deux études pour lesquelles des anticorps contre l'agent étiologique de la maladie de Lyme ont été détectés dans du sang de cordon [Waddell *et al.*, 2018; Williams *et al.*, 1995; Williams *et al.*, 1988].

À partir de neuf études portant sur des femmes enceintes qui avaient reçu un diagnostic de maladie de Lyme (déterminé par un examen rétrospectif des dossiers médicaux, par un diagnostic clinique, avec ou sans sérologie ou culture, ou par une sérologie positive), Waddell et ses collaborateurs [2018] ont effectué une méta-analyse de la proportion d'issues défavorables de la grossesse répertoriées ([tableau 7](#)). Les résultats ont été stratifiés en trois sous-groupes, soit : (1) des femmes qui avaient reçu un traitement par antibiotique; (2) des femmes qui n'avaient reçu aucun traitement malgré la présence de symptômes de la maladie de Lyme; et (3) des femmes asymptomatiques et non traitées, mais avec une sérologie positive contre les bactéries du complexe *B burgdorferi s.l.* Les auteurs ont rapporté une proportion significativement plus élevée d'issues défavorables de la grossesse dans la population non traitée par antibiotique (50 %, IC95 % : 30 à 70, $I^2 = 0$ %) par rapport au groupe de femmes qui avaient reçu un traitement (11 %, IC95 % : 7 à 16, $I^2 = 0$ %). Pour le sous-groupe avec une sérologie positive, mais asymptomatique et non traité, les résultats des deux études du groupe différaient grandement : 75 % [IC95 % : 30 à 95] d'issues défavorables dans une étude et 16 % [IC95 % : 7 à 32] dans l'autre. Dans la méta-analyse, ce sous-groupe n'est pas significativement différent quant à la fréquence d'issues défavorables de la grossesse par rapport aux groupes traité et non traité (19 %, IC95 % : 6 à 35, $I^2 = 0$ %) ([tableau 7](#)).

Tableau 7 Proportion d'issues défavorables de la grossesse chez des femmes atteintes d'une maladie de Lyme gestationnelle diagnostiquée

Sous-groupe et groupe entier	Études incluses (n)	Participants (n)	Issues défavorables (n)	Résultats de la méta-analyse			
				Proportion d'issues défavorables de la grossesse en % (IC95 %)	Poids par rapport au groupe entier (%)	I ² en % (p)	Direction de l'effet ou interprétation
Sous-groupe 1 (ML traitée)	8*	246	34	11 (7 à 16)	66	0,00 (0,68)	Proportion significativement plus faible d'issues défavorables dans le groupe traité par antibiotiques par rapport au groupe symptomatique non traité.
Sous-groupe 2 (ML symptomatique et non traitée)	3 [†]	28	14	50 (30 à 70)	19	0,00 (0,63)	Proportion significativement plus élevée d'issues défavorables dans le groupe symptomatique non traité par rapport au groupe traité.
Sous-groupe 3 (ML non symptomatique et non traitée)	2 [§]	36	8	19 (6 à 35)	15	0,00 (0,34)	Proportion non significativement différente dans ce groupe par rapport au groupe traité ou au groupe symptomatique non traité.
Groupe entier (ML traitée et non traitée)	9* ^{†§}	310	56	20 (11 à 30)	100	57,30 (0,01)	Hétérogénéité moyenne parmi les études retenues pour la méta-analyse. La proportion d'issues défavorables est significativement moins élevée lorsque la maladie est traitée durant la grossesse par rapport au groupe symptomatique qui n'a pas reçu de traitement

Source : Waddell *et al.*, 2018.

* Maraspin *et al.*, 2011; Lakos et Solymosi, 2010; Hulinska *et al.*, 2009; Maraspin *et al.*, 1999; Londero *et al.*, 1998; Bracero *et al.*, 1992; Ciesielski *et al.*, 1987; Markowitz *et al.*, 1986.

[†] Lakos et Solymosi, 2010; Nadal *et al.*, 1989; Markowitz *et al.*, 1986.

[§] Londero *et al.*, 1998; Bracero *et al.*, 1992.

Chez des participantes atteintes de la maladie de Lyme gestationnelle, des mesures d'association entre les issues défavorables de la grossesse ont été calculées ou extraites par Waddell [2018] en fonction du traitement, du temps d'exposition, de la sévérité ainsi que de la progression de la maladie de Lyme chez la mère (annexe I du document d'annexes complémentaires). Pour les cas de maladie de Lyme gestationnelle traitée et non traitée, le rapport de cotes de l'issue défavorable de la grossesse a été calculé à partir des données de quatre études ([tableau 8](#)). Pour l'étude avec le plus grand nombre de participantes [Lakos et Solymosi, 2010], le rapport de cotes était plus élevé chez les femmes non traitées et le résultat était statistiquement significatif (RC = 7,61, IC95 % : 1,90 à 30,51, $p = 0,0042$) alors qu'aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée pour les trois autres études [Londero *et al.*, 1998; Bracero *et al.*, 1992; Markowitz *et al.*, 1986] (tableau 8). Malgré l'absence d'association significative, la direction de l'effet dans ces trois études était similaire à celle de l'étude dans laquelle l'association était significative. Ces résultats suggèrent que des issues défavorables de la grossesse peuvent survenir plus fréquemment lorsque la maladie de Lyme gestationnelle n'a pas été traitée par antibiothérapie. En contrepartie, Waddell et ses collaborateurs [2018] n'ont trouvé aucune association significative entre les issues défavorables de la grossesse et le moment de l'administration du traitement de la maladie de Lyme chez la mère (durant la grossesse ou après la naissance de l'enfant), la durée de l'infection durant la grossesse, le trimestre pendant lequel la maladie de Lyme a été contractée ou le stade (précoce ou disséminé) de la maladie de Lyme gestationnelle.

Tableau 8 Mesure d'association des issues défavorables de la grossesse chez les femmes enceintes atteintes de la maladie de Lyme en fonction de l'administration ou non d'un traitement

Référence	Devis	Participants (n)	Issues défavorables de la grossesse (n/participants total)		RC (IC95 %)	Valeur de p^*	Direction de l'effet
			Absence de traitement	Traitement			
Lakos et Solymosi, 2010	Série de cas	95	6/10	14/85	7,61 (1,90 à 30,51)	0,0042	↑ statistiquement significative
Markowitz <i>et al.</i> , 1986	Série de cas	19	2/6	3/13	1,67 (0,20 à 14,05)	0,6386	↑ non statistiquement significative
Bracero <i>et al.</i> , 1992	Cohortes	7	3/4 [†]	0/3	16,33 (0,48 à 555,63)	0,1206	↑ non statistiquement significative
Londero <i>et al.</i> , 1998	Cohortes	40	5/32 [†]	0/8	3,40 [§] (0,17 à 67,98)	0,4233 *	↑ non statistiquement significative

Source : Waddell *et al.*, 2018.

Sigles : IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; n : nombre; RC : rapport de cotes.

* Les calculs ont été effectués par l'INESSS depuis les données contenues dans la table supplémentaire 2 de la revue systématique de Waddell [2018] afin d'obtenir les valeurs de p .

[†] Absence de symptômes, mais sérologie positive.

[§] Valeur de RC calculée par l'INESSS. Selon l'INESSS, la valeur présentée dans la revue systématique de Waddell [2018] pour cette étude est en fait un risque relatif (RR : 3,00; IC95 % : 0,18 à 49,32; n = 40; p non rapporté). Notons que la valeur de RC calculée par l'INESSS n'a pas d'incidence sur l'interprétation faite dans la revue systématique [Waddell *et al.*, 2018].

Parmi les cas d'issue défavorable de la grossesse répertoriés dans la revue systématique de Waddell [2018], on compte la naissance prématurée et l'hyperbilirubinémie (aussi communément trouvées dans la population générale). Des malformations congénitales cardiaques ou génito-urinaires sont parmi les problèmes les plus fréquemment répertoriés. Les données contenues dans la revue systématique ne permettent ni d'exclure, ni de confirmer le rôle des bactéries du complexe *B. burgdorferi* s.l. dans ces malformations congénitales. Un risque plus élevé d'issues défavorables de la grossesse a été observé dans la population atteinte de la maladie de Lyme gestationnelle non traitée par antibiotique, même si aucune explication n'a été trouvée dans les études originales. Il est possible, selon les auteurs, que des facteurs d'interférence tels que des soins maternels sous-optimaux puissent expliquer ce phénomène. D'ailleurs, une explication potentielle non liée à la maladie de Lyme a été suggérée par les auteurs des études originales pour expliquer les différentes manifestations observées chez les enfants, y compris une condition maternelle préalable (médication, insuffisance cervicale, utérus cloisonné, etc.) ou des prédispositions génétiques familiales (membres de la famille aussi atteints de syndactylie) [Maraspin *et al.*, 1999; Maraspin *et al.*, 1996; Nadal *et al.*, 1989; Markowitz *et al.*, 1986]. De plus, certaines des conditions répertoriées comme la naissance prématurée, l'éruption cutanée, la macrocéphalie et les extrasystoles supraventriculaires étaient mineures ou transitoires [Nadal *et al.*, 1989; Markowitz *et al.*, 1986] et ne causaient aucune séquelle permanente. Dans la majorité de ces études, aucune relation de cause à effet n'a été observée entre la maladie de Lyme chez la mère et les issues défavorables répertoriées [NICE, 2018c; Waddell *et al.*, 2018]. Pour certains cas, seule une association temporelle avec la maladie de Lyme gestationnelle a été documentée, sans confirmation de relation causale [Maraspin *et al.*, 1999]. Dans leur étude, Lakos et Solymosi [2010] ont souligné que ni les placentas ni les nouveau-nés n'ont été testés par PCR ou par culture pour la détection de *Borrelia* et qu'en conséquence il n'est pas possible de conclure que les issues défavorables rapportées sont liées à la transmission verticale des bactéries. Ces issues défavorables pourraient être une conséquence d'un dommage au placenta ou d'une réaction maternelle à l'infection. Pour certaines études, la proportion des cas d'issue défavorable de la grossesse, comprenant notamment les anomalies congénitales, les avortements spontanés et les avortements silencieux, était plus faible dans la population atteinte de la maladie de Lyme gestationnelle que l'incidence nationale à pareille date dans la population générale [Waddell *et al.*, 2018; Lakos et Solymosi, 2010; Maraspin *et al.*, 1999; Maraspin *et al.*, 1996]. De plus, aucun schéma uniforme des anomalies n'a pu être détecté parmi les enfants nés de mères atteintes de la maladie de Lyme gestationnelle [NICE, 2018c; Waddell *et al.*, 2018; Maraspin *et al.*, 1999; MacDonald, 1989; Markowitz *et al.*, 1986]. Cette hétérogénéité contraste avec les cas de babésiose pour lesquels les mêmes symptômes d'anémie et de thrombocytopénie sont observés chez tous les enfants atteints [Saetre *et al.*, 2018], mais elle serait similaire à la diversité trouvée dans les cas d'infection prénatale à la syphilis [MacDonald, 1989].

Selon Waddell et ses collaborateurs [2018], dans l'état actuel des connaissances, la possibilité d'une issue défavorable de la grossesse en raison de la maladie de Lyme gestationnelle ne peut être exclue. Cependant, plusieurs éléments d'incertitude restent à clarifier quant à l'impact de la maladie de Lyme durant la grossesse.

Les risques de biais des études épidémiologiques qui ont traité des issues défavorables de la grossesse en présence d'une maladie de Lyme gestationnelle sont modérés. De plus, ces études comportent certaines limites méthodologiques importantes, notamment concernant la taille des échantillons, la définition des cas et l'hétérogénéité des issues observées. Aucun lien fort de cause à effet entre la maladie de Lyme chez la mère et une issue défavorable de la grossesse n'a pu être trouvé. Comme des issues défavorables de la grossesse peuvent être associées à de multiples causes telles que des infections, la prise de médicaments ou des facteurs de stress, il est probable que les issues défavorables de la grossesse répertoriées dans les études précitées soient non spécifiques. Pour l'ensemble de ces raisons, le niveau de preuve scientifique a été jugé insuffisant.

4.2.4.2. Perspective et recommandations des sociétés savantes et des agences d'évaluation des technologies

Transmission sexuelle et par les produits sanguins

Selon les auteurs du guide de pratique clinique des 24 sociétés savantes françaises, la transmission sexuelle n'a jamais été scientifiquement prouvée [Gocko *et al.*, 2019; Jaulhac *et al.*, 2019]. Aucune autre organisation dont le document a été retenu n'a pris une position ou formulé une recommandation concernant la transmission de la maladie de Lyme par voie sexuelle ou par les produits sanguins.

Selon les Centers for Disease Control and Prevention (CDC), il n'y a aucune preuve de la transmission de la maladie de Lyme entre personnes¹². Sur le site Web de l'organisme, il est mentionné qu'une personne ne peut être infectée en touchant, en embrassant ou en ayant une relation sexuelle avec une personne atteinte de la maladie de Lyme. Il est aussi rapporté que, même s'il n'existe aucun cas de maladie de Lyme lié à une transfusion sanguine, des scientifiques ont montré que les bactéries responsables de cette maladie peuvent survivre dans le sang conservé pour des dons. Les CDC affirment que les individus en traitement antibiotique contre la maladie de Lyme ne devraient pas donner de sang alors que ceux qui ont complété un traitement antibiotique peuvent être considérés comme donateurs potentiels.

Selon le Tick-Borne Disease Working Group, peu de données peuvent appuyer la transmission sexuelle de la maladie de Lyme compte tenu, entre autres, de facteurs épidémiologiques, de l'incidence saisonnière de la maladie de Lyme et des limites méthodologiques des études scientifiques qui la suggèrent. Ils sont d'avis qu'il faut

¹² Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Lyme Disease – Transmission [site Web]. Disponible à : <https://www.cdc.gov/lyme/transmission/index.html>.

davantage d'études pour évaluer le risque, mais que le niveau de priorité de cet aspect est faible [TBDWG, 2020a].

Transmission verticale de la mère à l'enfant

Les auteurs du guide de pratique clinique des 24 sociétés savantes françaises relatent l'état actuel des connaissances sur la transmission verticale de la maladie de Lyme sans toutefois formuler de recommandation à ce sujet [Gocko *et al.*, 2019; Jaulhac *et al.*, 2019]. Aucune autre organisation dont le document a été retenu n'a pris une position ou formulé une recommandation concernant ce type de transmission.

Selon les Centers for Disease Control and Prevention, la transmission de l'infection par les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* de la mère au fœtus est possible, mais elle serait rare. Il est toutefois mentionné que la maladie de Lyme gestationnelle non traitée peut entraîner une infection du placenta¹³.

Le risque de transmission verticale de la mère à l'enfant est une des priorités de recherche du Tick-Borne Disease Working Group [TBDWG, 2020a].

Bien que la maladie de Lyme congénitale ait initialement été reconnue par le comité ad hoc de l'Organisation mondiale de la Santé, la présence de ce nouveau code dans le CIM-11 a été de courte durée. C'est effectivement à la suite d'une demande provenant de l'Agence de la santé publique du Canada que le comité consultatif médical et scientifique (MSAC) de la CIM-11 a tenu, le 6 septembre 2018, une réunion afin de réévaluer sa position relativement à ce nouveau concept. En raison du manque de preuves concrètes dans la littérature concernant l'existence d'une maladie de Lyme congénitale, les membres du MSAC ont finalement recommandé de retirer ce concept de la CIM-11.

Maladie de Lyme gestationnelle et issues défavorables de la grossesse

Les auteurs du guide de pratique clinique des 24 sociétés savantes françaises critiquent la revue systématique de Waddell [2018] sans toutefois formuler de recommandation à propos des issues défavorables de la grossesse en présence d'une maladie de Lyme gestationnelle [Gocko *et al.*, 2019; Jaulhac *et al.*, 2019]. Aucune autre organisation dont le document a été retenu n'a pris une position ou formulé une recommandation à ce sujet.

Les Centers for Disease Control and Prevention ne prennent pas position concernant le risque d'une issue défavorable de la grossesse chez des femmes enceintes atteintes de la maladie de Lyme, mais il est souligné que l'antibiothérapie n'augmente pas ce risque¹⁴.

Selon le Tick-Borne Disease Working Group, peu de données peuvent appuyer le lien entre la maladie de Lyme gestationnelle et les issues défavorables de la grossesse. Toutefois, le groupe de travail reconnaît qu'il semble y avoir une issue favorable pour le fœtus lorsque la maladie de Lyme gestationnelle est diagnostiquée promptement et traitée adéquatement, alors que la maladie de Lyme gestationnelle non traitée est

¹³ Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Lyme Disease – Transmission [site Web]. Disponible à : <https://www.cdc.gov/lyme/transmission/index.html>.

¹⁴ *Ibid.*

associée à un plus haut taux d'issues défavorables de la grossesse. Il est souligné qu'un large spectre d'issues défavorables de grossesse est répertorié, mais qu'aucun syndrome congénital n'a encore été reconnu. Le groupe recommande qu'il y ait davantage de recherche à ce sujet [TBDWG, 2020a].

En résumé, les données de la littérature sont limitées concernant la transmission verticale des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* et elles sont inexistantes relativement à la transmission sexuelle ou par les produits sanguins. Si ces modes de transmission existent, leur manifestation est probablement rare et mériterait d'être documentée. Par ailleurs, un lien causal entre la maladie de Lyme gestationnelle et les issues défavorables de la grossesse n'a pas été démontré. Toutefois, l'état actuel des connaissances tend à indiquer que, chez la femme enceinte, un diagnostic précoce de la maladie de Lyme et un traitement adéquat entraîneraient moins de cas d'issue défavorable de la grossesse.

Les organisations qui publient des recommandations soulignent le peu d'études scientifiques disponibles sur la transmission autrement que par une piqûre de tique. Elles sont généralement d'avis que, si la transmission est possible, elle est probablement rare.

4.2.5. Présence d'infections concomitantes

État des connaissances scientifiques

Les infections concomitantes à celle par les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* ont été abordées précédemment. Comme il a été décrit, les connaissances sur l'impact clinique de la présence des autres agents pathogènes sur le cours de la maladie de Lyme sont très limitées. Il est suggéré qu'elles pourraient exacerber les symptômes, brouiller le tableau clinique et même changer le cours de la maladie [Garcia-Monco et Benach, 2019; Locke, 2019; Di Domenico *et al.*, 2018; Stinco et Bergamo, 2016]. Aucune étude repérée n'a inclus de participants sans antécédent de maladie de Lyme avérée. Ce contexte fait plutôt l'objet de revues de la littérature dans lesquelles les infections concomitantes qui seraient les plus fréquentes sont décrites, mais les preuves d'infections symptomatiques n'y sont généralement pas détaillées [Smith *et al.*, 2015; Berghoff, 2012]. Parmi les infections opportunistes mentionnées, les plus significatives selon Berghoff [2012] seraient : *Bartonella spp.*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Yersinia enterocolitica* et *Mycoplasma pneumoniae*. Puisque les données scientifiques disponibles ne permettent pas d'évaluer l'effet des infections concomitantes sur la présentation clinique des personnes sans antécédent de maladie de Lyme avérée, le niveau de preuve scientifique a été jugé insuffisant.

Perspective et recommandations des sociétés savantes et des agences d'évaluation des technologies

L'Infectious Diseases Society of America et les sociétés suisses d'inféctiologie et de neurologie prennent position à propos des infections concomitantes seulement dans le contexte des personnes qui ont un antécédent de maladie de Lyme avérée [Lantos *et al.*, 2021; Nemeth *et al.*, 2016]. La Haute Autorité de Santé, pour sa part, aborde les infections concomitantes dans le contexte de ce qu'elle nomme symptomatologie/syndrome persistant(e) polymorphe après une possible piqure de tique et souligne, comme il est décrit précédemment, que la responsabilité d'autres agents pathogènes à transmission vectorielle dans l'infection chez l'humain est encore mal connue. De plus, elle indique, pour plusieurs de ces agents pathogènes, leur éventuelle implication comme diagnostic différentiel de la maladie de Lyme ou comme diagnostic associé à une aggravation des symptômes ou à leur durée [HAS, 2018b]. Pour sa part, l'International Lyme and Associated Diseases Society est d'avis que les infections concomitantes et plusieurs autres conditions peuvent avoir des manifestations cliniques semblables à celles de la maladie de Lyme et expliquer la récurrence ou la progression des symptômes chez certaines personnes. Selon les membres de cette organisation, la présence d'infections concomitantes transmises par les tiques peut complexifier le diagnostic, les analyses sérologiques ainsi que le traitement [Cameron *et al.*, 2014].

En résumé, certaines études portant sur l'humain tendent à démontrer que les infections concomitantes à celle par les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* pourraient avoir un rôle à jouer dans l'étiologie des symptômes persistants chez certaines personnes, mais davantage d'études sont nécessaires pour comprendre l'implication clinique de ces infections concomitantes dans la symptomatologie.

Peu d'organisations qui publient des recommandations abordent les infections concomitantes dans le contexte des personnes sans antécédent de maladie de Lyme avérée. Une organisation souligne que la responsabilité d'autres agents pathogènes à transmission vectorielle dans les cas d'infection chez l'humain est encore mal connue, alors que l'autre est d'avis que ces agents pathogènes peuvent complexifier le diagnostic, les analyses sérologiques et le traitement.

Étiologie des symptômes persistants chez les personnes sans antécédent de maladie de Lyme avérée : que retenir?

Les données scientifiques disponibles sont insuffisantes pour confirmer ou infirmer un sous-diagnostic de la maladie de Lyme chez les personnes sans antécédent de maladie de Lyme avérée et, par conséquent, un rôle direct ou indirect des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* dans l'étiologie des symptômes persistants.

L'incertitude scientifique au regard de l'état de santé des personnes se reflète dans les prises de position divergentes des organisations qui publient des recommandations. Outre le besoin de poursuivre les efforts de recherche concernant l'étiologie des symptômes, aucune conclusion ne peut être tirée.

5. APPROCHES DIAGNOSTIQUES ET ANALYSES DE LABORATOIRE

Différentes approches diagnostiques et analyses de laboratoire sont suggérées pour contribuer au diagnostic de l'état de santé des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme. Les suivantes ont fait l'objet d'une revue systématique de la littérature scientifique :

- questionnaire d'Horowitz;
- résultat d'immunobuvardage IgM positif/IgG négatif chez les personnes qui ont des symptômes depuis plus de 30 jours;
- critères de positivité de l'immunobuvardage autres que ceux des Centers for Disease Control and Prevention, mais validés par des laboratoires privés;
- test de transformation lymphocytaire;
- compte des lymphocytes CD57+/CD3- NK activés;
- traitement antibiotique d'épreuve;
- survenue d'une réaction de Jarisch-Herxheimer.

Aucune de ces approches et analyses de laboratoire n'a d'utilité clinique dans le contexte de manifestations évocatrices des stades localisé ou disséminés de la maladie selon l'information recueillie dans la littérature scientifique, dans les documents publiés par les organisations qui publient des recommandations et par le biais des consultations auprès de cliniciens qui ont différentes pratiques [INESSS, 2021a; Lantos *et al.*, 2021; Raffetin *et al.*, 2020; INESSS, 2019d; HAS, 2018a; Hofmann *et al.*, 2017; Huppertz *et al.*, 2012].

Cette section présente les résultats de cette revue ainsi que la perspective des organisations qui publient des recommandations et celle des cliniciens, qu'ils prennent ou non en charge les patients avec des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme.

5.1. Questionnaire d'Horowitz

Le Dr Horowitz est un interniste spécialisé dans le traitement des infections transmises par les tiques. En se basant sur l'expérience de ses patients, il a élaboré le questionnaire *Horowitz Multiple Systemic Infectious Disease Syndrome* (MSIDS) et l'a validé partiellement sur une cohorte de 236 patients atteints de la maladie de Lyme et 584 témoins sains [Citera *et al.*, 2017]. Le questionnaire comporte quatre sections :

- la section 1 porte sur 38 symptômes systémiques généraux;
- la section 2 porte sur 5 symptômes systémiques qui sont communs à la maladie de Lyme 1) fatigue, 2) oublis, mémoire à court terme déficiente, 3) douleurs aux articulations ou enflure, 4) picotements, engourdissements, sensation de brûlure,

douleur lancinante (coups de couteau), 5) troubles du sommeil : trop, pas assez, réveil très tôt);

- la section 3 porte sur les facteurs de risque de la maladie de Lyme;
- la section 4 porte sur l'état général.

Le score final classifie les patients selon qu'il est peu probable, possible ou hautement probable qu'ils aient une maladie transmise par les tiques. Selon Citera [2017], le questionnaire élaboré par le Dr Horowitz est un outil qui permettrait au clinicien de déterminer si la maladie de Lyme doit faire partie des conditions à considérer dans l'établissement du diagnostic de l'état de santé de son patient; le cas échéant, d'autres renseignements et tests sont requis pour établir le diagnostic. Il est aussi mentionné que ce questionnaire peut aider les patients à savoir si leurs symptômes correspondent à ceux de la maladie de Lyme.

État des connaissances scientifiques

Aucune revue systématique ni aucune étude primaire n'a été repérée pour évaluer la contribution au diagnostic du questionnaire élaboré par le Dr Horowitz dans le contexte des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme, qu'elles aient ou non un antécédent de maladie de Lyme avérée.

Perspective et recommandations des sociétés savantes et des agences d'évaluation des technologies

Aucun des documents retenus n'a abordé la contribution du questionnaire d'Horowitz au processus diagnostique de l'état de santé des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants, qu'elles aient ou non un antécédent de maladie de Lyme avérée.

Perspective des cliniciens

Selon la majorité des cliniciens consultés qui se spécialisent notamment dans la prise en charge de personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme, le questionnaire d'Horowitz est très complexe. D'ailleurs, peu d'entre eux l'utilisent. Certains médecins ont créé leur propre questionnaire qui leur sert à la fois à documenter les symptômes et à évaluer l'efficacité du traitement prescrit. Ceux qui se servent du questionnaire d'Horowitz l'utilisent pour documenter les symptômes, compléter le tableau clinique ou dans une optique de recherche. Ils interprètent un score élevé comme la possibilité d'un trouble multisystémique ou d'une infection par les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.*

Les cliniciens du comité consultatif, pour leur part, ne sont pas familiarisés avec le questionnaire d'Horowitz et ils ont dit ne jamais l'utiliser.

En résumé, aucune étude publiée n'a permis d'évaluer la contribution du questionnaire d'Horowitz au diagnostic de l'état de santé des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants, qu'elles aient ou non un antécédent de maladie de Lyme avérée. De plus, aucune organisation n'a formulé de recommandation à ce sujet. Selon les consultations avec les cliniciens qui se spécialisent dans la prise en charge de cette clientèle, le questionnaire d'Horowitz est un outil complexe et peu utilisé en pratique. Ceux qui s'en servent le font pour apprécier le caractère multisystémique de la condition de certains patients.

5.2. Autres interprétations des tests sérologiques

La sérologie à deux volets mesure la réponse immunologique provoquée par les gènespèces du complexe *B. burgdorferi s.l.*; sa sensibilité est donc tributaire de la mise en place de la réponse du système immunitaire. D'ailleurs, les résultats de la revue systématique de la littérature scientifique effectuée par l'INESSS montrent que la sensibilité des tests sérologiques est faible au stade localisé (de 25 % à 60 % selon les études et les modalités), qu'elle augmente graduellement avec le temps (de 40 % à 100 % selon les atteintes, les études et les modalités) et qu'elle est élevée chez les personnes atteintes d'arthrite de Lyme (de 95 % à 100 % selon les études et les modalités) [INESSS, 2021a]. D'après les recommandations de l'INESSS publiées en 2019, la sérologie à deux volets sert à compléter le tableau clinique des patients, et son seul résultat négatif ne doit pas servir à exclure la maladie [INESSS, 2019d].

La sérologie à deux volets repose sur un test de dépistage (premier volet) et un test de confirmation (deuxième volet). Il existe différentes modalités de sérologie à deux volets selon le type de test effectué, la plus commune étant le dosage immuno-enzymatique (ELISA) suivi d'un immunobuvardage. Seuls les échantillons dont le résultat est équivoque ou positif au test de dépistage sont analysés à l'aide du test de confirmation. La combinaison de ces deux tests permet une meilleure sensibilité et une meilleure spécificité comparativement à leur utilisation isolée [INESSS, 2021a].

Le test d'immunobuvardage détecte les IgM et les IgG séparément. Selon les recommandations des Centers for Disease Control and Prevention (contexte nord-américain), pour qu'un immunobuvardage IgM soit considéré comme positif, des anticorps contre deux antigènes sur trois doivent être présents dans l'échantillon et la personne doit avoir des symptômes depuis un maximum de 30 jours. Pour un immunobuvardage IgG, des anticorps contre cinq antigènes sur dix doivent être présents ([tableau 9](#)).

Tableau 9 Recommandations des Centers for Disease Control and Prevention relativement aux tests d'immunobuvardage dans le contexte de la maladie de Lyme contractée en Amérique du Nord

Immunoglobuline	Antigène ciblé	Critère de positivité	Précision
IgM	24 kDa (OspC) 39 kDa (BmpA) 41 kDa (Fla)	2 antigènes sur 3	Symptômes et signes présents depuis 30 jours ou moins.
IgG	18 kDa 21 kDa (OspC) 28 kDa 30 kDa 39 kDa (BmpA) 41 kDa (Fla) 45 kDa 58 kDa (≠ GroEL) 66 kDa 93 kDa	5 antigènes sur 10	Aucune

Source : CDC, 1995; CDC, Lyme Disease (Borrelia burgdorferi) – 2017 Case Definition [site Web], disponible à : <https://www.cdc.gov/nndss/conditions/lyme-disease/case-definition/2017/>.

5.2.1. Résultats d'IgM chez les personnes qui ont des symptômes depuis plus de 30 jours

État des connaissances scientifiques

Aucune revue systématique ni étude primaire n'a été repérée pour évaluer la contribution au diagnostic d'un résultat IgM positif/IgG négatif chez des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme, qu'elles aient ou non un antécédent de maladie de Lyme avérée.

Perspective et recommandations des sociétés savantes et des agences d'évaluation des technologies

Aucun document n'a abordé la contribution au diagnostic d'un résultat IgM positif/IgG négatif dans le contexte de personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme, qu'elles aient ou non un antécédent de maladie de Lyme avérée.

Perspective des cliniciens

Les cliniciens qui se spécialisent, notamment, dans la prise en charge des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme ont recours aux tests sérologiques parce qu'ils apportent un complément d'information au tableau clinique. Ils interprètent un résultat de sérologie à deux volets IgM positif/IgG négatif comme un élément en faveur d'un diagnostic de maladie de Lyme chez les personnes dont le tableau clinique est compatible, même si les symptômes sont

présents depuis plus de 30 jours. Toutefois, quelques-uns ont spécifié le caractère distinctif de leur clientèle qui a souvent déjà subi plusieurs examens et analyses de laboratoire et chez qui plusieurs des conditions considérées ont déjà été exclues. Dans ce contexte, la probabilité prétest de maladie de Lyme est grande et il est donc peu probable qu'un résultat IgM positif/IgG négatif soit un faux positif selon des cliniciens interrogés. Certains ont toutefois souligné qu'ils ne feraient pas la même interprétation du résultat si plusieurs diagnostics n'avaient pas été exclus préalablement. D'ailleurs, un des docteurs en naturopathie questionnés a spécifié qu'en présence d'un résultat IgM positif/IgG négatif d'autres tests lui sont nécessaires avant d'établir le diagnostic de maladie de Lyme.

Les cliniciens du comité consultatif sont d'avis que les résultats IgM positif/IgG négatif sont souvent non spécifiques et que leur valeur diagnostique est donc généralement faible. Un des autres cliniciens consultés a d'ailleurs souligné que, à son avis, si un résultat IgM positif/IgG négatif était le signe d'une infection active par les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.*, ce serait un cas unique parmi les maladies infectieuses chroniques.

En résumé, aucune étude publiée n'a permis d'évaluer la contribution d'un résultat IgM positif/IgG négatif dans le contexte de symptômes systémiques généraux et persistants, que les personnes aient ou non un antécédent de maladie de Lyme avérée. De plus, aucune organisation n'a publié de recommandation à ce sujet. Par ailleurs, selon l'ensemble des cliniciens consultés, la contribution au diagnostic d'un résultat de sérologie IgM positif/IgG négatif est limitée.

5.2.2. Critères de positivité des résultats d'immunobuvardage développés par certains laboratoires privés

Certains laboratoires privés d'Europe et d'Amérique du Nord utilisent des tests d'immunobuvardage développés à l'interne, qui mesurent la présence d'anticorps contre des groupes d'antigènes des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* distincts de ceux recommandés par les Centers for Disease Control and Prevention. Ils les interprètent avec des critères de positivité qu'ils ont eux-mêmes validés et pour lesquels les données ne sont pas disponibles dans la littérature ou sur leur site Web. À titre d'exemple, le [tableau 10](#) présente les antigènes analysés par IGeneX^{MC} (laboratoire privé américain) ainsi que les critères de positivité qu'ils ont développés.

Tableau 10 Antigènes analysés et critères de positivité de l'immunobuvardage suggérés par le laboratoire IGeneX^{MC}

Immunoglobuline	Antigène ciblé	Critère de positivité	Précision
IgM	23-25 kDa 31 kDa (OspA) 34 kDa (OspB) 39 kDa ¹ 41 kDa (Fla) ¹ 83-93 kDa	2 antigènes sur 6 *Indéterminé si seulement 31 kDa et 41 kDa ou si seulement 31 kDa et 83-93 kDa * Négatif si seulement 41 kDa et 83-93 kDa	- Des anticorps contre l'antigène 31 kDa et/ou 34 kDa peuvent être présents à la suite de la vaccination contre la maladie de Lyme chez des personnes non infectées. - Aucune information sur la durée des symptômes et signes
IgG	23-25 kDa 31 kDa (OspA) 34 kDa (OspB) 39 kDa ¹ 41 kDa (Fla) ¹ 83-93 kDa ¹	2 antigènes sur 6 *Indéterminé si seulement 31 kDa et 41 kDa	- Des anticorps contre l'antigène 31 kDa et/ou 34 kDa peuvent être présents à la suite de la vaccination contre la maladie de Lyme chez des personnes non infectées. - Aucune information sur la durée des symptômes et signes

Source : IGeneX. Interpreting Test Results [site Web], disponible à : <https://igenex.com/test-interpretations/#drawer-6>.

¹ Antigène ciblé aussi par les recommandations des Centers for Disease Control and Prevention (voir tableau 9).

État des connaissances scientifiques

Aucune revue systématique n'a été repérée pour évaluer la contribution au diagnostic des critères de positivité développés par certains laboratoires privés dans le contexte des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme, qu'elles aient ou non un antécédent de maladie de Lyme avérée.

Deux études primaires ont été repérées pour évaluer la contribution au diagnostic des critères de positivité développés par certains laboratoires privés dans le contexte de symptômes systémiques persistants avec antécédent de maladie de Lyme avérée [Shah *et al.*, 2018; Fallon *et al.*, 2014], mais seule l'étude de Fallon [2014] a été retenue, puisque des données manquaient dans l'étude de Shah [2018] et qu'elles n'ont pas été transmises par les auteurs malgré une requête de l'INESSS.

L'étude de Fallon [2014] avait comme objectif principal de déterminer la variation des résultats de la sérologie entre les laboratoires. Cette étude a porté sur 37 personnes atteintes du syndrome post-traitement de la maladie de Lyme (diagnostic clinique complété ou non par des tests sérologiques lors de l'inclusion dans une étude précédente) et 40 témoins sains. Les échantillons ont été masqués puis analysés par quatre laboratoires distincts. Les résultats du laboratoire commercial qui appliquait les critères de positivité recommandés par les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) et ceux de deux laboratoires privés qui se servaient de leurs propres critères de

positivité ont été inclus dans l'évaluation. Le quatrième laboratoire n'a pas été inclus, puisqu'il était une source de biais étant donné qu'il avait servi à la sélection des patients dans les études d'origine. Les seuls résultats de sérologie à deux volets disponibles ont été analysés en appliquant les critères de positivité recommandés par les CDC dans tous les laboratoires; ils étaient similaires d'un laboratoire à l'autre, tant pour les cas que pour les témoins. Les données obtenues avec l'immunobuvardage seul (comme ce qui est, entre autres, recommandé par certaines associations de patients^{15,16}) permettent toutefois de comparer les critères de positivité validés à l'interne par les deux laboratoires privés à ceux recommandés par les CDC. La comparaison des résultats positifs obtenus chez les cas avec les critères recommandés par les CDC démontre que la variation entre les laboratoires est petite pour les résultats d'IgG (labo A : 43 %, labo B : 49 %, labo commercial : 43 %), mais grande pour les résultats d'IgM (labo A : 3 %, labo B : 43 %, labo commercial : 16 %) (annexe J du document d'annexes complémentaires). Lorsque les résultats du laboratoire commercial étaient employés comme référence, les résultats obtenus avec les critères de positivité validés à l'interne du laboratoire A étaient similaires pour les deux types d'immunobuvardage alors que ceux obtenus avec les critères de positivité validés à l'interne du laboratoire B étaient très différents (niveaux de preuve insuffisants, annexe K du document d'annexes complémentaires). En effet, avec ces derniers critères, 27 % plus de cas et 28 % plus de témoins étaient jugés positifs pour l'immunobuvardage IgG, alors que 46 % plus de cas et 38 % plus de témoins étaient jugés positifs pour l'immunobuvardage IgM. Notons que cette différence reflète à la fois la variation interlaboratoire et celle attribuable à la différence relative aux critères de positivité. Les résultats obtenus chez les cas sont peu pertinents, puisque ces derniers sont atteints du syndrome post-traitement de la maladie de Lyme selon les auteurs et que les tests sérologiques ne distinguent pas une infection active d'une infection passée. Toutefois, les résultats obtenus chez les témoins suggèrent la possibilité d'un grand nombre de faux positifs si les échantillons sont analysés seulement par immunobuvardage au laboratoire B.

Les auteurs de l'étude n'ont pas identifié les laboratoires A et B; cependant, le laboratoire B a utilisé les mêmes antigènes qu'IGeneX^{MC}. Notons toutefois que les critères de positivité actuellement employés par IGeneX^{MC} ([tableau 10](#)) sont légèrement différents de ceux qui ont servi dans l'étude présentée (IgM et IgG : au moins deux antigènes sur six sans aucune précision relative aux antigènes 31 kDa, 41 kDa et 83-93 kDa).

Perspective et recommandations des sociétés savantes et des agences d'évaluation des technologies

Aucun des documents retenus n'a abordé la contribution des critères de positivité d'immunobuvardage développés dans les laboratoires privés dans le processus diagnostique de l'état de santé des personnes qui présentent des symptômes

¹⁵ Association québécoise de la maladie de Lyme (AQML), Le test IGeneX [site Web]. Disponible à : <http://aqml.ca/igenex/>.

¹⁶ CanLyme. Lyme Diagnosis – Testing [site Web]. Disponible à : <https://canlyme.com/just-diagnosed/testing/>.

systémiques généraux et persistants, qu'elles aient ou non un antécédent de maladie de Lyme avérée.

Perspective des cliniciens

Les cliniciens questionnés, qui se spécialisent notamment dans la prise en charge des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme, ont une confiance très limitée relativement aux résultats des tests sérologiques.

Deux médecins ont spécifié qu'ils font effectuer les tests sérologiques dans les laboratoires du réseau public de santé et emploient les critères de positivité reconnus par les sociétés savantes. Ils ne se fient pas aux résultats provenant de certains laboratoires privés et n'encouragent pas les patients à payer pour faire analyser leurs échantillons dans ces laboratoires, que ce soit en Europe ou en Amérique du Nord. Selon eux, quelques-uns de ces laboratoires sont sérieux, mais plusieurs profitent de la naïveté des gens et vendent des tests sérologiques très cher. Ils ont ajouté que, bien que la sérologie à deux volets standards comporte certaines lacunes (dont le fait qu'elle est trop restrictive), les tests qui sont faits ailleurs comportent également plusieurs défauts.

« Je dis souvent à mes patients qu'à force de vouloir ratisser trop large, c'est comme pêcher avec un filet tellement serré et tellement grand qu'on finit par ramasser beaucoup de choses, et finalement, plusieurs de ces choses ne sont même pas des poissons. »

Source : un médecin qui se spécialise dans la prise en charge de personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme.

Les cinq autres cliniciens interrogés, qui se spécialisent notamment dans la prise en charge des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme, font effectuer les tests sérologiques dans certains laboratoires privés. Même s'ils prennent en considération les critères de positivité recommandés par les Centers for Disease Control and Prevention et ceux du laboratoire, tous ont spécifié qu'ils appliquaient leurs propres critères de positivité.

Pour leur part, les cliniciens du comité consultatif n'ont pas recours aux tests sérologiques effectués par des laboratoires privés. Ils estiment généralement que les critères de positivité recommandés par les Centers for Disease Control and Prevention sont adéquats pour détecter la maladie de Lyme.

En résumé, une étude primaire a été retenue pour évaluer la contribution au diagnostic de critères de positivité développés par certains laboratoires privés dans le contexte des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants avec un antécédent de maladie de Lyme avérée. Elle suggère la possibilité d'un grand nombre de faux positifs lorsque les échantillons sont

analysés seulement par immunobuvardage dans un des deux laboratoires privés évalués. Par ailleurs, aucune organisation n'a publié de recommandation au sujet des critères de positivité validés à l'interne dans le contexte des personnes qui ont de tels symptômes, qu'elles aient ou non un antécédent de maladie de Lyme avérée. Alors que les cliniciens du comité consultatif n'ont pas recours aux tests sérologiques effectués par les laboratoires privés, ceux qui se spécialisent, notamment, dans la prise en charge des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme ont des opinions partagées à l'égard de ces laboratoires. Ceux qui y ont recours interprètent les résultats en fonction de leurs propres critères et non en fonction des critères développés par les laboratoires qui ont effectué l'analyse.

5.3. Test de transformation lymphocytaire

Ce test est basé sur la capacité des lymphocytes préalablement exposés à des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* à proliférer *in vitro* en présence d'antigènes de ces bactéries. À la suite de la prolifération des lymphocytes, des marqueurs inflammatoires sont recherchés (p. ex. ELISPOT). Cette analyse n'est pas offerte actuellement par les laboratoires québécois ni par le Laboratoire national de microbiologie.

État des connaissances scientifiques

Aucune revue systématique et aucune étude primaire n'ont été repérées pour évaluer la contribution au diagnostic du test de transformation lymphocytaire dans le contexte des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants, qu'elles aient ou non un antécédent de maladie de Lyme avérée.

Perspective et recommandations des sociétés savantes et des agences d'évaluation des technologies

Aucun des documents retenus n'a abordé l'utilité clinique du test de transformation lymphocytaire dans le processus diagnostique de l'état de santé des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants, qu'elles aient ou non un antécédent de maladie de Lyme avérée.

Perspective des cliniciens

Parmi les cliniciens interrogés, qui se spécialisent, notamment, dans la prise en charge de personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme, seuls les docteurs en naturopathie ont recours au test de transformation lymphocytaire. Ils interprètent un résultat positif comme étant en faveur d'une infection par les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* Un des naturopathes a spécifié que ce test lui permettait d'exclure une infection active chez un patient qui aurait été exposé à la bactérie antérieurement. Il a spécifié qu'il appliquait un critère

d'interprétation distinct de celui suggéré par le laboratoire qui réalisait l'analyse. Certains médecins ont précisé que ce type de test est un marqueur de stimulation de l'immunité cellulaire et qu'un résultat positif ne veut pas dire que la maladie est évolutive. Ils ont ajouté que la valeur diagnostique de ce type de test n'a pas été évaluée convenablement et qu'ils ne lui font donc pas confiance pour l'instant.

Les membres du comité consultatif ont dit ne pas avoir d'expérience avec le test de transformation lymphocytaire.

En résumé, aucune étude publiée n'a permis d'évaluer la contribution du test de transformation lymphocytaire au diagnostic de l'état de santé des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants, qu'elles aient ou non un antécédent de maladie de Lyme avérée. De plus, aucune organisation n'a publié de recommandation à ce sujet. Selon les consultations avec les cliniciens qui se spécialisent dans la prise en charge de cette clientèle, le test de transformation lymphocytaire sert à démontrer un trouble du système immunitaire et il est peu utilisé dans la pratique. Ceux qui l'utilisent interprètent les résultats de façon différente de celle recommandée par le fabricant.

5.4. Compte des lymphocytes CD57+/CD3- NK activés

Ce test est basé sur l'observation que le nombre de lymphocytes CD57+ diminuerait chez les personnes atteintes de la maladie de Lyme. Cette analyse n'est pas offerte actuellement par les laboratoires québécois ni par le Laboratoire national de microbiologie.

État des connaissances scientifiques

Aucune revue systématique et aucune étude primaire n'ont été repérées pour évaluer la contribution au diagnostic du compte de lymphocytes CD57+/CD3- NK activés dans le contexte des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants, qu'elles aient ou non un antécédent de maladie de Lyme avérée.

Perspective et recommandations des sociétés savantes et des agences d'évaluation des technologies

Aucun des documents retenus n'a abordé l'utilité clinique du compte des lymphocytes CD57+/CD3- NK activés dans le processus diagnostique de l'état de santé des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants, qu'elles aient ou non un antécédent de maladie de Lyme avérée.

Perspective des cliniciens

Parmi les cliniciens interrogés, qui se spécialisent notamment dans la prise en charge des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme, seuls un médecin et un docteur en naturopathie utilisent

le compte de lymphocytes CD57+/CD3- NK activés dans le processus diagnostique de l'état de santé de leurs patients. Alors que le médecin interprète un résultat positif en faveur du diagnostic d'une infection par les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.*, le docteur en naturopathie y voit plutôt l'indication d'une réaction immunitaire en cours. Certains ont spécifié que les résultats de ce type de test informent sur l'état du système immunitaire, mais qu'ils n'indiquent pas quelle est la cause du problème. Selon eux, le test apporte peu d'information dans le processus diagnostique, et c'est pourquoi ils ne s'en servent pas.

Les membres du comité consultatif ont dit ne pas avoir d'expérience avec le compte des lymphocytes CD57+/CD3- NK activés.

En résumé, aucune étude publiée n'a permis d'évaluer la contribution du compte de lymphocytes CD57+/CD3- NK activés au diagnostic de l'état de santé des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants, qu'elles aient ou non un antécédent de maladie de Lyme avérée. De plus, aucune organisation n'a publié de recommandation à ce sujet. Selon les consultations avec les cliniciens qui se spécialisent dans la prise en charge de cette clientèle, le test de transformation lymphocytaire est peu utilisé en pratique. Il servirait à apprécier l'état du système immunitaire sans toutefois renseigner sur la cause des changements observés.

5.5. Traitement d'épreuve

Le traitement d'épreuve consiste à traiter un patient chez qui une maladie est suspectée afin de confirmer ou d'exclure le diagnostic. Généralement, le traitement est spécifique à l'étiologie de la maladie.

État des connaissances scientifiques

Aucune revue systématique et aucune étude primaire n'ont été repérées pour évaluer la contribution au diagnostic du traitement d'épreuve chez des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants, qu'elles aient ou non un antécédent de maladie de Lyme avérée.

Perspective et recommandations des sociétés savantes et des agences d'évaluation des technologies

Dans le contexte de ce qu'elle nomme symptomatologie/syndrome persistant(e) polymorphe après une possible piqûre de tique (SPPT), la Haute Autorité de Santé recommande un traitement antibiotique d'épreuve de 28 jours lorsque le bilan complet des diagnostics différentiels (infectieux et non infectieux) n'aboutit à aucun diagnostic

précis¹⁷. Si ce traitement s'avère inefficace, le patient devrait pouvoir être inclus dans un protocole de recherche mené dans un des nouveaux centres spécialisés en maladies vectorielles à tiques [HAS, 2018b].

Les 24 sociétés savantes françaises qui se sont dissociées des travaux de la Haute Autorité de Santé, notamment à cause de mésententes relatives au SPPT, recommandent plutôt aux médecins de ne pas proposer une antibiothérapie uniquement pour donner l'impression d'avoir entendu le patient et prétendre avoir répondu à ses attentes, et encore moins dans l'intention de montrer que l'antibiothérapie est inutile. Par ailleurs, selon les auteurs, bien que de tels traitements peuvent, dans certains cas, conduire à une amélioration, les avantages observés seraient souvent transitoires et incomplets en plus d'être associés à des risques pour la santé, dont la sélection de bactéries résistantes aux antibiotiques administrés [Gocko *et al.*, 2019; Jaulhac *et al.*, 2019].

Perspective des cliniciens

La perspective des cliniciens sur le traitement d'épreuve est partagée. La majorité des cliniciens¹⁸ consultés qui se spécialisent, notamment, dans la prise en charge des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme prescrivent un traitement d'épreuve lorsqu'ils estiment que l'hypothèse d'un diagnostic de maladie de Lyme est possible compte tenu du tableau clinique. Deux médecins ont d'ailleurs souligné qu'ils s'assurent que plusieurs autres conditions ont d'abord été exclues chez leurs patients et ils ont précisé que le traitement d'épreuve ne doit pas être offert comme traitement de première intention à tous les patients qui présentent des symptômes persistants.

Le schéma thérapeutique privilégié par ces cliniciens est différent et il reflète l'expérience qu'ils ont acquise au cours de leur carrière. Certains utilisent un seul antibiotique et d'autres administrent une combinaison. Le traitement est généralement choisi selon le tableau clinique du patient (voir la [section 6.3](#) pour en savoir davantage sur les traitements administrés). Une fois qu'il est amorcé, son efficacité est évaluée en fonction de la variation de l'intensité d'au moins quelques symptômes préalablement évoqués par le patient et ciblés par le clinicien lors de l'évaluation. Certains ont spécifié qu'ils recherchaient une régression de 80 % de ces symptômes.

Un des médecins qui se spécialise, notamment, dans la prise en charge des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme a précisé qu'il interprète l'absence de réponse à un schéma thérapeutique combinant différents antibiotiques comme un indicateur de l'exclusion du

¹⁷ Schéma thérapeutique proposé :

- chez l'adulte, traitement anti-infectieux d'épreuve par doxycycline 200 mg/j durant 28 jours en 1^{re} intention. Si la doxycycline est contre-indiquée, notamment chez la femme enceinte aux 2^e et 3^e trimestres de grossesse : azithromycine 1 000 mg en dose de charge puis 500 mg/j durant 15 jours en 2^e intention;
- chez l'enfant de moins de 8 ans, un avis pédiatrique spécialisé est recommandé.

¹⁸ Les docteurs en naturopathie qui exercent dans certaines provinces canadiennes peuvent prescrire des antibiotiques.

diagnostic infectieux, alors qu'un autre évalue l'efficacité de deux schémas thérapeutiques différents avant d'écarter le diagnostic infectieux. En cas d'absence de réponse au premier schéma thérapeutique, les autres cliniciens interrogés semblent plutôt opter pour la modification de la thérapie pharmacologique.

Certains cliniciens ont spécifié qu'ils sont conscients que la réponse au traitement n'indique pas nécessairement que les patients sont atteints d'une infection par les bactéries du complexe *B. burgdorferi. s.l.* Ils estiment plutôt que la réponse au traitement signifie que la cause des symptômes est infectieuse et non psychosomatique.

Pour leur part, les cliniciens du comité consultatif ont mentionné qu'il y a beaucoup de variables trompeuses dans l'évaluation de la réponse à ce type de traitement, dont l'effet placebo, l'infection par un autre micro-organisme sensible à la molécule utilisée et le caractère transitoire de certains symptômes et signes de la maladie de Lyme, même sans traitement. Alors que certains, notamment des microbiologistes-infectiologues, pourraient être en faveur du traitement d'épreuve pour cette clientèle, ils craignent que cette pratique ne mène au surtraitement.

« Il faut à tout prix éviter le dérapage du surtraitement à la demande du patient inquiet. ».

Source : un médecin du comité consultatif

Ainsi, selon ces cliniciens cette pratique devrait être encadrée et s'inscrire à l'intérieur d'un protocole de recherche bien établi. Ils ont ajouté que le traitement d'épreuve ne devrait pas être géré par les professionnels de la santé en première ligne.

En résumé, aucune étude publiée n'a permis d'évaluer la contribution du traitement d'épreuve au diagnostic de l'état de santé des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants, qu'elles aient ou non un antécédent de maladie de Lyme avérée. De plus, les organisations qui publient des recommandations et les cliniciens consultés ont des avis partagés sur cette approche. Alors que les cliniciens du comité consultatif croient que cette pratique devrait faire partie d'un cadre de recherche et être bien balisée, les cliniciens qui se spécialisent, notamment, dans la prise en charge de personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme l'utilisent régulièrement. Parmi ces cliniciens, certains ont toutefois spécifié qu'une évaluation minutieuse du tableau clinique est importante et qu'un traitement d'épreuve ne devrait pas être offert à toutes les personnes qui ont des symptômes systémiques persistants. Le schéma thérapeutique employé par les cliniciens qui administrent le traitement d'épreuve est très variable et reflète l'expérience qu'ils ont acquise avec le temps. Par ailleurs, la majorité des cliniciens consultés, indépendamment de leur pratique, sont d'avis que le traitement d'épreuve ne relève pas de la première ligne.

5.6. Réaction de Jarisch-Herxheimer

La réaction de Jarisch-Herxheimer a initialement été décrite dans le contexte de la syphilis, mais une réaction similaire a aussi été rapportée dans le contexte d'infections par d'autres bactéries de la classe *Spirochaetae*, dont la maladie de Lyme, la fièvre récurrente et la leptospirose. Bien que la présentation de la réaction semble variable d'un individu à l'autre, elle est généralement décrite comme une exacerbation de symptômes systémiques (p. ex. fièvre, frissons, céphalées, myalgies et rash cutané) qui survient au cours des 24 à 48 premières heures de la prise de l'antibiotique et se résout durant les heures suivantes [Butler, 2017]. Différentes hypothèses ont été suggérées pour expliquer le mécanisme d'apparition de la réaction de Jarisch-Herxheimer, dont la libération d'endotoxines lors de la lyse bactérienne, l'hypersensibilité aux spirochètes, l'élimination des spirochètes morts par les phagocytes et l'activation du complément, mais plusieurs de ces hypothèses ne sont pas appuyées par les données scientifiques disponibles (p. ex. les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* ne produisent pas d'endotoxine [Fraser *et al.*, 1997; Takayama *et al.*, 1987]) [Butler, 2017; Pound et May, 2005]. D'ailleurs, aucune démonstration expérimentale de cette réaction n'est disponible dans la littérature, et seuls des cas cliniques sont rapportés. Dans la pratique, il semble que la reconnaissance de la réaction de Jarisch-Herxheimer pose problème, puisqu'elle peut être confondue avec des effets indésirables attendus d'un médicament, une réaction d'hypersensibilité à ce dernier ou même avec le cours de la pathologie. De plus, compte tenu de l'absence d'une définition claire de ce qu'est une réaction de Jarisch-Herxheimer, y compris des symptômes possibles et des agents pathogènes en cause, il semble que ce terme soit souvent employé incorrectement.

La réaction de Jarisch-Herxheimer décrite par les patients consultés, leurs représentants et les cliniciens interrogés qui se spécialisent, notamment, dans la prise en charge de personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme est différente de celle décrite dans la littérature concernant les spirochètes. Les différences se situent surtout en ce qui a trait au moment de son apparition et à la durée des symptômes : moment d'apparition variable, mais généralement durant le premier mois à la suite de l'amorce du traitement, réapparition lors d'un changement dans le schéma thérapeutique, schéma cyclique possible avec perte d'intensité d'une fois à l'autre. Puisqu'il n'existe pas de définition claire de ce qu'est une réaction de Jarisch-Herxheimer, que les travaux de l'INESSS n'avaient pas comme objectif d'élaborer une telle définition et que les symptômes de ce groupe de patients pourraient être dus, chez certains d'entre eux, à différents agents pathogènes qui ne sont pas des spirochètes (voir la [section 3](#) et les sous-sections [4.1.3](#) et [4.2.5](#)), l'INESSS trouve plus juste de se référer à une réaction de type Jarisch-Herxheimer dans ce contexte. Cette appellation est d'ailleurs privilégiée par un des cliniciens consultés (*Jarisch-Herxheimer-like*).

État des connaissances scientifiques

Aucune revue systématique et aucune étude primaire n'ont été repérées pour évaluer la contribution au diagnostic d'une réaction de type Jarisch-Herxheimer chez des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants, qu'elles aient ou non un antécédent de maladie de Lyme avérée.

Perspective et recommandations des sociétés savantes et des agences d'évaluation des technologies

Aucun des documents retenus n'a abordé la contribution d'une réaction de type Jarisch-Herxheimer au diagnostic de l'état de santé des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants, qu'elles aient ou non un antécédent de maladie de Lyme avérée.

Perspective des cliniciens

Selon la majorité des cliniciens qui se spécialisent, notamment, dans la prise en charge de personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme, l'apparition d'une réaction de type Jarisch-Herxheimer est fréquente et intense chez les personnes qui ont des symptômes persistants et dont l'histoire remonte à plusieurs années. Compte tenu de l'intensité que peut prendre la réaction, certains des médecins consultés ont spécifié qu'ils prennent différentes précautions et s'assurent de la condition physique et psychologique de leur patient avant d'amorcer le traitement d'épreuve. Par exemple, ceux qui administrent une thérapie combinée font une introduction séquentielle des antibiotiques avec un temps plus ou moins long entre les molécules selon l'histoire clinique pour diminuer les probabilités d'une réaction trop intense. D'autres s'assurent que les patients qui ont des symptômes dépressifs consultent un psychiatre avant d'amorcer le traitement pour éviter des conséquences malheureuses. Ainsi, l'amorce du traitement d'épreuve ne se passe pas de la même façon pour tous les patients. Ces derniers sont avertis de la possibilité du développement d'une réaction de type Jarisch-Herxheimer et, le cas échéant, de ce qui peut survenir.

« Il se peut que vous alliez passer un très mauvais quart d'heure. Vous allez même avoir l'impression que tous vos symptômes sont accentués et qu'ils reviennent au galop. »

Source : un médecin qui se spécialise dans la prise en charge de personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme.

Certains médecins ont spécifié qu'ils jugent la survenue d'une réaction de type Jarisch-Herxheimer comme une preuve de l'étiologie infectieuse des symptômes du patient. Il a été souligné par certains que, parfois, la réaction de type Jarisch-Herxheimer est tellement forte chez certains patients qu'ils cessent le traitement.

Pour les cliniciens du comité consultatif, la survenue d'une réaction de type Jarisch-Herxheimer n'a pas de contribution au processus diagnostique, et ce, indépendamment de la condition suspectée.

En résumé, aucune étude publiée n'a permis d'évaluer la contribution de la survenue d'une réaction de type Jarisch-Herxheimer lors du traitement au diagnostic de l'état de santé des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants, qu'elles aient ou non un antécédent de maladie de Lyme avérée. De plus, les organisations qui publient des recommandations ne se prononcent pas sur le sujet. Par ailleurs, les cliniciens consultés ont une opinion partagée concernant la survenue de ce type de réaction. En effet, ceux du comité consultatif estiment qu'elle n'a pas de contribution au diagnostic alors que ceux qui se spécialisent, notamment, dans la prise en charge de ces personnes interprètent sa survenue comme une preuve de l'étiologie infectieuse des symptômes de leurs patients.

Approches diagnostiques et analyses de laboratoire : que retenir?

L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'évaluer la contribution du questionnaire d'Horowitz, des tests sérologiques pour la maladie de Lyme interprétés de façon différente à celle recommandée par les CDC, du test de transformation lymphocytaire, du compte des lymphocytes CD57+/CD3- NK activés, du traitement d'épreuve et de la survenue d'une réaction de type Jarisch-Herxheimer au processus diagnostique de l'état de santé des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme, qu'elles aient ou non un antécédent de maladie de Lyme avérée. Bien que l'ensemble de l'information recueillie ne permette pas de statuer à propos de la contribution de ces approches et analyses au diagnostic, elle suggère un apport limité et la nécessité de poursuivre la recherche, notamment pour développer des analyses de laboratoire plus adéquates.

6. TRAITEMENTS ANTI-INFECTIEUX PROLONGÉS SIMPLES OU COMBINÉS

Le recours à des traitements anti-infectieux prolongés simples ou combinés est souvent évoqué par ceux qui sont d'avis que les symptômes systémiques généraux et persistants sont dus à une infection active des bactéries du complexe *B. burgdorferi* s.l. Selon eux, l'infection active serait attribuable à la subsistance des bactéries dans des endroits difficiles d'accès par les antibiotiques habituellement administrés dans le contexte de la maladie de Lyme ou à la présence de bactéries qui ont acquis une forme tolérante à ces médicaments chez les personnes avec un antécédent de maladie de Lyme avérée, alors qu'elle serait due à un sous-diagnostic en raison d'un résultat négatif de sérologie, de la transmission de la bactérie indépendamment des tiques ou de la présence d'infections concomitantes chez les personnes qui n'ont pas d'antécédent de maladie de Lyme avérée.

Une revue systématique de la littérature scientifique a été conduite afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité des traitements anti-infectieux prolongés simples ou combinés dans le contexte des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme, qu'elles aient ou non un antécédent de maladie de Lyme avérée.

Cette section présente l'état actuel des connaissances scientifiques sur les traitements anti-infectieux prolongés ainsi que la perspective des organisations qui publient des recommandations et celle des cliniciens, qu'ils prennent ou non en charge les patients avec des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme.

6.1. État des connaissances scientifiques

Les seules études scientifiques pertinentes repérées dans la littérature ont porté sur des personnes âgées de 18 ans et plus qui présentaient des symptômes systémiques généraux et persistants depuis plusieurs mois et qui avaient reçu antérieurement un diagnostic et un traitement contre la maladie de Lyme (la majorité des études ont employé les critères de surveillance des CDC). Aucune information n'a été trouvée dans la littérature scientifique concernant l'efficacité et l'innocuité des traitements offerts à la population pédiatrique ou aux personnes qui n'avaient pas d'antécédent de maladie de Lyme avérée.

Huit études ont été retenues pour évaluer l'efficacité et l'innocuité des traitements anti-infectieux prolongés, trois ont évalué une mono-antibiothérapie [Cameron, 2008; Fallon *et al.*, 2008; Krupp *et al.*, 2003], cinq ont évalué une combinaison d'antibiotiques [Berende *et al.*, 2019; Horowitz et Freeman, 2019; Berende *et al.*, 2016; Kaplan *et al.*, 2003; Klempner *et al.*, 2001] et deux ont évalué une combinaison d'antibiotiques et d'anti-infectieux [Berende *et al.*, 2019; Berende *et al.*, 2016]. Une seule étude a tenu compte des infections concomitantes possibles chez les participants [Horowitz et

Freeman, 2019]. Mise à part une étude qui a été menée en Europe par l'équipe de Berende, les autres études incluses ont toutes été conduites en Amérique du Nord. Les tableaux d'extraction des données issues de ces études sont présentés à l'annexe L du document d'annexes complémentaires.

Il y a un débat dans la communauté médicale concernant l'interprétation des études primaires relatives aux traitements anti-infectieux prolongés simples ou combinés chez des sujets qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme. En effet, de nombreuses études ont réévalué plusieurs des essais cliniques à répartition aléatoire présentés dans les sous-sections suivantes, et certains auteurs ont formulé des conclusions opposées à celles des auteurs des études primaires (p. ex. [DeLong *et al.*, 2012; Fallon *et al.*, 2012]). Les données présentées dans cette section proviennent des études originales ainsi que d'une revue systématique.

6.1.1. Traitement antibiotique prolongé simple

Les trois études retenues pour évaluer l'efficacité et l'innocuité d'un traitement antibiotique prolongé simple ont fait la comparaison avec un groupe placebo. Deux d'entre elles ont examiné l'effet de la ceftriaxone intraveineuse [Fallon *et al.*, 2008; Krupp *et al.*, 2003] tandis que la troisième [Cameron, 2008] a évalué l'efficacité de l'amoxicilline administrée par voie orale. Ces études ont toutes été conduites aux États-Unis.

6.1.1.1. Ceftriaxone intraveineuse versus placebo

Efficacité

Dans l'essai clinique de Fallon [2008], les participants ont été répartis de manière aléatoire dans les deux bras de traitement selon un ratio 2 : 1 en faveur du groupe traité. Les 37 participants ont reçu une dose quotidienne intraveineuse de 2 g de ceftriaxone durant 10 semaines (n = 23) versus une solution saline de 0,9 % pour le groupe placebo (n = 14). Un groupe témoin comprenant 20 individus sains a également été ajouté à l'étude. Le critère principal de jugement était l'amélioration des fonctions cognitives mesurée dans six domaines. L'amélioration de la qualité de vie mesurée à l'aide de l'échelle SF-36, la diminution de certains symptômes tels que la fatigue ainsi que la survenue d'effets indésirables en cours de traitement ont également été mesurées comme paramètres secondaires. Les différents critères de jugement ont été mesurés et analysés à 12 et 24 semaines après le début du traitement.

Tableau 11 Évaluation des fonctions cognitives globales selon les différents groupes de traitement et les temps de suivi

Groupe	Score Moyenne (SD)		Valeur de l'effet (T12/T0)	Score Moyenne (SD)	Valeur de l'effet (T24/T0)
	T0	T12		T24	
Ceftriaxone	n = 23 - 0,49 (0,63)	n = 20 - 0,05 (0,74)	0,81	n = 20 - 0,14 (0,68)	1,1
Placébo	n = 14 - 0,28 (0,54)	n = 12 - 0,09 (0,50)	0,30	n = 12 - 0,06 (0,46)	0,72
Témoin	n = 18 0,55 (0,40)	n = 18 0,61 (0,36)	0,26	n = 18 0,70 (0,37)	0,58

Source : Fallon *et al.*, 2008.

Sigles : n : nombre d'individus; SD : déviation standard, de l'anglais *standard deviation*; T0 : mesure avant l'amorce du traitement; T12 : mesure 12 semaines après le début du traitement, T24 : mesure 24 semaines après le début du traitement.

Une amélioration statistiquement significative des performances cognitives globales a été observée à la semaine 12 comparativement à l'entrée dans l'étude pour le groupe des participants qui ont reçu la ceftriaxone ($p < 0,01$), alors que l'amélioration n'était pas statistiquement significative dans le groupe qui avait reçu le placebo ($p = 0,15$) et dans le groupe témoin ($p = 0,51$) (tableau 11). Cette amélioration des performances cognitives observée à la semaine 12 était plus grande pour le groupe qui avait reçu la ceftriaxone comparativement au groupe qui avait reçu le placebo ($p = 0,05$) et au groupe témoin ($p < 0,01$). À la semaine 24, l'amélioration des performances cognitives globales comparativement à l'entrée dans l'étude était statistiquement significative pour le groupe de participants qui avaient reçu la ceftriaxone ($p < 0,01$), mais aussi pour le groupe qui avait reçu le placebo ($p < 0,01$). Toutefois, il n'y avait plus de différence statistiquement significative entre les groupes ($p = 0,76$ ceftriaxone vs placebo et $p = 0,11$ ceftriaxone vs témoin). Les auteurs ont conclu qu'un traitement prolongé à la ceftriaxone pourrait avoir un avantage réel, mais non soutenu dans le temps en ce qui concerne les fonctions cognitives. Du point de vue des paramètres d'évaluation secondaires sur l'amélioration de la qualité de vie et la diminution de certains symptômes, les résultats ont suggéré que le traitement à base de ceftriaxone pouvait avoir des avantages à long terme sur la condition des patients les plus sévèrement atteints sur les plans de la douleur, de la fatigue et des troubles physiques au moment de l'entrée dans l'étude. D'ailleurs, une analyse *post hoc* a démontré que, à la semaine 24, 67 % des personnes qui avaient reçu l'antibiotique avaient une diminution du niveau de fatigue comparativement à 25 % des personnes qui avaient reçu le placebo ($p = 0,05$) [Fallon *et al.*, 2008].

Bien que les résultats présentés dans cette étude semblent prometteurs, elle comporte certaines limites qui méritent d'être soulignées. D'abord, en raison des critères d'inclusion restrictifs, seulement 1 % des patients initialement évalués ($n = 3\,368$) ont été inclus. La taille réelle de l'échantillon ($n = 37$) est donc inférieure au nombre de participants recommandé ($n = 45$) pour avoir une puissance suffisante afin de tirer des conclusions solides. Dans cette étude, le double aveugle peut également sembler incertain, puisque la solution saline administrée à titre de placebo (transparente) avait un aspect différent de la ceftriaxone (de blanc à jaune pâle). Par ailleurs, puisque les résultats ont été obtenus sur une cohorte de patients séropositifs pour la maladie de

Lyme et présentant des troubles subjectifs de la mémoire qui avaient commencé après le début de la maladie, la généralisabilité et la transférabilité des résultats aux patients qui présentent des symptômes persistants post-traitement sans déficience cognitive et ceux qui ont une sérologie négative sont difficiles à apprécier. Enfin, les résultats obtenus via les analyses *post hoc* peuvent être sujets à de nombreux biais.

Dans l'essai clinique à répartition aléatoire mené par Krupp [2003], les participants ont reçu une dose quotidienne intraveineuse de 2 g de ceftriaxone durant 28 jours versus un placebo. Au total, 55 participants ont été inclus dans l'étude, dont 26 dans le groupe traité et 22 dans le groupe placebo. Cette étude avait trois principaux critères de jugement, soit une amélioration du niveau de fatigue et de la performance cognitive (vitesse de traitement des données) ainsi que la clairance d'un antigène bactérien (OspA) présent dans le liquide céphalorachidien pour évaluer la persistance de l'infection. Les différentes mesures ont été prises après un mois de traitement et au cours de la période de suivi à 6 mois (5 mois post-traitement).

Krupp et ses collaborateurs [2003] ont conclu qu'un traitement de quatre semaines à la ceftriaxone intraveineuse (IV) serait plus efficace que le placebo concernant le niveau de fatigue ressentie par les différents participants, une différence statistiquement significative (69 % des participants ont montré une amélioration contre 23 %, $p = 0,001$). Par contre, ils ont conclu que le traitement n'aurait aucune efficacité quant à l'amélioration des fonctions cognitives sur les plans de la vitesse de réalisation des opérations mentales et du traitement des données (*mental speed*). Aucun effet bénéfique du traitement n'a été observé en lien avec la mesure en laboratoire de la persistance de l'infection. Contrairement à l'étude de Fallon et ses collaborateurs [2008], les données obtenues par Krupp et son équipe ont démontré une efficacité maximale chez les patients les moins symptomatiques [Krupp *et al.*, 2003].

Dans cette étude, bien qu'il soit non significatif, un effet placebo important a tout de même été observé chez certains participants puisque, de manière générale, les auteurs ont noté une amélioration du score de fatigue de 0,5 point dans le groupe placebo, soit une amélioration proche de la différence jugée significative par les auteurs (0,7 point). Selon les résultats, 23 % des patients traités par placebo ont également rapporté une amélioration supérieure ou égale à 0,7 point de leur score de fatigue de base après 6 mois. Par ailleurs, une incertitude méthodologique peut être soulevée relativement au double aveugle de cette étude, puisque celui-ci était laissé à la discrétion du pharmacien présent sur le site. Finalement, à 6 mois, seuls 32 % des patients du groupe placebo étaient encore dans leur groupe contre 69 % du groupe ceftriaxone, ce qui constitue dans les deux cas un fort taux de perte au suivi et un biais important qui peut limiter l'interprétation des résultats.

Selon la méta-analyse du National Institute for Health and Care Excellence [NICE, 2018a], en combinant les résultats obtenus par Fallon [2008] et Krupp [2003] lors de leurs analyses à 24 semaines, les patients assignés à la ceftriaxone ont montré une diminution statistiquement significative de la fatigue par rapport au groupe placebo ($p = 0,01$) avec une différence moyenne équivalente à - 0,88 et un intervalle de confiance à 95 % (IC95 %)

variant entre - 1,55 et 0,21. Aucun effet bénéfique du traitement n'a été observé en ce qui a trait à la fonction cognitive.

De ce fait, les niveaux de preuve scientifique associés à la performance cognitive globale, à la vitesse de réalisation des opérations mentales et au traitement des données, à la qualité de vie, à la diminution de la fatigue ainsi qu'au niveau de la douleur à la suite de l'usage de la ceftriaxone IV comparativement à l'usage d'un placebo après 12 ou 24 semaines de suivi ont été jugés faibles compte tenu des limites et des biais des deux études incluses dans cette analyse (annexe M du document d'annexes complémentaires).

Innocuité

Selon les données rapportées par l'étude de Fallon [2008], 26,1 % (6/23) des participants inclus dans le groupe traité auraient rapporté au moins un événement indésirable contre 7,1 % (1/14) dans le groupe placebo. Selon les conclusions de la méta-analyse du National Institute for Health and Care Excellence, les patients exposés à la ceftriaxone auraient 3,65 fois plus de risques d'avoir un effet indésirable par rapport à ceux du groupe placebo. Cette différence n'est cependant pas statistiquement significative; risque relatif (RR) (IC95 %) = 3,65 (0,49 à 27,26), $p = 0,21$ [NICE, 2018a].

Dans l'étude de Krupp [2003], aucune différence statistiquement significative quant à la survenue d'effets indésirables n'a été observée entre les deux bras de traitement. Les auteurs rapportent cependant que certains effets indésirables, dont la diarrhée, ont été observés plus souvent dans le groupe en traitement (43 % vs 25 %). Quatre effets indésirables potentiellement mortels sont survenus au cours de l'étude et ont nécessité une hospitalisation : trois cas de septicémie IV (dans le groupe placebo) et un cas d'anaphylaxie (dans le groupe ceftriaxone).

Le niveau de preuve scientifique relatif à la survenue des effets indésirables rencontrés à la suite de l'utilisation de la ceftriaxone IV comparativement au placebo a été jugé faible compte tenu des limites et des biais des deux études incluses dans cette analyse (annexe M du document d'annexes complémentaires).

6.1.1.2. Amoxicilline *per os* versus placebo

Efficacité

Dans l'étude de Cameron [2008], les participants ont soit reçu le placebo ou une dose quotidienne de 3 g d'amoxicilline par voie orale durant une période de 3 mois. Ces patients ont été répartis au hasard dans l'un des deux groupes selon un rapport 1 : 2. L'efficacité de l'amoxicilline versus le placebo a été analysée en fonction des 48 participants qui ont complété l'étude et non en fonction du nombre de patients qui avait été initialement répartis aléatoirement (*randomisés*). Le critère principal de jugement était une mesure de la qualité de vie évaluée à l'aide du questionnaire SF-36. La survenue d'effets indésirables en cours de traitement a également été répertoriée. Les différents critères de jugement ont été évalués à l'inclusion et 12 semaines post-traitement ([tableau 12](#)).

Tableau 12 Mesure de la qualité de vie douze semaines après la fin de la période de traitement du groupe qui a reçu de l'amoxicilline vs le groupe placebo

Composante de la qualité de vie	Moyenne d'amélioration du score SF-36 ($\pm$ SD)		Écart*	Valeur de p
	Amoxicilline (n = 31)	Placebo (n = 14)		
Santé physique	8,5 (11)	7 (7)	1,5	NS
Santé mentale	14,4 (6.2)	6.2 (11)	8,2	0,04

Source : Cameron, 2008.

Sigles : ES : erreur standard; n : nombre d'individus; NS : non significatif; SD : déviation standard, de l'anglais *standard deviation*.

* En se basant sur l'étude de Klempner [2001], une amélioration était considérée comme significative si la variation du résultat était supérieure à plus de deux fois la valeur de l'ES (2 ES); pour la composante physique, 2 ES = 6,5 points et pour la composante de santé mentale, 2 ES = 7,9 points.

Selon les données de l'étude, une augmentation statistiquement significative de la qualité de vie a été observée pour le groupe traité par l'amoxicilline comparativement au groupe qui avait reçu le placebo, mais uniquement pour les composantes de santé mentale. Cependant, en raison du taux élevé d'abandon et de perte au suivi (près de 50 %) ainsi que du biais d'attrition possible, l'auteur mentionne que les résultats obtenus doivent être interprétés avec prudence et que l'étude devrait plutôt être considérée uniquement à titre exploratoire [Cameron, 2008].

Les analyses effectuées par le National Institute for Health and Care Excellence vont dans le même sens et concluent qu'il n'y a pas de différence significative quant à l'amélioration de la qualité de vie en lien avec la santé physique des participants dans les deux bras de traitement (différence moyenne de 1,5 [IC95 % : 3,83 à 6,83], $p = 0,58$). Les patients qui ont reçu un traitement à l'amoxicilline présenteraient cependant une amélioration statistiquement significative de la qualité de vie en lien avec la composante de la santé mentale, qui se manifesterait par une augmentation moyenne de 8,2 points ([IC95 % : 2,04 à 14,36], $p = 0,009$) par rapport au groupe placebo. Bien que cette différence soit jugée significative, elle est tout de même à interpréter avec prudence en raison du large intervalle de confiance [NICE, 2018a].

De ce fait, les niveaux de preuve scientifique relatifs à l'efficacité de l'amoxicilline comparativement au placebo ont été jugés faibles considérant les limites et les biais de l'étude incluse dans cette analyse (annexe M du document d'annexes complémentaires).

Innocuité

Les effets indésirables ont été analysés selon une analyse en intention de traiter (n = 86) (tableau 13). De manière générale, l'amoxicilline a été bien tolérée par l'ensemble des participants. Seulement deux d'entre eux ont dû abandonner l'étude en raison d'effets indésirables (un dans chacun des deux groupes). Les diarrhées, les nausées et les réactions de Jarisch-Herxheimer ont été les effets indésirables les plus souvent

rapportés. L'incidence des réactions de Jarisch-Herxheimer a par contre été similaire entre le groupe traité par l'amoxicilline et le groupe placebo.

Tableau 13 Effets indésirables et abandons observés en cours de traitement

Effet indésirable	Nombre de participants (%)			Valeur de <i>p</i>
	Amoxicilline n = 52	Placebo n = 34	Total n = 86	
Tout type d'EI	20 (39)	12 (35)	32 (37)	NS
Réaction Jarisch-Herxheimer	5 (10)	3 (9)	8 (9)	NS
Abandons liés aux EI	1 (2)	1 (3)	2 (2)	NS

Source : Cameron, 2008.

Sigles : EI : effets indésirables; n : nombre d'individus; NS : non significatif.

Selon l'analyse du National Institute for Health and Care Excellence, le risque relatif de survenue d'un effet indésirable, peu importe sa nature, serait de 1,09 (IC95 % : 0,62 à 1,93, $p = 0,77$), et donc non significatif [NICE, 2018a].

Le niveau de preuve scientifique relatif à la survenue des effets indésirables à la suite de l'utilisation de l'amoxicilline comparativement au placebo a été jugé faible compte tenu des limites et des biais de l'étude incluse (annexe M du document d'annexes complémentaires).

6.1.2. Traitement antibiotique prolongé combiné

Cinq études ont évalué l'efficacité et l'innocuité d'un traitement antibiotique prolongé combiné comparativement à un traitement placebo. Quatre d'entre elles ont étudié l'effet de la ceftriaxone intraveineuse combinée avec de la doxycycline administrée par voie orale [Berende *et al.*, 2019; Berende *et al.*, 2016; Kaplan *et al.*, 2003; Klempner *et al.*, 2001], tandis que la cinquième [Horowitz et Freeman, 2019] a évalué l'efficacité de la dapsons en combinaison avec d'autres antibiotiques (rifampicine/tétracycline/céphalosporine). Les deux études de Berende [2019; 2016] portaient sur les mêmes cohortes de participants; il en est de même pour les études de Klempner [2001] et Kaplan [2003] qui portaient aussi sur les mêmes cohortes de participants.

6.1.2.1. Ceftriaxone IV/doxycycline *per os* versus placebo

Efficacité

Klempner et ses collaborateurs [2001] ont réalisé deux essais parallèles avec la même méthodologie. Un des essais incluait des patients séropositifs tandis que, dans le deuxième, les patients étaient séronégatifs avec antécédent d'érythème migrant. Dans chaque essai, les patients ont été répartis aléatoirement entre un groupe traité par placebo et un groupe traité par ceftriaxone (2 g/j durant 30 jours) suivie de doxycycline (200 mg/j durant 60 jours). Le principal critère de jugement était une mesure de la qualité de vie à l'aide du questionnaire SF-36. Les auteurs ont également étudié la survenue

d'effets indésirables en cours de traitement. Les deux essais ont été arrêtés avant l'inclusion des 260 participants initialement prévus, car une analyse intermédiaire en intention de traiter chez les 115 premiers participants traités n'a montré aucune différence significative entre les groupes placebo et antibiotique, tant dans l'étude avec les participants séropositifs que séronégatifs ou encore dans les deux études combinées (tableau 14).

Tableau 14 Mesure de la qualité de vie lors de l'analyse intermédiaire du groupe qui a reçu une combinaison d'antibiotiques (ceftriaxone/doxycycline) vs le groupe placebo 24 semaines après le début du traitement

Composante de la qualité de vie	Patients séropositifs			Patients séronégatifs		
	Participant avec amélioration* (%)		Différence des risques (IC95 %)	Participant avec amélioration* (%)		Différence des risques (IC95 %)
	AB (n = 35)	Placebo (n = 35)		AB (n = 22)	Placebo (n = 23)	
Santé physique	11 (31)	10 (29)	3 (- 19 à 24)	9 (41)	5 (22)	19 (- 7 à 46)
Santé mentale	11 (31)	16 (46)	- 14 (- 37 à 8)	8 (36)	6 (26)	10 (- 17 à 37)
Total	13 (37)	14 (40)	- 3 (- 26 à 20)	10 (45)	7 (30)	15 (- 13 à 43)

Source : Klempner *et al.*, 2001.

Sigles : AB : antibiotiques : ceftriaxone (IV)/doxycycline; ES : erreur standard; IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; n : nombre.

* Participants chez qui le score SF-36 s'est amélioré de plus de deux fois la valeur de l'ES (2 ES). Pour la composante physique, 2 ES = 6,5 points et pour la composante de santé mentale, 2 ES = 7,9 points.

Les auteurs ont conclu qu'un traitement combiné de 4 semaines avec la ceftriaxone intraveineuse suivie de 8 semaines de doxycycline orale n'était pas plus efficace que le placebo pour améliorer la qualité de vie des patients présentant des symptômes persistants post-traitement, qu'ils aient ou non des anticorps spécifiques contre les bactéries du complexe *B. burgdoferi* s.l. [Klempner *et al.*, 2001]. La méta-analyse effectuée par le National Institute for Health and Care Excellence comprend uniquement les données des deux groupes de patients combinés [NICE, 2018a]. Les analyses arrivent aux mêmes conclusions que Klempner [2001], à savoir qu'il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre les deux bras de traitement quant à l'amélioration de la qualité de vie, tant en ce qui concerne la composante de santé physique (RR = 1,36 [IC95 % : 0,77 à 2,38], $p = 0,29$) que la composante de santé mentale (RR = 0,88 [IC95 % : 0,54 à 1,44], $p = 0,61$) (annexe L du document d'annexes complémentaires) [NICE, 2018a].

Les niveaux de preuve scientifique associés à l'efficacité d'un traitement combiné de ceftriaxone et de doxycycline comparativement à un traitement placebo ont été jugés faibles compte tenu des limites et des biais de l'étude incluse dans cette analyse (annexe M du document d'annexes complémentaires).

L'étude de Kaplan [2003] portait sur les mêmes participants que l'étude de Klempner [2001], mais elle avait comme objectif d'évaluer l'effet du traitement combiné de 4 semaines à la ceftriaxone intraveineuse suivie de 8 semaines de doxycycline orale sur l'amélioration de la fonction cognitive (mémoire, attention, fonction exécutive et dépression). Des mesures ont été recueillies 90 jours et 180 jours après la fin du traitement, mais aucune différence significative n'a été observée entre les groupes traités combinés et les groupes placebo combinés. Les auteurs ont conclu qu'un traitement antibiotique additionnel n'avait pas d'effet chez les personnes qui ont reçu une antibiothérapie standard pour traiter la maladie de Lyme, et qui rapportent avoir des symptômes neurocognitifs sans toutefois avoir de signes objectifs d'une infection persistante par les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* ou de troubles cognitifs.

Encore ici, les deux études comportent plusieurs limites. D'abord, la taille réelle des échantillons de 51 et 78 pour les deux essais cliniques à répartition aléatoire était nettement inférieure aux 194 exigés afin d'avoir une puissance suffisante pour tirer des conclusions solides. Cet aspect soulève également la question de la représentativité des participants inclus. Un effet placebo a aussi été observé chez 36 % des participants de l'étude, notamment en ce qui a trait à la diminution du niveau de fatigue qui a été observée autant dans le bras en traitement que dans le groupe placebo. Finalement, l'étude a été arrêtée prématurément après 3 mois de traitement. En effet, lors de l'analyse intermédiaire, les chances d'aboutir à l'efficacité du traitement étaient inférieures à 5 %.

Le niveau de preuve scientifique associé à l'amélioration des performances cognitives a été jugé faible compte tenu des limites et des biais de l'étude incluse dans cette analyse (annexe M du document d'annexes complémentaires).

Innocuité

Dans l'étude de Klempner [2001], au moins un effet indésirable a été rapporté chez 16 des 64 patients (25 %) en traitement par antibiotiques comparativement à 11 des 65 patients (17 %) dans les groupes placebos. La plupart des effets indésirables rapportés étaient mineurs et se sont résolus rapidement sans laisser de séquelles et sans nécessiter d'interventions supplémentaires. Deux patients en traitement antibiotique ont par contre développé des effets indésirables plus graves au cours des quatre semaines de traitement intraveineux avec la ceftriaxone. Un a subi une embolie pulmonaire et l'autre présentait de la fièvre, de l'anémie et des saignements gastro-intestinaux. Bien qu'aucune différence significative n'ait été trouvée quant au taux global de survenue des effets indésirables dans les deux bras de traitement, certains symptômes tels que les éruptions cutanées, la diarrhée et le prurit vaginal sont survenus plus fréquemment chez les patients traités par antibiotiques (9 patients sur 64, 14 %) que chez ceux des groupes placebos (2 patients sur 65,3 %). Puisque l'étude de Kaplan [2003] reprend la même cohorte de patients que l'étude de Klempner [2001], les conclusions quant à la survenue d'effets indésirables étaient les mêmes. De plus, les conclusions de la méta-analyse du National Institute for Health and Care Excellence (NICE) vont dans le même sens, à savoir qu'il n'y a pas de différence statistiquement

significative quant à la survenue des effets indésirables dans ce contexte (RR = 1,48 [IC95 % : 0,74 à 2,93], p = 0,26) [NICE, 2018a].

Le niveau de preuve scientifique associé à l'innocuité d'un traitement combiné de ceftriaxone et de doxycycline comparativement à un traitement placebo a été jugé faible compte tenu des limites et des biais de l'étude incluse (annexe M du document d'annexes complémentaires).

6.1.2.2. Ceftriaxone IV/doxycycline *per os* versus ceftriaxone IV/placebo

Efficacité

L'essai clinique à répartition aléatoire *Persistent Lyme Empiric Antibiotic Study Europe* (PLEASE) comprenait au total trois bras de traitement [Berende *et al.*, 2016]. Tous les participants ont d'abord reçu une dose quotidienne intraveineuse de 2 g de ceftriaxone durant 2 semaines parce qu'il a été jugé contraire à l'éthique de refuser le traitement aux patients qui pourraient avoir une infection active lors de l'inclusion. À la fin de cette phase initiale du traitement, les participants ont été répartis au hasard dans l'un des trois groupes selon un rapport 1 : 1 : 1 et ont reçu par voie orale les différents composés à l'étude durant une période de 12 semaines. Les résultats obtenus chez les participants qui avaient reçu de la doxycycline ou un placebo sont présentés dans cette sous-section alors que ceux obtenus chez les participants qui avaient reçu d'autres types d'anti-infectieux sont présentés à la sous-section suivante (voir la [sous-section 6.1.3](#)). Les participants du groupe doxycycline ont reçu 100 mg de doxycycline en association avec un placebo deux fois par jour, alors que ceux du groupe placebo ont reçu deux capsules placebo différentes deux fois par jour. Le paramètre d'évaluation primaire était une évaluation subjective de la qualité de vie à la fin de la période de traitement et les paramètres d'évaluation secondaires étaient des aspects de la santé physique et de la santé mentale ainsi que la fatigue (tableau 15).

Tableau 15 Mesure de la qualité de vie et du niveau de fatigue à la fin de la période de traitement du groupe doxycycline vs groupe placebo

Paramètre évalué	Score* (IC95 %)		Écart† (IC95 %)
	Doxycycline (n = 86)	Placebo (n = 98)	
Santé physique (score SF-36)	35,0 (33,5 à 36,5)	34,8 (33,4 à 36,2)	0,2 (- 2,4 à 2,8)
Santé mentale (score SF-36)	40,2 (38,6 à 41,9)	40,1 (38,6 à 41,7)	0,1 (- 2,7 à 2,9)
Sévérité de la fatigue (échelle§)	39,4 (37,3 à 41,5)	38,3 (36,3 à 40,2)	1,1 (- 2,4 à 4,6)

Source : Berende *et al.*, 2016.

Sigles : IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; n : nombre.

* Peu importe l'échelle utilisée, un score plus élevé indique une meilleure qualité de vie ou une fatigue plus importante.

† Un effet du traitement cliniquement favorable se traduit par un écart d'au moins 3 points.

§ Échelle de sévérité de la fatigue. Les scores vont de 8 à 56.

Selon les conclusions de l'étude PLEASE, un traitement antibiotique de 14 semaines avec une combinaison de ceftriaxone et de doxycycline n'apporterait aucun avantage clinique au-delà de celui observé lors d'un traitement à plus court terme de 2 semaines avec de la ceftriaxone concernant les aspects physiques ou mentaux de la qualité de vie et le niveau de fatigue ressentie chez les personnes qui présentent des symptômes persistants associés la maladie de Lyme. Aucun changement important n'a été observé à l'occasion du suivi de 26 semaines après la fin de la période de traitement [Berende *et al.*, 2016]. Les conclusions de la méta-analyse du National Institute for Health and Care Excellence vont dans le même sens, à savoir qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative quant à l'amélioration de la santé physique liée à la qualité de vie (différence moyenne obtenue entre les deux groupes de 0,20 [IC95 % : - 1,82 à 2,22], $p = 0,85$) [NICE, 2018a].

L'étude de Berende [2019] portait sur la même cohorte de participants, mais elle visait à évaluer l'effet de la combinaison de ceftriaxone et de doxycycline sur les performances cognitives. Plusieurs paramètres ont été évalués dans l'étude, mais aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée entre les différents groupes de traitement.

Dans l'ensemble, les résultats obtenus par l'étude de Berende et ses collaborateurs [2019; 2016] suggèrent la présence d'un effet placebo important, puisqu'une amélioration notable de la qualité de vie a été observée chez l'ensemble des 280 participants à la suite du traitement initial de 2 semaines avec la ceftriaxone. En réponse à une critique de Wormser [2016], les auteurs de l'étude PLEASE ont effectivement reconnu que cette augmentation pourrait être attribuée à un effet placebo pour l'ensemble des participants.

Les niveaux de preuve scientifique associés à l'amélioration de la qualité de vie et à la diminution de la fatigue à la suite de l'utilisation de la ceftriaxone IV suivie de la doxycycline *per os* versus ceftriaxone IV/placébo ont été jugés faibles considérant, notamment, les limites méthodologiques de l'étude et le fait que la population incluse n'était pas vraiment généralisable, puisque les participants à l'étude venaient de l'Europe où les géoespèces responsables de la maladie sont différentes de celles de l'Amérique du Nord (annexe M du document d'annexes complémentaires).

Innocuité

Les données de l'étude PLEASE et celles rapportées par la méta-analyse du National Institute for Health and Care Excellence démontrent qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative quant à la survenue des effets indésirables ($RR = 1,41$ [IC95 % : 0,99 à 1,99], $p = 0,05$) et l'abandon des participants lié à la survenue d'un effet indésirable ($RR = 0,85$ [IC95 % : 0,20 à 3,71], $p = 0,83$) entre les deux bras de traitement [Berende *et al.*, 2019; NICE, 2018a; Berende *et al.*, 2016].

Les niveaux de preuve scientifique associés à la survenue des effets indésirables ou à l'arrêt du traitement en raison des effets indésirables ont été jugés faibles compte tenu des limites et des biais de l'étude incluse (annexe M du document d'annexes complémentaires).

6.1.2.3. Combinaison dapsons et autres antibiotiques

Efficacité

Horowitz et Freeman [2019] ont réalisé une étude observationnelle sur l'efficacité de la dapsons en combinaison avec d'autres antibiotiques, portant sur 200 personnes âgées de 18 ans et plus qui présentaient des symptômes persistants associés à la maladie de Lyme depuis au moins un an. Les participants ont été séparés en deux bras de traitement selon que les infections concomitantes avaient été diagnostiquées par sérologie ou par PCR ainsi que selon la réponse et la tolérance aux traitements antérieurs. Dans le premier groupe, les participants ont reçu une combinaison de traitements associant tétracycline, rifampicine et dapsons, alors que dans le deuxième groupe les participants ont reçu, en plus de cette combinaison, un traitement par céphalosporine (céfuroxime axétil ou cefdinir) ou macrolide (clarithromycine ou azithromycine). Cette étude ne comporte pas de groupe témoin. Tous les patients ont reçu au moins trois traitements probiotiques différents. Les doses de dapsons variaient entre 25 mg et 100 mg. Le plan de traitement variait d'un patient à l'autre selon la survenue de réactions de type Jarisch-Herxheimer ou d'effets indésirables en cours de traitement. La dapsons pouvait être prise quotidiennement, trois jours par semaine ou tous les deux jours. Les doses et les voies d'administration des autres antibiotiques évalués ne sont pas mentionnées dans l'étude. Le critère principal de jugement était l'évaluation subjective de huit symptômes par les patients, dont la fatigue, les douleurs articulaires/musculaires, les troubles du sommeil et les déficits cognitifs. L'efficacité des différents traitements a été évaluée à l'entrée des patients dans l'étude et après 6 mois de traitement, à l'aide d'un questionnaire utilisant des échelles semi-quantitatives graduées de 1 à 5 où 1 représente l'absence de symptôme et 5 représente les symptômes les plus sévères. L'efficacité de la dapsons a été analysée en fonction des 165 participants qui ont complété l'étude et non en fonction du nombre de patients qui y avaient été initialement inclus.

Selon une analyse qui a comparé la sévérité des différents symptômes ressentis par les participants lors de leur entrée dans l'étude avec ceux ressentis après six mois de thérapie combinée avec la dapsons ([tableau 16](#)), les auteurs ont conclu que la thérapie combinée a réduit de façon significative la totalité des symptômes cliniques évalués chez l'ensemble des participants. Aucune différence statistiquement significative n'a cependant été trouvée entre les deux groupes de traitement (avec ou sans céphalosporine ou macrolide), et ce, peu importe la dose de dapsons administrée.

Le manque d'information sur les médicaments associés, la durée incertaine du traitement, la présence de nombreux traitements non validés pris simultanément et l'absence d'un groupe témoin empêchent l'interprétation des résultats sur l'efficacité de la dapsons chez ces patients. De ce fait, les niveaux de preuve scientifique ont été jugés insuffisants compte tenu des limites et des biais de l'étude incluse (annexe M du document d'annexes complémentaires).

Tableau 16 Pourcentage de sévérité pour chaque symptôme évalué par les participants lors de leur entrée dans l'étude (T0) et après six mois (T6) de thérapie combinée

Symptôme	Indice de sévérité	Participants en % (n = 165)		<i>t</i> -test et valeur de <i>p</i> T0 vs T6 (n = 164)
		T0	T6	
Fatigue	1	3,0	9,1	$t = 10,69; p < 0,001$
	2	9,1	26,7	
	3	25,5	37,0	
	4	39,4	20,0	
	5	23,0	7,3	
Douleur musculaire/articulaire	1	12,7	18,8	$t = 8,13; p < 0,001$
	2	13,3	34,5	
	3	30,3	27,6	
	4	31,5	13,9	
	5	12,1	4,8	
Maux de tête	1	35,8	40,0	$t = 5,35; p < 0,001$
	2	19,4	37,6	
	3	24,8	12,7	
	4	12,1	5,5	
	5	7,9	4,2	
Malaise et / ou engourdissement et / ou brûlure aux extrémités	1	26,1	37,0	$t = 6,71; p < 0,001$
	2	24,8	35,8	
	3	27,9	15,8	
	4	13,3	7,9	
	5	7,9	3,6	
Trouble du sommeil	1	17,6	24,8	$t = 6,17; p < 0,001$
	2	18,8	29,7	
	3	25,5	24,2	
	4	21,8	11,5	
	5	16,4	9,7	
Oubli et / ou brouillard cérébral	1	9,1	20,0	$t = 9,84; p < 0,001$
	2	13,3	34,5	
	3	30,3	23,6	
	4	28,5	13,3	
	5	18,8	8,5	
Difficulté à parler et / ou à écrire	1	23,6	35,2	$t = 8,70; p < 0,001$
	2	23,0	33,9	
	3	29,1	18,8	
	4	15,5	9,1	
	5	9,1	3,0	
Sueurs diurnes et / ou nocturnes	1	33,9	50,3	$t = 8,36; p < 0,001$
	2	17,6	31,5	
	3	23,0	12,7	
	4	15,8	4,2	
	5	9,7	1,2	

Source : Horowitz et Freeman, 2019.

Sigles : n : nombre. T0 : mesure avant l'amorce du traitement; T6 : mesure 6 mois après le début du traitement.

Innocuité

Selon les auteurs, une réaction de type Jarisch-Herxheimer aurait été rapportée chez 66,7 % des participants, une anémie macrocytaire dans 48,3 % des cas et une méthémoglobinémie dans 18,4 % cas. Les effets indésirables ont généralement été résolus en diminuant la dose de dapsone, par l'augmentation de l'acide folique pour résorber l'anémie ou encore en administrant du glutathion avec de la N-acétylcystéine

pour abaisser les niveaux élevés de méthémoglobine. Aucun cas de *Clostridium difficile* n'a été rapporté [Horowitz et Freeman, 2019]. Étant donné qu'aucune analyse statistique ou comparative n'a été faite, il est impossible d'évaluer le niveau de preuve scientifique relativement aux effets indésirables rapportés dans cette étude.

6.1.3. Traitement antibiotique prolongé combiné à d'autres anti-infectieux

L'étude *Persistent Lyme Empiric Antibiotic Study Europe* (PLEASE) menée par Berende et ses collaborateurs [2019; 2016] est le seul essai comparatif à répartition aléatoire répertorié et retenu qui avait pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'un traitement antibiotique combiné avec un autre anti-infectieux, soit un antipaludique avec des propriétés immunomodulatrices.

Efficacité

L'ensemble des participants de l'étude PLEASE ont reçu une dose quotidienne intraveineuse de 2 g de ceftriaxone durant 2 semaines (voir la [sous-section 6.1.2.2](#)), puis les participants ont été répartis aléatoirement selon les trois [Berende *et al.*, 2019; Berende *et al.*, 2016] groupes de traitement et ont reçu par voie orale les différents composés à l'étude durant une période de 12 semaines :

- **groupe doxycycline** : 100 mg de doxycycline en association avec un placebo B.I.D.;
- **groupe clarithromycine et hydroxychloroquine** : 500 mg de clarithromycine en association avec 200 mg d'hydroxychloroquine B.I.D.;
- **groupe placebo** : deux capsules de placebo différentes B.I.D.

L'efficacité de la combinaison de la ceftriaxone, de la clarithromycine et de l'hydroxychloroquine a été comparée à celle du placebo ([tableau 17](#)) et à la combinaison ceftriaxone et doxycycline ([tableau 18](#)).

Tableau 17 Mesure de la qualité de vie et du niveau de fatigue à la fin de la période de traitement du groupe clarithromycine-hydroxychloroquine comparativement au groupe placebo

Paramètre évalué	Score* (IC95 %)		Écart† (IC95 %)
	C/H (n = 96)	Placébo (n = 98)	
Santé physique (score SF-36)	35,0 (34,2 à 37,1)	34,8 (33,4 à 36,2)	0,9 (- 1,6 à 3,3)
Santé mentale (score SF-36)	40,5 (38,9 à 42,9)	40,1 (38,6 à 41,7)	0,4 (- 2,3 à 3,1)
Sévérité de la fatigue (échelle§)	38,6 (36,6 à 40,5)	38,3 (36,3 à 40,2)	0,3 (- 3,1 à 3,7)

Source : Berende *et al.*, 2016.

Sigles : C/H : clarithromycine-hydrochloroquine; IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; n : nombre.

* Peu importe l'échelle utilisée, un score plus élevé indique une meilleure qualité de vie ou une fatigue plus importante.

† Un effet du traitement cliniquement favorable se traduit par un écart d'au moins 3 points.

§ Echelle de sévérité de la fatigue. Les scores vont de 8 à 56.

Tableau 18 Mesure de la qualité de vie et du niveau de fatigue à la fin de la période de traitement du groupe clarithromycine / hydroxychloroquine comparativement au groupe doxycycline

Paramètre évalué	Score* (IC95 %)		Écart
	Doxycycline (n = 86)	C/H (n = 96)	
Santé physique (score SF-36)	35,0 (33,5 à 36,5)	35,6 (34,2 à 37,1)	n.d.
Santé mentale (score SF-36)	40,2 (38,6 à 41,9)	40,5 (38,9 à 42,1)	n.d.
Sévérité de la fatigue (échelle§)	39,4 (37,3 à 41,5)	38,6 (36,6 à 40,5)□	n.d.

Source : Berende *et al.*, 2016.

Sigles : C/H : clarithromycine-hydrochloroquine; IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; n : nombre; n.d. : non disponible.

* Peu importe l'échelle utilisée, un score plus élevé indique une meilleure qualité de vie ou une fatigue plus importante.

§ Echelle de sévérité de la fatigue. Les scores vont de 8 à 56.

À la lumière des résultats obtenus, les auteurs ont conclu que le fait de combiner plusieurs antimicrobiens durant une période de 14 semaines de traitement, par exemple différentes classes d'antibiotiques (céphalosporine, tétracycline) ou une combinaison d'antibiotique/antipaludique ne semble pas avoir d'effet notable sur la qualité de vie des patients ni sur la réduction des symptômes rapportés, notamment la fatigue [Berende *et al.*, 2016]. Les conclusions de la méta-analyse du National Institute for Health and Care Excellence vont dans le même sens, et les auteurs concluent qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative quant à l'amélioration de la qualité de vie dans ce contexte [NICE, 2018a].

Les conclusions de l'étude de Berende [2019], qui portait sur la même cohorte de participants mais qui évaluait les performances cognitives, vont également dans le même sens. Les auteurs ont conclu qu'un traitement de 2 semaines avec de la ceftriaxone, suivi d'un régime de 12 semaines de clarithromycine/hydroxychloroquine n'a pas entraîné de meilleures performances cognitives par rapport à un régime de 2 semaines de ceftriaxone chez les patients qui présentaient des symptômes persistants après un traitement contre la maladie de Lyme.

Les niveaux de preuve scientifique concernant l'amélioration de la qualité de vie, la diminution de la fatigue ainsi que l'amélioration de la performance cognitive à la suite de l'administration de plusieurs agents antimicrobiens combinés ont été jugés faibles compte tenu, notamment, des limites méthodologiques de l'étude et du fait que la population incluse n'est pas vraiment généralisable. En effet, les participants à l'étude viennent de l'Europe où les génoespèces responsables de la maladie sont différentes de celles de l'Amérique du Nord (annexe M du document d'annexes complémentaires).

Innocuité

Un total de 205 participants (73,2 %) de l'étude PLEASE ont rapporté avoir vécu au moins un effet indésirable lié à la médication en cours de traitement. L'utilisation d'anti-infectieux aurait donc entraîné des effets indésirables similaires, et ce, peu importe les groupes à l'étude. Au cours de la phase initiale du traitement avec la ceftriaxone, 131 participants (46,8 %) ont signalé au moins un effet indésirable. Les éruptions cutanées et les diarrhées étaient les événements les plus fréquemment rapportés. Aucune infection associée à la pose du cathéter veineux n'a été signalée. Au cours de la phase de la répartition aléatoire, la photosensibilité liée à l'utilisation de la doxycycline et les éruptions cutanées liées à l'utilisation de la clarithromycine/hydroxychloroquine ont été les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les participants. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté, et aucune différence notable n'a été observée quant au taux d'abandon des participants en raison des effets indésirables rapportés dans les trois bras de traitement [Berende *et al.*, 2016].

Les niveaux de preuve scientifique associés à la survenue des effets indésirables ou à l'arrêt du traitement en raison des effets indésirables ont été jugés faibles compte tenu des limites et des biais de l'étude incluse (annexe M du document d'annexes complémentaires).

6.2. Perspective et recommandations des sociétés savantes et des agences d'évaluation des technologies

L'ensemble des guides de pratique clinique retenus ont souligné les limites et la faible qualité méthodologique des études qui ont évalué l'efficacité des traitements antibiotiques prolongés simples ou combinés [Lantos *et al.*, 2021; AMMI Canada, 2019; Gocko *et al.*, 2019; Jaulhac *et al.*, 2019; NICE, 2018b; Nemeth *et al.*, 2016; Cameron *et al.*, 2014]. Alors que le National Institute for Health and Care Excellence et les sociétés suisses d'infectiologie et de neurologie n'ont pas publié de recommandations

relativement aux traitements prolongés [NICE, 2018b; Nemeth *et al.*, 2016], l'Infectious Diseases Society of America, l'Association des médecins microbiologistes et infectiologues du Canada, les 24 sociétés savantes françaises et la Haute Autorité de Santé recommandent de ne pas administrer de traitement qui se prolongent au-delà de 28 jours aux personnes qui ont des symptômes systémiques persistants attribués à la maladie de Lyme, compte tenu des données disponibles [Lantos *et al.*, 2021; AMMI Canada, 2019; Gocko *et al.*, 2019; Jaulhac *et al.*, 2019; HAS, 2018b]. Toutefois, la Haute Autorité de Santé mentionne qu'un traitement prolongé peut être offert dans le contexte de ce qu'elle nomme symptomatologie/syndrome persistant(e) polymorphe après une possible piqûre de tique, en soulignant que celui-ci doit faire partie d'un protocole de recherche [HAS, 2018b]. De son côté, l'International Lyme and Associated Diseases Society est d'avis qu'à défaut de données scientifiques de bonne qualité méthodologique les cliniciens devraient pouvoir se servir de leur jugement. Elle reconnaît donc la nécessité d'administrer des traitements antibiotiques prolongés à certaines personnes et recommande un traitement individualisé basé sur la gravité des symptômes [Cameron *et al.*, 2014].

L'évaluation de différents schémas thérapeutiques pour le traitement de la « maladie de Lyme persistante », y compris des traitements prolongés simples ou combinés dont la durée est supérieure à ceux qui ont fait l'objet des essais cliniques publiés, est une des priorités de recherche du Tick-Borne Disease Working Group [TBDWG, 2020a].

6.3. Perspective des cliniciens

Les cliniciens consultés ont une perspective différente quant à l'utilisation des traitements antibiotiques prolongés destinés aux personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme. La divergence d'opinions varie principalement selon l'expérience des cliniciens et la littérature qu'ils privilégient.

La plupart des cliniciens qui se spécialisent, notamment, dans la prise en charge de personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme sont d'avis que la majorité des études relatives aux traitements antibiotiques prolongés présentement disponibles dans la littérature comportent des biais méthodologiques et scientifiques importants. Selon certains, le questionnaire SF-36 utilisé dans les différentes études ne serait pas assez sensible pour évaluer l'efficacité des différents schémas thérapeutiques et les périodes de traitement, qui ne vont jamais au-delà de 3 mois, seraient de trop courte durée. En effet, pour certains cliniciens, les périodes de traitement étudiées correspondraient en fait à la période où les symptômes peuvent parfois être exacerbés à la suite d'une réaction de type Jarisch-Herxheimer. Ainsi, selon eux, des améliorations auraient probablement été observées si les traitements avaient duré plus longtemps.

Selon les cliniciens qui administrent fréquemment des traitements anti-infectieux prolongés simples ou combinés, aucune molécule ou recette précise ne convient pour traiter tous les patients. Les schémas thérapeutiques varient selon chaque cas clinique;

certain patients répondent favorablement à une monothérapie, tandis que d'autres ont besoin d'une combinaison de plusieurs molécules. Le choix de combiner ou non différentes molécules semble dépendre de l'expérience du clinicien. En général, la majorité des cliniciens consultés qui se spécialisent, notamment, dans la prise en charge de personnes présentant des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme prescrivent une combinaison d'antibiotiques et d'anti-infectieux durant une période d'un mois, parfois plus selon les besoins. Certains peuvent traiter les patients durant plusieurs mois, voire des années, et visent une résolution d'au moins 80 % des symptômes initialement rapportés. La doxycycline en combinaison avec l'azithromycine sont les antibiotiques les plus souvent prescrits dans ce contexte par les cliniciens consultés. Chez les enfants, les schémas thérapeutiques restent sensiblement les mêmes, à l'exception de la doxycycline qui est souvent remplacée par un macrolide selon l'âge du patient. En règle générale, selon deux des cliniciens consultés, les enfants répondent beaucoup mieux et plus rapidement que les adultes aux traitements anti-infectieux prolongés simples ou combinés.

L'usage de la rifampicine a été rapporté par six des huit cliniciens consultés qui se spécialisent, notamment, dans la prise en charge de cette clientèle. Elle est administrée habituellement dans le contexte d'une infection concomitante à *Bartonella*, *Babesia* ou *Anaplasma* et en combinaison avec un antibiotique de la classe des macrolides (azitromycine) ou encore avec un agent de la classe des tétracyclines (doxycycline).

Il a été souligné que le métronidazole est un antibiotique et antiparasitaire pour lequel des études *in vitro* ont montré une action sur les formes persistantes des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* Cet anti-infectieux est connu pour avoir une bonne pénétration intracellulaire et il serait réputé pour agir malgré la présence de biofilms. De ce fait, il serait utile pour le traitement des personnes qui présentent des symptômes persistants de la maladie de Lyme après une antibiothérapie appropriée. Malgré son utilisation par certains, aucun essai clinique n'a jusqu'à présent démontré son efficacité dans le traitement de la maladie de Lyme chez l'humain. Beaucoup en limitent la durée ou les schémas posologiques pour éviter les effets indésirables à long terme, puisqu'un traitement continu est souvent très mal toléré.

La dapsons est considérée comme un médicament de dernier recours qui peut être administré en complément d'une thérapie avec d'autres antibiotiques. Son usage a été rapporté par cinq des huit cliniciens consultés qui se spécialisent, notamment, dans la prise en charge de personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme. Son efficacité est discutable, et ce médicament n'est pas toujours bien toléré. C'est pourquoi il doit être administré à petites doses selon les témoignages reçus. Malgré plusieurs précautions, les patients présentent souvent des complications qui rendent le suivi très dangereux. C'est un médicament difficile à gérer, et les patients doivent être surveillés de très près.

L'hydrochloroquine, un antiparasitaire avec des propriétés immunomodulatrices souvent utilisé au long terme dans le traitement de la fièvre Q et du syndrome de Whipple, est également administré occasionnellement en combinaison avec la doxycycline pour traiter des cas diagnostiqués ou suspectés de babésiose. Son usage a été rapporté par cinq

des huit experts consultés. Dans le contexte des personnes qui ont des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme, l'hydrochloroquine pourrait provoquer une réaction de type Jarisch-Herxheimer très violente et elle doit donc être administrée à petite dose.

Outre la réaction de type Jarisch-Herxheimer, la plupart des effets indésirables rapportés en cours de traitement sont principalement des symptômes gastro-intestinaux (p. ex. diarrhée, nausées, ballonnements, constipation) ou des épisodes de photosensibilité liés à la prise de la doxycycline.

L'association des traitements anti-infectieux combinés à une augmentation du risque d'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques est un concept discutable pour plusieurs des cliniciens qui emploient fréquemment de tels traitements. En effet, certains sont d'avis qu'au contraire l'utilisation d'une thérapie combinée diminuerait les risques d'émergence de souches de *Borrelia* résistantes, puisqu'en attaquant avec plusieurs types de molécules les risques de sélection seraient grandement diminués. Les cliniciens qui se spécialisent, notamment, dans la prise en charge de personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme sont davantage préoccupés par le risque d'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques chez les personnes qui sont insuffisamment traitées avec seulement de la ceftriaxone intraveineuse ou encore de l'amoxicilline par voie orale uniquement. Afin de réduire l'émergence de souches résistantes, ces cliniciens sont d'avis que le traitement devrait couvrir non seulement les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.*, mais aussi les infections concomitantes. De plus, bien qu'une infection par *C. difficile* soit une préoccupation, le risque peut tout de même être atténué avec un traitement probiotique simultané selon certains cliniciens consultés. La surconsommation d'antibiotiques est un problème de santé publique important, mais qui, du point de vue de certains, n'est pas pertinent pour la prise de décision individuelle d'un médecin.

Les cliniciens du comité consultatif ont formulé des réserves par rapport aux traitements anti-infectieux prolongés simples ou combinés. Ces cliniciens sont préoccupés par l'effet placebo et par le risque d'effets indésirables que peut entraîner un traitement antibiotique de longue durée, notamment le phénomène de résistance bactérienne. La réaction de type Jarisch-Herxheimer décrite par des personnes soumises à de tels schémas thérapeutiques est aussi une préoccupation pour ces cliniciens. Dans de très rares cas, un traitement oral avec la doxycycline durant une période de 14 jours peut être prescrit à des personnes qui présentent des symptômes persistants après un traitement, selon un des microbiologistes-infectiologues consultés. Advenant une réponse clinique favorable, le traitement peut être poursuivi pour un total de 28 jours au maximum, à défaut de quoi le traitement est arrêté. Selon les témoignages de microbiologistes-infectiologues, il est possible de prescrire un médicament en dehors d'un cadre régulier, pourvu que ce soit fait dans un cadre de recherche et que ce soit cliniquement justifié. Un clinicien consulté a précisé que les traitements prolongés administrés dans le contexte d'autres conditions cliniques (p. ex. tuberculose) ont comme objectif de prévenir les récives, puisque la réduction des symptômes est observable à court terme. Ainsi, cette approche thérapeutique est différente de celle décrite dans le contexte des symptômes

systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme où il semble que la longue durée des traitements est requise pour qu'il y ait une régression des symptômes.

En résumé, les études portant sur l'efficacité et l'innocuité des traitements antibiotiques prolongés présentement disponibles dans la littérature comportent des biais non négligeables ainsi que des faiblesses méthodologiques et scientifiques importantes qui diminuent la confiance à l'égard des résultats. Les seules études repérées ont été conduites chez des adultes avec un antécédent de maladie de Lyme avérée. La généralisabilité et la transférabilité des résultats à la population pédiatrique et aux patients sans antécédent de maladie de Lyme avérée sont donc difficiles à apprécier. Le constat principal qui ressort de cette analyse est qu'il n'y a eu à ce jour aucune étude *randomisée* bien conçue, suffisamment longue et avec l'évaluation de critères objectifs précis qui peuvent être mesurés tout au long de l'exercice. La réalisation de telles études pourrait éventuellement répondre avec plus de précision à certaines des questions et préoccupations qui sont soulevées relativement à l'efficacité et à l'innocuité d'une antibiothérapie prolongée.

La majorité des sociétés savantes recommandent de ne pas prescrire de traitement antibiotique au-delà de quatre semaines aux personnes qui ont des symptômes systémiques persistants après avoir reçu un traitement contre la maladie de Lyme puisque, selon les données présentement disponibles dans la littérature, les risques associés à l'administration d'une antibiothérapie prolongée dépassent les avantages cliniques attendus. La Haute Autorité de Santé ouvre la porte au traitement prolongé dans le contexte de ce qu'elle nomme symptomatologie/syndrome persistant(e) polymorphe après une possible piqûre de tique, en soulignant qu'il doit s'inscrire dans un cadre de recherche. Seule l'International Lyme and Associated Diseases Society est en faveur des traitements prolongés simples ou combinés et mentionne qu'ils doivent être individualisés.

Les cliniciens consultés ont des avis partagés quant aux traitements anti-infectieux prolongés simples ou combinés. Plusieurs se disent très préoccupés par l'effet placebo et les risques d'effets indésirables, alors que d'autres ont fréquemment recours à ce type de traitement. Selon les consultations menées auprès des cliniciens qui les prescrivent fréquemment, les schémas thérapeutiques varient en fonction de chaque cas clinique, et le choix de combiner ou non différentes molécules dépend de l'expérience du clinicien. Les schémas thérapeutiques proposés dans la littérature ne reflètent pas les régimes et combinaisons d'anti-infectieux généralement administrés.

Traitements anti-infectieux prolongés simples ou combinés : que retenir?

Les données scientifiques actuellement disponibles suggèrent que les traitements anti-infectieux prolongés ne sont que peu, ou pas, efficaces pour réduire les symptômes persistants ou améliorer la qualité de vie des personnes qui ont un antécédent de maladie de Lyme avérée, mais les biais de ces études et leurs limites méthodologiques compromettent le niveau de certitude à l'égard de ces résultats. De plus, ces données ne permettent pas d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de tels traitements chez les personnes sans antécédent de maladie de Lyme avérée. Bien que l'ensemble de l'information recueillie ne permette pas de statuer à propos de l'efficacité ni de l'innocuité des traitements anti-infectieux prolongés, elle suggère qu'il y aurait un intérêt à conduire des études mieux conçues et à colliger des données.

7. AUTRES OPTIONS THÉRAPEUTIQUES PHARMACOLOGIQUES OU NON PHARMACOLOGIQUES

Plusieurs personnes qui ont des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme sont souvent désespérées face à leurs problèmes de santé et se tournent vers des approches thérapeutiques alternatives qu'elles croient efficaces. Selon les représentants des patients, certaines personnes sont prêtes à essayer toutes sortes de thérapies dans le but d'améliorer leur condition, ce qui ouvre la porte aux charlatans. Des personnes peuvent consacrer des centaines voire des milliers de dollars à des options thérapeutiques autres que par des anti-infectieux, dont certaines peuvent même être potentiellement dangereuses. D'ailleurs, plusieurs des personnes qui ont participé aux entrevues se sont tournées vers la phytothérapie et la prise de différents produits naturels, tandis que d'autres sont même allées jusqu'à se procurer des chambres hyperbares ou à installer un sauna à l'intérieur de leur résidence familiale.

Cette section présente l'état actuel des connaissances scientifiques concernant ces options thérapeutiques ainsi que la perspective des organisations qui publient des recommandations et celle des cliniciens, qu'ils prennent ou non en charge les patients avec des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme.

7.1. État des connaissances scientifiques

En 2015, l'équipe de Lantos et ses collaborateurs a publié une revue narrative de la littérature portant sur différentes thérapies non conventionnelles souvent employées pour soulager les symptômes persistants attribués à la maladie de Lyme [Lantos *et al.*, 2015]. En se basant sur une recherche effectuée dans Google et à la suite de nombreux témoignages recueillis auprès des patients, les auteurs ont répertorié près de 40 thérapies autres que par des anti-infectieux qui ont été regroupées autour de cinq grands thèmes :

- les traitements en lien avec l'oxygène, p. ex. ozone, peroxyde d'hydrogène, caisson hyperbare;
- les traitements en lien avec l'énergie et l'irradiation, p. ex. ultraviolets, thérapie photonique, laser froid, sauna, traitement par ondes électromagnétiques, aimants;
- les traitements par les métaux ou la chélation, p. ex. chélation du mercure, acide dimercaptosuccinique [DMSA], acide 2,3-dimercapto-1-propanesulfonique [DMPS], acide alpha-lipoïque, acide éthylènediaminetétraacétique [EDTA], retrait des amalgames dentaires, argent colloïdal, bismuth;

- les suppléments alimentaires, p. ex. vitamines C et B₁₂, herbes, ail, coriandre, chlorelle, serrapeptase, andrographis, curcumine, feuille d'olivier, griffe de chat, armoise brulée [moxibustion], glutathion, huile de poisson, magnésium, sel, régime hyperprotidique et sans gluten;
- les traitements non antibiotiques, p. ex. urothérapie [ingestion d'urine], énéma [lavage d'oreille], venin d'abeille, hormonothérapie, dihydroépiandrostènedione [DHEA] cortisone, hydrocortisone, hormone thyroïdienne synthétique, lithium, olmésartan, cholestyramine, naltrexone, chlorite de sodium [eau de Javel], immunoglobulines intraveineuses, aphérèse, transplantation de cellules souches.

Les multiples thérapies alternatives qui ont été proposées sont très variées. Elles vont de la prise d'antiparasitaires à des perfusions intraveineuses de peroxyde d'hydrogène ou d'immunoglobulines. La plupart des traitements cités n'ont fait l'objet d'aucune évaluation scientifique [Lantos *et al.*, 2015]. Dans quelques rares cas, des études de très faible valeur scientifique qui appuient l'utilisation de certains traitements alternatifs ont été repérées dans la littérature par la recherche documentaire de l'INESSS.

7.1.1. Traitements en lien avec l'oxygène

L'oxygénothérapie hyperbare est une pratique clinique qui consiste à faire respirer à un patient de l'oxygène pur à 100 %, dans une chambre sous pression, généralement entre 2 et 4 atmosphères absolues, grâce à un inhalateur.

Cette thérapie est approuvée par Santé Canada uniquement dans le traitement de quatorze indications, dont les accidents de décompression, l'embolie gazeuse et l'intoxication au monoxyde de carbone¹⁹. Plusieurs études ont cependant examiné d'autres applications possibles de l'oxygénothérapie hyperbare, et certaines cliniques privées prétendent que ce type de thérapie peut également traiter des maladies comme la sclérose en plaques, la paralysie cérébrale, le cancer, les maladies cardiaques, les migraines et l'autisme. Bien que certains des résultats puissent paraître encourageants ou prometteurs, Santé Canada émet tout de même un avis et demande à la population de rester vigilante et de se méfier de quiconque annonce ou offre le traitement hyperbare pour soigner de telles maladies, puisqu'à l'heure actuelle les preuves de l'efficacité de l'oxygénothérapie hyperbare dans ce type de pathologie restent insuffisantes et que rien ne démontre son utilité clinique. De plus, en clinique privée, le traitement est très onéreux. Selon Santé Canada, « le patient qui reçoit le traitement hyperbare pour soigner une maladie non indiquée peut dépenser beaucoup d'argent pour bien peu d'effet bénéfique, voire aucun. Il se peut par ailleurs, ce qui est encore pire, qu'il retarde ou se prive d'un traitement éprouvé ».

¹⁹ Gouvernement du Canada. Oxygénothérapie hyperbare [site Web]. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/vie-saine/votre-sante-vous/aspect-medical/oxygenotherapie-hyperbare.html>.

L'utilisation de l'oxygénothérapie hyperbare dans le contexte des symptômes systémiques persistants attribués à la maladie de Lyme semble de plus en plus populaire puisque, en plus de stimuler la réponse du système immunitaire, la présence accrue d'oxygène empêcherait la survie des bactéries du complexe *B. burgdorferi* s.l. Toutefois, les données scientifiques qui appuient l'utilisation de cette thérapie dans ce contexte sont très limitées et rien ne peut justifier l'utilisation clinique de l'oxygénothérapie hyperbare.

Un seul cas de patient présentant des symptômes systémiques persistants après un traitement contre la maladie de Lyme et qui avait été traité par l'oxygénothérapie hyperbare a été repéré dans la littérature [Huang *et al.*, 2014]. Le diagnostic de la maladie de Lyme reposait sur la présence d'un érythème migrant et d'une sérologie positive. Malgré plusieurs schémas d'antibiothérapie (doxycycline combinée à l'amoxicilline, pénicilline et céfuroxime), le patient a présenté plusieurs symptômes nerveux, cardiovasculaires et musculosquelettiques au cours d'une période de plus ou moins 4 ans. Après 30 séances d'oxygénothérapie hyperbare d'une heure et demie à 2,5 atmosphères absolues, les auteurs ont décrit une réduction significative des symptômes allant même jusqu'à la disparition complète de certains d'entre eux. Les auteurs n'ont rapporté aucun effet indésirable associé à cette thérapie. Aucune étude menée dans le contexte des personnes présentant des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme, mais sans antécédent avéré de celle-ci, n'a été repérée. Les niveaux de preuve scientifique au regard de l'efficacité et de l'innocuité de l'oxygénothérapie hyperbare ont été jugés insuffisants étant donné qu'une seule étude chez l'humain a été repérée, que celle-ci a été conduite seulement dans le contexte d'un antécédent de maladie de Lyme avérée et que les données y étaient présentées pour un seul cas.

Généralement, l'utilisation de l'oxygénothérapie hyperbare est sécuritaire et ne présente que de très rares complications, selon la littérature consultée. Toutefois, ce type de thérapie n'est pas sans risque : l'élévation de la pression peut causer, selon Santé Canada, certaines manifestations telles qu'une myopie temporaire, une rupture du tympan et des blessures moyennes de l'oreille. Santé Canada publie également un avertissement, puisqu'une concentration élevée d'oxygène sous forte pression peut constituer un risque d'incendie. Il y aurait également un risque d'explosion si la chambre n'a pas été installée correctement ou si le personnel n'a pas reçu une formation adéquate²⁰. Dans le contexte de la maladie de Lyme, certains sites Web mentionnent que cette thérapie peut entraîner une réaction de type Jarisch-Herxheimer importante en début de traitement.

²⁰ Gouvernement du Canada. Oxygénothérapie hyperbare [site Web]. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/vie-saine/votre-sante-vous/aspect-medical/oxygenotherapie-hyperbare.html>.

7.1.2. Traitements pharmacologiques non antibiotiques

Deux séries de cas [Liegner, 2019; Puri *et al.*, 2017] ainsi que deux rapports de cas [Hanna *et al.*, 2017; Theoharides et Stewart, 2016] concernant l'efficacité des traitements pharmacologiques non antibiotiques ont été repérés dans la littérature.

Disulfirame

En 2016, Pothineni et ses collaborateurs [2016] ont présenté un nouveau médicament candidat contre les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* en utilisant une technique connue sous le nom « criblage à haut débit ». Parmi les 7 500 molécules testées, le disulfirame s'est avéré un composé très actif contre ce type de bactéries. Selon les auteurs, son activité antibactérienne surpasserait même l'activité prouvée de la doxycycline, de la ceftriaxone et de la vancomycine. Devant ces résultats *in vitro* prometteurs et puisque aucune étude sur l'humain n'avait été menée jusqu'à présent concernant l'efficacité du disulfirame dans le traitement de la maladie de Lyme, un patient du Dr Ken Liegner s'est porté volontaire pour tester la molécule.

L'étude de Liegner [2019] présente les cas de trois patients qui ont été traités avec le disulfirame. Ces trois patients avaient reçu un diagnostic de maladie de Lyme sur la base d'un érythème migrant et d'une sérologie positive et ils avaient en plus une babésiose. Les trois patients présentaient plusieurs symptômes persistants attribués à la maladie de Lyme et avaient reçu de nombreux traitements antibiotiques s'échelonnant sur plusieurs années, qui se sont tous avérés plus ou moins fructueux.

Le premier cas rapporté a reçu un diagnostic de maladie de Lyme et de babésiose en 2008. Après avoir passé près de neuf ans à suivre des cycles de traitement antimicrobien combinant parfois plusieurs molécules (amoxicilline, clarithromycine, hydroxychloroquine, métronidazole, atovaquone et amitriptyline), le patient a commencé, en mars 2017, un traitement de 90 jours au disulfirame avec une dose quotidienne de 500 mg. Bien que le patient ait dû être hospitalisé en juillet de la même année pour des raisons psychiatriques (possiblement secondaires à la prise du disulfirame), il se dit complètement guéri de la maladie de Lyme. Au moment de la publication de l'étude, le patient allait toujours bien et il n'avait pas eu recours à des antibiotiques au cours des 23 mois précédents [Liegner, 2019].

Le deuxième cas rapporté a reçu un diagnostic de maladie de Lyme et de babésiose en 2010. Après avoir passé plus de 7 ans à suivre différents cycles d'antibiotiques non fructueux, et après avoir été informé des effets potentiellement favorables de la molécule, le patient a entamé une discussion avec son médecin concernant la possibilité de commencer un traitement avec le disulfirame. Compte tenu de la nature de sa maladie et des nombreux échecs de traitement antérieurs, ce patient a commencé, en janvier 2018, un traitement quotidien avec 500 mg de disulfirame. Près d'un mois plus tard, le traitement a dû être arrêté à la suite de l'hospitalisation du patient en raison d'un épisode de syncope qui était probablement due à des interactions médicamenteuses en lien avec la prise du disulfirame. Une fois de retour à la maison, le patient se portait bien et avait retrouvé une énergie et une qualité de vie presque normale. Il a eu une

réinfection et un nouvel érythème migrant en juin 2018. À l'exception du traitement standard à la doxycycline qu'il a reçu à ce moment, le patient est resté à l'écart de tout traitement par antimicrobien jusqu'au moment de la publication de l'étude et il se portait bien [Liegner, 2019].

Le troisième cas rapporté a reçu un diagnostic de maladie de Lyme sur la base d'une sérologie positive. Pendant près de 20 ans, le patient a présenté plusieurs symptômes pour lesquels il a été traité avec des cycles d'antibiotiques prolongés et combinés. Aucun des traitements n'avait jusqu'à ce moment réussi à éliminer la totalité des symptômes, majoritairement associés à des déficits cognitifs. Le patient a commencé en janvier 2018 un traitement avec 500 mg de disulfirame. En raison des effets secondaires importants rencontrés, possiblement dus à une réaction de type Jarisch-Herxheimer, la dose a été diminuée à 125 mg et augmentée progressivement par la suite. Après deux mois de traitement, le patient a noté une régression importante de plusieurs de ses symptômes. Ces derniers sont cependant réapparus après l'arrêt du traitement, et un deuxième cycle prévu de 90 jours avec le disulfirame a alors été amorcé [Liegner, 2019]. Aucune étude menée dans le contexte des personnes présentant des symptômes systémiques généraux et persistants, mais sans antécédent avéré de maladie de Lyme, n'a été repérée. Les niveaux de preuve scientifique au regard de l'efficacité et de l'innocuité du disulfirame ont été jugés insuffisants étant donné qu'une seule étude portant sur l'humain a été repérée, que celle-ci a été conduite seulement dans le contexte d'un antécédent de maladie de Lyme avérée et que des données y étaient présentées uniquement pour trois cas.

Bien que le Dr Liegner soit conscient des risques associés à l'administration du disulfirame, il mentionne sur son site Web personnel que plus de 90 de ces patients sont présentement en traitement avec cette molécule²¹. Par ailleurs, le Dr Brian A. Fallon a récemment reçu un financement pour mener un essai pilote comparatif à répartition aléatoire sur l'innocuité du disulfirame (500 mg DIE) et sur l'efficacité d'un traitement de 8 semaines comparativement à un traitement de 4 semaines chez des patients présentant des symptômes persistants après avoir reçu un traitement contre la maladie de Lyme²². Les paramètres d'évaluation primaires étudiés seront l'effet du disulfirame sur la fatigue et la qualité de vie (par le biais du *Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire*) à 10 et 14 semaines. L'étude prévoit recruter au total 24 participants et devrait débuter au printemps 2021.

Au Canada, le disulfirame est commercialisé sous le nom Antabuse® en tant que médicament antialcoolique comme traitement de première intention pour les personnes qui ont une forte dépendance à l'alcool. Son mode d'action est peu connu, mais une étude récente suggère qu'il pourrait avoir des propriétés anti-inflammatoires [Hu *et al.*, 2020]. Selon Santé Canada, le disulfirame peut, à l'occasion, entraîner des effets

²¹ Kinderlehrer DA. Many patients find disulfiram a "game-changing" Lyme treatment [site Web]. LymeDisease.org, Nov 20, 2019. Disponible à : <https://www.lymedisease.org/disulfiram-kinderlehrer-2/>.

²² ClinicalTrials.gov. Disulfiram: A test of symptom reduction among patients with previously treated Lyme disease. NCT03891667. Disponible à : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03891667>.

indésirables graves. Il est disponible sous forme de poudre et son usage demande une préparation magistrale par le pharmacien selon les normes en vigueur de l'Ordre des pharmaciens du Québec [OPQ, 2012]. Le disulfirame n'est pas reconnu par Santé Canada pour le traitement de la maladie de Lyme ni pour le traitement d'une autre infection transmise par les tiques.

Artésunate

L'artésunate est un traitement normalement administré dans les cas d'infection paludéenne, qui s'est également avéré efficace *in vitro* et *in vivo* contre l'activité d'un bon nombre d'espèces de *Babesia*, notamment *B. microti*, *B. bovis* et *B. gibsoni* [Goo *et al.*, 2010]. Des études menées d'abord sur des modèles murins atteints de neuropaludisme ont démontré l'efficacité de cette molécule dans la diminution de l'inflammation cérébrale [Clemmer *et al.*, 2011]. Son efficacité a également été démontrée plus récemment chez l'humain [Amireh *et al.*, 2018; Gupta *et al.*, 2016].

Devant ces résultats prometteurs, une étude pilote a donc testé l'efficacité de l'artésunate chez sept patients qui avaient une sérologie positive pour la maladie de Lyme et présentaient des déficits cognitifs et des troubles de la mémoire [Puri *et al.*, 2017]. L'article ne mentionne cependant pas depuis combien de temps les patients présentaient les symptômes rapportés. Dans cette étude, l'artésunate a été combiné à la ceftriaxone. Tous les patients auraient reçu le même traitement, soit une dose inconnue de ceftriaxone intraveineuse combinée à 20 mg quatre fois par jour d'artésunate pour une durée de six à sept semaines. Les patients ont également tous reçu plusieurs suppléments alimentaires pour préserver les fonctions hépato/gastro-intestinales, p. ex. extrait de curcuma, chardon-Marie et concentrés de germes d'artichaut. L'efficacité du traitement sur les déficits de mémoire à court terme a été évaluée par le patient à l'entrée dans l'étude et après la période de traitement, à l'aide d'une échelle semi-quantitative graduée de 1 à 4 où 1 représente l'absence de symptôme et 4 représente les symptômes les plus sévères. Aucun effet indésirable associé à la prise de ce médicament n'a été rapporté par les patients. Bien qu'aucune différence significative n'ait été observée entre la sévérité des symptômes à l'entrée dans l'étude et ceux évalués post-traitement ($p = 0,08$), les auteurs concluent que l'administration concomitante de l'artésunate et d'un antibiotique à des patients atteints de la maladie de Lyme pourrait atténuer les pertes de mémoire à court terme [Puri *et al.*, 2017]. Malgré les conclusions favorables des auteurs, les résultats présentés dans cette étude pilote sont difficilement interprétables. Le manque d'information sur les médicaments associés, l'absence de groupe témoin, la durée incertaine du traitement et la présence de nombreux traitements alternatifs non validés, pris simultanément rendent difficile l'interprétation des résultats sur l'efficacité de l'artésunate chez les patients à l'étude. Aucune étude menée dans le contexte des personnes présentant des symptômes systémiques généraux et persistants, mais sans antécédent avéré de maladie de Lyme, n'a été repérée. Les niveaux de preuve scientifique au regard de l'efficacité et de l'innocuité de l'artésunate ont été jugés insuffisants étant donné qu'une seule étude portant sur l'humain a été repérée, que celle-ci a été conduite seulement dans le contexte d'un

antécédent de maladie de Lyme avérée et que des données y étaient présentées pour un seul cas.

L'artésunate n'est pas reconnu par Santé Canada pour le traitement de la maladie de Lyme ni pour le traitement d'une autre infection transmise par les tiques. Ce médicament n'est accessible au Canada que par l'entremise du Programme d'accès spécial de Santé Canada via le Réseau canadien sur le paludisme.

Kétamine intraveineuse

La kétamine est généralement administrée en médecine humaine ou animale pour des anesthésies générales. Cette molécule est cependant de plus en plus connue pour son usage hors indication en tant que psychotrope, principalement dans le traitement de la dépression sévère chez les patients qui ont des idées suicidaires ou encore pour le traitement de douleurs chroniques généralisées qui sont réfractaires à d'autres médicaments.

L'effet de l'administration intraveineuse de kétamine a été rapporté dans une étude de cas chez une patiente qui présentait des symptômes persistants après un traitement contre la maladie de Lyme [Hanna *et al.*, 2017]. La patiente à l'étude se plaignait depuis trois années de douleurs corporelles diffuses, de fatigue intense et de maux de tête. Elle présentait également de l'anxiété sévère et avait eu, au cours des dernières années, plusieurs épisodes de dépression majeure avec idées suicidaires. Les symptômes avaient commencé graduellement peu de temps après son diagnostic et son traitement contre la maladie de Lyme. L'efficacité de la kétamine intraveineuse sur les différents symptômes a été évaluée par la patiente à l'entrée dans l'étude et après la période de traitement via une échelle semi-quantitative graduée de 1 à 10 où 1 représente l'absence de symptôme et 10 représente les symptômes les plus sévères. Après une injection quotidienne de 800 mg de kétamine intraveineuse durant une période de 10 jours, le niveau de douleur ressenti par la patiente avait considérablement diminué, passant de 7/10 à 1/10. Cependant, quatre mois après l'arrêt du traitement, les symptômes de douleur sont réapparus. Un nouveau cycle de traitement a alors été entrepris et, à peine un mois plus tard, la patiente rapportait ne plus avoir de douleur et ne plus se sentir déprimée. Encore une fois, les symptômes sont réapparus quelques mois après l'arrêt du traitement, et un troisième cycle d'injections de kétamine a été entrepris. Les auteurs de l'article ont conclu qu'une injection intraveineuse de kétamine pourrait rapidement diminuer les symptômes de douleur et de dépression, mais que l'effet observé ne serait que de très courte durée et que plusieurs cycles de traitement seraient nécessaires, voire un traitement en continu. Ils n'ont rapporté aucun effet indésirable. Aucune étude menée dans le contexte des personnes présentant des symptômes systémiques généraux et persistants, mais sans antécédent avéré de maladie de Lyme, n'a été repérée. Les niveaux de preuve scientifique au regard de l'efficacité et de l'innocuité de la kétamine intraveineuse ont été jugés insuffisants étant donné qu'une seule étude portant sur l'humain a été repérée, que celle-ci a été conduite seulement dans le contexte d'un antécédent de maladie de Lyme avérée et que les données y étaient présentées pour un seul cas.

L'injection de kétamine intraveineuse comporte plusieurs risques pour la santé humaine et ne doit être administrée que dans un cadre médical. Les effets indésirables de la kétamine sont bien connus, et ils comprennent notamment la confusion et les hallucinations auditives et visuelles. Selon Santé Canada et l'INSPQ [Larocque et Gosselin, 2013], il existerait également des risques importants associés à l'administration répétée ou continue de la kétamine, notamment des atteintes cognitives, psychiatriques et urologiques en plus d'un risque d'hépatotoxicité.

Immunoglobulines intraveineuses

L'administration prolongée d'immunoglobulines (concentré d'anticorps issus de donneurs de sang) a été répertoriée dans la littérature comme étant une approche thérapeutique proposée à certains patients présentant des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme. Les seules études repérées ont porté sur des personnes qui n'avaient pas d'antécédent de maladie de Lyme avérée [Marzec *et al.*, 2017; Theoharides et Stewart, 2016]. La première présente le cas d'une femme de 56 ans qui avait des symptômes d'arthralgie diffuse, de neuropathie, d'épisodes dépressifs, de déficit cognitif ainsi qu'un état de fatigue chronique depuis plus de six ans. Les analyses par immunobuvardage n'ont révélé aucune infection virale ou bactérienne, mais comme des IgG reconnaissant un antigène des bactéries du complexe *B burgdorferi s.l.* ont été détectées, la patiente a commencé un traitement d'immunoglobulines intraveineuses (20 mg) combiné à un anti-inflammatoire, la lutéoline, une fois tous les 21 jours durant 9 mois consécutifs. La patiente a dit avoir senti une amélioration après 2 à 3 mois de traitement, et elle n'avait plus aucun symptôme à la fin de celui-ci. Lors de la publication, la patiente continuait de recevoir le traitement, mais à des doses plus faibles et des intervalles plus longs. Aucun effet indésirable n'a été rapporté par la patiente [Theoharides et Stewart, 2016]. L'autre publication rapporte le cas d'une femme d'une soixantaine d'années qui présentait une neutropénie auto-immune, une connectivité mixte et une arthrite dégénérative et qui avait reçu un diagnostic de neuropathie associée à une maladie de Lyme chronique. La patiente a reçu un traitement par immunoglobulines intraveineuses toutes les trois semaines via un cathéter à chambre implantable (petit boîtier implanté sous la peau) durant plusieurs années. Aucune information relative à l'efficacité du traitement n'est présentée dans la publication. Trois effets indésirables ont été rapportés et se sont tous manifestés après plus de dix ans de traitement, dont deux épisodes d'infection bactérienne grave [Marzec *et al.*, 2017]. Les niveaux de preuve scientifique au regard de l'efficacité et de l'innocuité des immunoglobulines intraveineuses ont été jugés insuffisants étant donné que les deux études repérées ont administré des traitements différents, qu'elles ont été conduites seulement dans le contexte d'une absence d'antécédent de maladie de Lyme avérée et que des données y étaient présentées pour un seul cas dans chacune d'elle.

Les Centers for Disease Control and Prevention ont publié un rapport en juin 2017²³, qui décrit le cas présenté dans l'étude de Marzec [2017]. Ils y rappellent que ce type de traitement non approuvé peut avoir des conséquences redoutables, parfois même mortelles.

7.1.3. Phytothérapie

Aucune étude portant sur l'efficacité des traitements à base d'extraits de plantes chez l'humain n'a été répertoriée relativement au traitement des symptômes systémiques persistants attribués à la maladie de Lyme. Les niveaux de preuve scientifique au regard de l'efficacité et de l'innocuité de la phytothérapie ont donc été jugés insuffisants. Une étude publiée par Goc et Rath [2016] passe cependant en revue toutes les plantes pour lesquelles une activité anti-*Borrelia* aurait été démontrée en laboratoire. Selon les auteurs, la phytothérapie pourrait renforcer le traitement antibiotique et diminuer le risque de rechute. L'efficacité de cette approche thérapeutique serait variable d'un individu à l'autre, mais il semble qu'elle pourrait présenter des avantages souvent considérables. Le choix de la plante dépendrait de l'état du patient ainsi que de ses symptômes. En traitement d'attaque, différentes plantes sembleraient plus efficaces que d'autres comme les extraits de pépins de pamplemousse ou encore ceux de la cardère sauvage (*Dipsacus sylvestris*), deux produits naturels dont les propriétés anti-infectieuses contre *B. afzelii* auraient été démontrées en laboratoire. D'autres plantes telles que la racine de la griffe du chat (*Uncaria tomentosa*), la racine de cardère (*Dipsacus fullonum*), le banderol (*Otoba parvifolia*) et la *Stevia rebaudiana* appelée aussi « chanvre d'eau » auraient démontré *in vitro* des propriétés antibactériennes contre les formes actives et les formes dormantes des bactéries du complexe *B. burgdorferi* s.l.

7.2. Perspectives et recommandations des sociétés savantes et des agences d'évaluation

La majorité des organisations dont les documents ont été retenus n'abordent pas l'efficacité des options thérapeutiques autres que par les anti-infectieux dans la prise en charge des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants, qu'elles aient ou non un antécédent de maladie de Lyme avérée. Selon la HAS et la SSID-SSN, les données concernant la prise en charge non antibiotique de ce type de clientèle sont insuffisantes et ne permettent pas de tirer des conclusions [HAS, 2018b; Nemeth *et al.*, 2016].

²³ Serious bacterial infections acquired during treatment of patients given a diagnosis of chronic Lyme disease — United States. Disponible à : <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/wr/mm6623a3.htm>.

7.3. Perspective des cliniciens

Les cliniciens consultés ont un avis partagé quant aux thérapies autres que par anti-infectieux dans le contexte de symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme, que la personne ait ou non un antécédent de maladie de Lyme avérée.

Certains cliniciens qui prescrivent fréquemment des traitements anti-infectieux prolongés simples ou combinés aux personnes qui ont des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme invitent leurs patients à la prudence et leur conseillent de s'en tenir uniquement aux traitements qu'ils prescrivent afin de ne pas créer trop de confusion. D'autres recommandent des traitements alternatifs à leurs patients, mais ils reconnaissent que la littérature concernant ce type de thérapie est très limitée, voire inexistante pour plusieurs de ces approches. Le choix des thérapies dépendrait de l'état du patient et de ses symptômes en plus de l'expérience passée du clinicien ainsi que de son niveau de confiance et de « confort » à l'égard de certaines approches.

La prise de produits naturels est l'approche la plus convoitée par les cliniciens consultés qui se spécialisent, notamment, dans la prise en charge de personnes présentant des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme et qui recommandent des thérapies alternatives. En effet, près de la moitié d'entre eux recommandent divers suppléments à leurs patients comme thérapie de soutien afin d'atténuer les effets indésirables des médicaments. Certains recommandent la prise orale de probiotiques, de vitamine C ou encore d'acide folique en plus de suppléments naturels d'ail afin d'essayer de reconstituer la flore intestinale ou le système immunitaire. D'autres recommandent l'utilisation de différentes herbes, produits homéopathiques ou encore des vitamines ou minéraux tels que le magnésium pour atténuer les symptômes ressentis par les patients. Quelques médecins consultés vont même jusqu'à prescrire certains suppléments lorsque les patients y croient et qu'ils en font la demande et lorsque le produit ne semble pas dangereux ou trop coûteux. La plupart des suppléments sont recommandés pour une durée indéterminée ou, du moins, tout au long du traitement anti-infectieux proposé. Un des médecins consultés recommande à ses patients la phytothérapie comme traitement d'entretien. Selon son expérience, cette thérapie permettrait d'éviter les rechutes chez plusieurs patients.

Le disulfirame est un médicament généralement administré dans les cas de dépendance à l'alcool, car il inhibe une enzyme nécessaire à son élimination, l'aldéhyde déshydrogénase. Ce traitement a été prescrit à des personnes qui présentaient des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme par la majorité des cliniciens qui prescrivent des traitements prolongés. Ces cliniciens y ont eu recours principalement lorsqu'il n'y avait pas d'autres options thérapeutiques envisageables pour des patients avec d'importantes atteintes qui compromettaient leur qualité de vie. Pour certains d'entre eux, bien que les résultats d'une étude parue au mois de mai 2019 semblent très prometteurs [Liegnier, 2019], il est encore trop tôt pour conclure à l'efficacité du disulfirame dans le traitement des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme. Les mécanismes de toxicité et la

synergie de ce médicament sont encore mal connus, et son utilisation peut engendrer des effets indésirables importants chez certains patients. Plusieurs précautions doivent être prises, les patients doivent être suivis de très près et les cliniciens doivent se familiariser avec l'utilisation de ce médicament. Selon certains cliniciens consultés, le disulfirame exacerberait les symptômes au début du traitement et, bien que, les effets indésirables de ce médicament puissent être graves (p. ex., neuropathie périphérique, psychose, pensées suicidaires, hallucinations), des médecins le prescrivent à contrecœur, puisqu'il est de plus en plus réclamé par les patients. Compte tenu de son profil d'innocuité, d'autres préfèrent cependant attendre les résultats de l'étude américaine dirigée par le Dr Fallon avant d'administrer ce traitement de manière plus étendue à l'ensemble de leurs patients²⁴.

Bien que la majorité des cliniciens interrogés qui se spécialisent, notamment, dans la prise en charge de personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme ne recommandent pas systématiquement l'oxygénothérapie hyperbare, plusieurs de leurs patients y ont tout de même recours à la suite de leur prise en charge par des cliniques privées ou par des médecins à l'étranger. Certains patients auraient effectivement signalé des avantages importants, mais cette approche est coûteuse, peu pratique et ne semble pas entraîner une guérison ou une rémission durable selon des témoignages reçus. Cette approche doit être menée par du personnel correctement formé et qualifié, à défaut de quoi il pourrait y avoir de graves conséquences, parfois même mortelles. Quelques-uns des cliniciens consultés recommandent l'oxygénothérapie hyperbare dans certains cas bien précis, notamment lorsqu'il n'y a pas de symptômes associés à une infection par *Babesia*. La majorité des cliniciens consultés croient également qu'il serait pertinent de mettre au point des études contrôlées appliquant des méthodes scientifiques validées pour évaluer l'efficacité potentielle de l'oxygénothérapie hyperbare chez des patients qui présentent des symptômes systémiques persistants post-traitement.

Selon des cliniciens qui se spécialisent, notamment, dans la prise en charge de personnes qui ont des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme, l'hyperthermie contrôlée est un traitement qui coûte extrêmement cher, qui ne semble pas très bien fonctionner et qui peut s'avérer très dangereux. Seulement deux de ces cliniciens y auraient recours, et ce, dans moins de 5 % des cas. Certains seraient d'avis que l'utilisation du sauna pourrait représenter un bon compromis. Selon l'expérience d'un des cliniciens, les patients qui combineraient le sauna et les bains d'eau froide s'en trouveraient généralement très bien.

Les traitements par chélation visant à éliminer la présence de métaux nuisibles dans l'organisme à l'aide d'un agent chélateur sont accessibles aux États-Unis, mais interdits en France. Pour plusieurs cliniciens consultés, le caractère rationnel de l'utilisation de ce procédé médical dans le contexte de la maladie de Lyme ne semble pas très clair.

²⁴ ClinicalTrials.gov. Disulfiram: A test of symptom reduction among patients with previously treated Lyme disease. NCT03891667. Disponible à : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03891667>.

Les patients se ruinaient pour suivre des traitements de chélation de métaux, et très peu auraient vu des améliorations.

Quelques-uns des cliniciens consultés qui se spécialisent, notamment, dans la prise en charge de personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme préconisent le régime paléolithique, la diète cétogène ou encore le jeûne modifié aux protéines.

Les cliniciens du comité consultatif ne recommandent en aucun cas les options thérapeutiques décrites dans cette section pour les personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme, qu'elles aient ou non un antécédent de maladie de Lyme avérée.

En résumé, la plupart des options thérapeutiques autres que par anti-infectieux n'ont fait l'objet d'aucune étude clinique qui aurait permis d'évaluer de façon optimale leur efficacité. Puisque la majorité des études disponibles, généralement descriptives, ont porté sur des adultes avec un antécédent de maladie de Lyme avérée, la généralisabilité et la transférabilité des résultats à la population pédiatrique ou aux personnes qui n'ont pas d'antécédent de maladie de Lyme avérée sont difficiles à apprécier.

Aucune des sociétés savantes ou agences d'évaluation n'a publié de recommandation relativement à l'utilisation de ces thérapies alternatives.

Alors que les cliniciens du comité consultatif sont en défaveur du recours aux options thérapeutiques autres que par anti-infectieux, l'avis des cliniciens qui se spécialisent, notamment, dans la prise en charge de personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme est partagé. Ceux qui prescrivent de telles thérapies basent leur choix sur l'état du patient et ses symptômes. Leur choix dépend aussi de leur expérience passée ainsi que du niveau de confiance et de « confort » qu'ils ont à l'égard de certaines approches.

Autres options thérapeutiques pharmacologiques ou non pharmacologiques : que retenir?

En résumé, la plupart des options thérapeutiques autres que par anti-infectieux n'ont fait l'objet d'aucune étude scientifique robuste révisée par les pairs, ce qui a été souligné par deux organisations qui publient des recommandations. Bien que l'ensemble de l'information recueillie ne permette pas de statuer à propos de l'efficacité et de l'innocuité des options thérapeutiques autres que par anti-infectieux chez les personnes qui ont ou non un antécédent de maladie de Lyme avérée, elle suggère qu'il pourrait y avoir un intérêt à conduire des études et colliger des données dans le cas de certaines approches qui semblent relativement sécuritaires.

8. PROGRAMME D'EXERCICE PHYSIQUE ET PSYCHOTHÉRAPIE COGNITIVO-COMPORTEMENTALE

Différentes approches thérapeutiques ont fait leurs preuves pour le soulagement des symptômes persistants associés à d'autres pathologies, y compris les programmes d'exercice physique et la psychothérapie cognitivo-comportementale (p. ex. [Larun *et al.*, 2017; Price *et al.*, 2008]). Cette section présente l'état actuel des connaissances scientifiques relativement à ces approches ainsi que la perspective des organisations qui publient des recommandations et celle des cliniciens, qu'ils prennent ou non en charge les patients avec des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme.

8.1. État des connaissances scientifiques

Comme il est mentionné à la section précédente, une revue non systématique de la littérature a été conduite pour dresser un portrait des connaissances actuelles à propos d'options de traitement autres que par des anti-infectieux. Une seule étude qui appuie le recours à un programme d'exercice physique a été repérée, et aucune étude n'a été trouvée concernant la psychothérapie cognitivo-comportementale. L'étude repérée a évalué l'efficacité d'un programme d'entraînement aérobique chez huit patients présentant des symptômes persistants au moins trois mois après avoir reçu un traitement contre la maladie de Lyme [D'Adamo *et al.*, 2015]. Les participants inclus dans l'étude devaient faire chaque semaine trois séances d'exercice (d'environ 45 minutes) supervisées par un entraîneur. Les observations ont montré une amélioration statistiquement significative ($p < 0,05$) de l'état des patients après une période de quatre semaines d'entraînement dirigé. Selon les conclusions des auteurs, un programme de réentraînement à l'effort améliorerait la capacité à réaliser un effort, mais également la qualité de vie des patients et ferait diminuer leurs douleurs rapportées. Aucune étude menée dans le contexte des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme, mais sans antécédent avéré de celle-ci, n'a été repérée. Les niveaux de preuve scientifique au regard de l'efficacité et de l'innocuité d'un programme d'entraînement ont été jugés insuffisants étant donné qu'une seule étude a été repérée, que celle-ci a été conduite seulement dans le contexte d'un antécédent de maladie de Lyme avérée et que des données y étaient présentées pour seulement huit cas.

8.2. Perspectives et recommandations des sociétés savantes et des agences d'évaluation

La Haute Autorité de Santé et les sociétés suisses d'inféctiologie et de neurologie sont d'avis que certaines formes de thérapie dont l'efficacité et la sécurité ont déjà été démontrées dans d'autres pathologies devraient faire l'objet d'études cliniques contrôlées afin de mesurer leurs effets sur l'état de santé des personnes qui présentent

des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme, qu'elles aient ou non un antécédent de maladie de Lyme avérée [HAS, 2018b; Nemeth *et al.*, 2016]. Ces formes de thérapie incluent notamment les programmes d'exercices d'aérobic, la psychothérapie cognitivo-comportementale et le concept ExPRESS²⁵.

8.3. Perspective des cliniciens

Les cliniciens ont été questionnés de façon générale à propos des options thérapeutiques autres que par des anti-infectieux. Bien qu'ils n'aient pas eu à se prononcer précisément sur les programmes d'exercice physique ou la psychothérapie cognitivo-comportementale, certains cliniciens qui se spécialisent, notamment, dans la prise en charge de personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme ont dit préconiser des consultations avec d'autres experts selon les symptômes rapportés (p. ex. psychothérapeute).

En résumé, une seule étude clinique a été repérée au sujet des programmes d'exercice physique et aucune n'a été trouvée concernant la psychothérapie cognitivo-comportementale. Puisque cette étude a porté sur des personnes avec un antécédent de maladie de Lyme avérée, la généralisabilité et la transférabilité des résultats à la population pédiatrique ou aux personnes sans antécédent de maladie de Lyme avérée sont difficiles à apprécier.

Compte tenu de leurs bienfaits démontrés dans le contexte d'autres pathologies complexes, certaines organisations qui publient des recommandations sont d'avis que les programmes d'exercice physique et la psychothérapie cognitivo-comportementale devraient faire l'objet d'études cliniques contrôlées.

Les cliniciens ne se sont pas prononcés précisément sur les programmes d'exercice physique ou la psychothérapie cognitivo-comportementale, mais certains ont dit y avoir recours selon les symptômes de leurs patients.

²⁵ Où le E signifie exercice; P signifie comorbidité psychiatrique; R signifie retrouver la fonction en mettant l'accent sur des objectifs réalistes et une activité régulière; E signifie éducation; S pour dormir (*sleep*); et le S final pour la nécessité de gérer et réduire le stress.

Programme d'exercice physique et psychothérapie cognitivo-comportementale : que retenir?

Les données scientifiques concernant l'efficacité des programmes d'exercice et de la psychothérapie cognitivo-comportementale pour soulager les symptômes généraux et persistants chez des personnes qui ont un antécédent de maladie de Lyme avérée sont très limitées. L'information recueillie ne permet pas de statuer à propos de l'efficacité de telles approches chez les personnes qui présentent des symptômes généraux et persistants, qu'elles aient ou non un antécédent de maladie de Lyme avérée, mais elle suggère qu'il pourrait y avoir un intérêt à développer des programmes adaptés et à conduire des études cliniques pour en documenter les bienfaits potentiels.

DISCUSSION

Le présent document avait comme objectif de décrire la perspective des différentes parties prenantes et l'état des connaissances scientifiques relatives à la plausibilité que la maladie de Lyme puisse être à l'origine de symptômes systémiques généraux et persistants, en plus d'évaluer la contribution de certaines approches et analyses de laboratoire au processus diagnostique de l'état de santé des personnes qui ont de tels symptômes ainsi que les avantages et les risques des traitements prolongés simples ou combinés et d'autres options thérapeutiques, pharmacologiques ou non, offertes dans ce contexte.

Rappelons que les travaux ne visaient pas l'élaboration de recommandations cliniques portant sur la démarche diagnostique et thérapeutique concernant les personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme, qu'elles aient ou non un antécédent de maladie de Lyme avérée. Par conséquent, l'INESSS n'a pas pris position à l'égard des différentes pratiques diagnostiques ou thérapeutiques décrites dans ce document, même si elles y sont présentées en détail.

Bilan des principaux constats

Les principaux constats présentés dans cette section découlent de l'intégration des données scientifiques, des recommandations de bonnes pratiques cliniques ainsi que de l'information contextuelle et de la perspective des différentes parties prenantes consultées.

Au Québec comme ailleurs, la condition de certaines personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants en vient à être attribuée à la maladie de Lyme à la suite de démarches et recherches personnelles, et ce, qu'elles aient ou non un antécédent de maladie de Lyme avérée. Bien que les termes « maladie de Lyme chronique » et « syndrome post-traitement de la maladie de Lyme » soient largement employés dans la littérature pour désigner des patients qui ont de tels symptômes, ces termes ne font pas consensus tant dans les sociétés savantes et les agences d'évaluation des technologies que chez les cliniciens. Ces termes correspondent à des conditions mal circonscrites et pour lesquelles l'étiologie des symptômes persistants est attribuée à différentes causes et même à différents agents pathogènes. Fait nouveau, depuis 2018, d'autres concepts commencent à émerger. D'abord, le Tick-Borne Disease Working Group étatsunien reconnaît que les bactéries du complexe *B. burgdorferi* s.l. peuvent persister à la fois chez les personnes traitées et celles non traitées. Cette organisation privilégie le concept « maladie de Lyme persistante » en précisant toutefois que l'état actuel des connaissances ne permet pas de statuer à propos de l'étiologie des symptômes [TBDWG, 2020a]. Ensuite, la Haute Autorité de Santé propose plutôt de s'affranchir de la notion de symptômes persistants associés à la maladie de Lyme, et d'élargir la définition à tous les cas de symptômes persistants post-piqûres de tiques [HAS, 2018b]. Cette position n'a toutefois pas fait l'unanimité en France. En effet, les

sociétés savantes françaises, dont la Société de pathologie infectieuse de langue française, le Collège national des généralistes enseignants et les sociétés françaises de dermatologie, rhumatologie, neurologie ou encore de parasitologie se sont dissociés de ces travaux et ont élaboré leurs propres recommandations [Figoni *et al.*, 2019; Gocko *et al.*, 2019; Jaulhac *et al.*, 2019].

Les données scientifiques disponibles relativement aux différentes hypothèses suggérées pour expliquer comment l'infection par les bactéries du complexe *B. burgdorferi* s.l. pourraient engendrer des symptômes systémiques généraux et persistants sont limitées, surtout en ce qui a trait aux études portant sur l'humain. L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet donc ni de statuer sur la plausibilité que les bactéries du complexe *B. burgdorferi* s.l. soient, d'une façon directe ou indirecte, à l'origine de symptômes qui perdurent chez les personnes qui ont un antécédent de maladie de Lyme avérée, ni de statuer sur la plausibilité que l'infection n'ait pas été diagnostiquée en raison d'un résultat négatif de la sérologie, de la transmission de la bactérie indépendamment des tiques ou de la présence d'infections concomitantes qui affecteraient le cours de la maladie chez les personnes sans antécédent de maladie de Lyme avérée.

Les présents travaux démontrent donc que la condition des personnes qui ont des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme est mal circonscrite et que d'autres travaux de recherche sont nécessaires pour mieux comprendre l'étiologie de ces symptômes, tant chez les personnes traitées que chez celles non traitées par des anti-infectieux. Comme les bactéries du complexe *B. burgdorferi* s.l. ne seraient pas les seuls agents étiologiques possibles dans ce contexte et que d'autres mécanismes de nature non infectieuse pourraient aussi être impliqués de même que d'autres conditions cliniques, les données recueillies à propos de ces personnes doivent être analysées séparément de celles recueillies dans le contexte de la maladie de Lyme aux stades localisé et disséminés. Cette distinction n'empêche pas que, dans le groupe de patients dont l'étiologie des symptômes n'est pas circonscrite, certaines personnes peuvent avoir la maladie de Lyme ou avoir un antécédent de maladie de Lyme avérée, alors que d'autres non. Elle est simplement le reflet de l'incertitude scientifique autour de la condition des patients de ce groupe et de leur hétérogénéité. Cette incertitude scientifique entourant la question des symptômes persistants et de la maladie de Lyme se traduit d'ailleurs par des positions différentes, parfois contradictoires, de la part des organisations qui publient des recommandations ainsi que par des divergences d'opinions de la part des cliniciens, des associations de patients et des patients eux-mêmes.

En plus d'engendrer des débats dans la société, ces divergences sont la source de nombreux plaidoyers, récriminations et même de recours collectifs et poursuites judiciaires (p. ex. ^{26,27,28} et [Johnson et Maloney, 2019]).

Différentes analyses de laboratoire sont suggérées pour contribuer au processus diagnostique de l'état de santé des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme par ceux qui sont d'avis que ces symptômes sont d'origine infectieuse. Celles qui ont fait l'objet de la revue systématique de la littérature scientifique ne sont pas spécifiques aux bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.*, et elles n'ont pas d'utilité clinique dans le contexte de la maladie de Lyme aux stades localisé et disséminés selon l'information recueillie. Par ailleurs, aucune étude n'a été repérée pour évaluer la contribution de ces analyses au processus diagnostique de l'état de santé des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme, qu'elles aient ou non un antécédent de maladie de Lyme avérée. Bien que l'ensemble de l'information recueillie ne permette pas de statuer à propos de la contribution de ces analyses au diagnostic, elle suggère un apport limité et la nécessité de poursuivre la recherche afin de développer des analyses de laboratoire plus adéquates.

Le recours à des traitements anti-infectieux prolongés simples ou combinés est souvent évoqué par ceux qui sont d'avis que les symptômes systémiques généraux et persistants sont dus à une infection active par des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* Les données scientifiques actuellement disponibles suggèrent que les traitements anti-infectieux prolongés simples ou combinés ne sont que peu, ou pas, efficaces pour résoudre les symptômes persistants ou améliorer la qualité de vie des personnes qui ont un antécédent de maladie de Lyme, mais les biais de ces études et leurs limites méthodologiques compromettent le niveau de certitude à l'égard de ces résultats. De plus, les données ne permettent pas d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de tels traitements chez les personnes qui n'ont pas d'antécédent de maladie de Lyme avérée. En plus des limites d'ordre méthodologique, les études cliniques retenues ont évalué des traitements qui sont différents de ceux prescrits en pratique par les cliniciens qui se spécialisent, notamment, dans la prise en charge des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme. En effet, l'hétérogénéité de ces personnes et la complexité de leur état de santé font en sorte qu'à ce jour il n'existe aucun protocole médical bien établi ni de modalités de prise en charge claires pour cette clientèle, que ce soit à propos de la durée du traitement, de la méthode d'administration ou encore des antibiotiques à administrer. Selon les consultations menées auprès de ces cliniciens, les schémas thérapeutiques employés

²⁶ Casewatch – Your Guide to Health-Related Legal Matters [site Web]. Disponible à : <https://quackwatch.org/cases/>.

²⁷ Whelan D. Lyme Inc. [site Web]. Forbes, Feb 23, 2007. Disponible à : <https://www.forbes.com/forbes/2007/0312/096.html>.

²⁸ Pfeiffer MB. 10 points about suing the architects of Lyme policy—as a task force meets to review it [site Web]. HuffPost, Dec 7, 2017. Disponible à : https://www.huffpost.com/entry/10-points-about-suing-the-architects-of-lyme-policy_b_5a2764bbe4b0650db4d40bb5.

varieraient en fonction de chaque cas clinique, et le choix de combiner ou non différentes molécules dépendrait de leur expérience. Ces traitements sont généralement administrés sur une base empirique, et les cliniciens qui les prescrivent interprètent la diminution des symptômes ou la survenue d'une réaction de type Jarisch-Herxheimer comme une preuve d'infection active, mais aucune donnée scientifique ne permet d'évaluer la contribution de cette approche au diagnostic. Bien que l'ensemble de l'information recueillie ne permette pas de statuer à propos de l'efficacité ni de l'innocuité des traitements anti-infectieux prolongés, elle suggère qu'il y aurait un intérêt à conduire des études cliniques mieux conçues dans le respect des normes de qualité requises pour étudier l'efficacité de nouvelles approches thérapeutiques, et à colliger des données à cet égard.

Face à leur mauvais état de santé qui perdure, certaines personnes aux prises avec des symptômes systémiques généraux et persistants se tournent vers des options thérapeutiques autres que les anti-infectieux. Les données scientifiques disponibles sur ce type d'approche sont très succinctes, elles sont documentées dans des études descriptives et rarement plus d'un cas est rapporté par publication. Selon les consultations menées auprès des cliniciens qui se spécialisent, notamment, dans la prise en charge des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme, le recours à d'autres options thérapeutiques et le choix du type de thérapie sont guidés par les symptômes du patient, l'expérience du clinicien et le niveau de confiance et de « confort » qu'ils ont à l'égard de certaines approches. L'ensemble de l'information recueillie ne permet pas de statuer à propos de l'efficacité et de l'innocuité de ces options thérapeutiques chez les personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants avec ou sans antécédent de maladie de Lyme avérée. Cependant, il pourrait y avoir un avantage à conduire des études cliniques et à colliger des données sur certaines approches, notamment celles dont l'efficacité et l'innocuité ont déjà été démontrées dans le traitement d'autres pathologies complexes.

Forces et limites

Cet état des connaissances s'appuie principalement sur des données scientifiques provenant d'une recension systématique des documents contenant des recommandations de bonne pratique clinique, des revues systématiques et des études primaires. Les données ainsi recueillies sont complémentées par la perspective de cliniciens qui ont des pratiques cliniques différentes, dont huit se spécialisent, notamment, dans la prise en charge de personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme. La perspective des représentants des associations de patients (AQML et ELQ) et celle des personnes qui ont participé aux entrevues individuelles sont mentionnées à quelques reprises, mais elles sont présentées plus exhaustivement dans l'avis portant sur la prise en charge de la clientèle visée par les travaux et l'état des connaissances traitant de la qualité de vie et l'expérience de soins des patients ainsi que de la démarche clinique des professionnels de la santé [INESSS, 2021b; INESSS, 2021c].

Trois revues systématiques de la littérature scientifique ont été réalisées dans le cadre des travaux présentés dans ce document, notamment pour évaluer le risque de transmission de l'infection par les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* autrement que par une piqûre de tique, la contribution au diagnostic de certaines approches et analyses de laboratoire ainsi que l'efficacité et l'innocuité des traitements prolongés simples ou combinés. La limite commune à ces revues systématiques est leur niveau de preuve scientifique qui est principalement faible ou insuffisant compte tenu, notamment, des devis, du nombre de sujets et des limites méthodologiques des études retenues. De plus, une seule étude a été incluse dans la revue systématique à propos des approches diagnostiques et analyses de laboratoire, et seules des études portant sur des personnes présentant des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme avec un antécédent de maladie de Lyme avérée ont été repérées pour la revue systématique sur les traitements anti-infectieux prolongés simples ou combinés. Par ailleurs, les traitements étudiés, dont les résultats ont été publiés dans des journaux scientifiques révisés par les pairs, sont différents de ceux administrés en pratique par les cliniciens qui se spécialisent, notamment, dans la prise en charge des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme, d'après les consultations effectuées. La revue systématique de l'INESSS portant sur la transmission verticale de la maladie de la mère à l'enfant se distingue de celles du National Institute for Health and Care Excellence [NICE, 2018a] et de Waddell [2018] parce qu'elle est basée principalement sur des études qui ont démontré la présence de bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.*, d'anticorps spécifiques contre ces bactéries ou de manifestations cliniques typiques de la maladie de Lyme chez un enfant né d'une mère qui présente des manifestations évocatrices de la maladie de Lyme ou des preuves sérologiques.

Une revue systématique des documents présentant des recommandations cliniques a aussi été réalisée. Une des limites associées à cette revue est le fait que ce ne sont pas toutes les sociétés savantes et les agences d'évaluation des technologies qui publient des recommandations concernant la maladie de Lyme aux stades localisé et disséminés qui prennent position sur le syndrome post-traitement de la maladie de Lyme ainsi que sur la maladie de Lyme dite chronique.

Des revues portant sur plusieurs hypothèses entourant la plausibilité que la maladie de Lyme puisse être à l'origine de symptômes systémiques généraux et persistants et concernant des traitements alternatifs parfois administrés dans ce contexte ont aussi été produites. Bien que non systématiques, ces revues ont permis de faire le point sur l'état actuel des connaissances scientifiques et ont tenu compte des études conduites *in vitro* et portant sur les modèles animaux. La principale limite de ces revues est que très peu d'études portant sur les humains ont été repérées et que celles repérées avaient des limites méthodologiques ou des devis peu appropriés (p. ex. études de cas).

Les travaux de l'INESSS se distinguent de plusieurs autres par le fait qu'ils intègrent la perspective de cliniciens qui ont des pratiques cliniques différentes relativement à la prise en charge des personnes présentant des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme. En effet, en plus des cliniciens du comité

consultatif, huit cliniciens spécialisés, notamment, dans la prise en charge de ces personnes ont été consultés. Parmi les limites associées à la recension de ce type de données, notons le fait qu'un seul clinicien pratique en Europe et que 6 cliniciens sur les 14 sollicités ont répondu au sondage. De plus, bien qu'informatif, ce mode de consultation s'est avéré limité relativement au niveau de précision des données recueillies.

Retombées cliniques des travaux

Même si les travaux n'ont pu ni confirmer ni exclure la possibilité que la maladie de Lyme soit à l'origine de symptômes systémiques généraux et persistants, ils ont démontré que la condition des personnes qui présentent de tels symptômes est distincte de celle des personnes atteintes de la maladie de Lyme aux stades localisé et disséminés. Le fait de séparer ces deux groupes de personnes aura particulièrement un effet sur la prise en charge du premier groupe. Ce sujet a fait d'ailleurs l'objet de l'avis publié parallèlement à ce document [INESSS, 2021c].

L'état des connaissances produit permettra aux professionnels de la santé d'actualiser leurs connaissances relativement à la plausibilité que la maladie de Lyme puisse être transmise autrement que par les tiques, aux différentes approches diagnostiques et analyses de laboratoire préconisées par certaines parties prenantes, à l'efficacité des traitements anti-infectieux prolongés simples et combinés et à celle des autres options thérapeutiques ainsi qu'à la plausibilité que l'infection puisse devenir chronique et que plus d'un agent pathogène soit en cause.

Retombées des travaux sur la recherche

Plusieurs zones d'incertitude scientifique ont été mises en lumière par les présents travaux, qui pourraient rehausser ou stimuler l'intérêt de réaliser des travaux de recherche sur :

- l'étiologie des symptômes systémiques généraux et persistants chez les personnes dont la condition n'est pas circonscrite, qu'elles aient ou non un antécédent de maladie de Lyme avérée;
- l'efficacité de différents schémas de traitement chez les personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme, qu'elles aient ou non un antécédent de maladie de Lyme avérée;
- la distribution et la pathogénicité des différentes génoespèces du complexe *B. burgdorferi* s.l. qui circulent en Amérique du Nord et en Europe;
- l'implication clinique d'infections concomitantes (transmises par les tiques et opportunistes) ou d'autres étiologies non infectieuses (p. ex. toxicologie, auto-inflammation, auto-immunité) dans le cours de la maladie de Lyme.

CONCLUSION

La revue de l'état actuel des connaissances scientifiques n'a pas permis de confirmer ou d'infirmer que l'infection par les bactéries du complexe *B. burgdorferi* s.l. peut, de façon directe ou indirecte, être à l'origine de symptômes systémiques généraux et persistants, qu'il y ait ou non un antécédent de maladie de Lyme avérée. Elle n'a pas permis non plus de statuer sur la contribution de nouvelles approches et analyses de laboratoire à l'établissement du diagnostic ni sur les avantages et les risques des traitements anti-infectieux prolongés simples ou combinés dans ce contexte. Par ailleurs, les travaux démontrent que la condition des personnes qui ont de tels symptômes n'est pas circonscrite et qu'elle va au-delà de l'infection par les bactéries de ce complexe. Les zones d'ombre révélées par les travaux ont permis de déterminer des avenues de recherche qui devraient faire avancer les connaissances afin que l'étiologie des symptômes systémiques et persistants observés chez certaines personnes soit mieux comprise. Il est souhaitable que l'évolution des connaissances permette de développer une compréhension commune de cette maladie et des conditions cliniques qui lui sont attribuées ainsi qu'une définition claire pour guider la prise en charge des personnes atteintes. En attendant la publication d'études de bonne qualité méthodologique, des pistes d'action pour améliorer la prise en charge de cette clientèle sont présentées dans l'avis publié parallèlement à ce document [INESSS, 2021c].

RÉFÉRENCES

- 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.
- Amedei A, Codolo G, Ozolins D, Ballerini C, Biagioli T, Jaunalksne I, et al. Cerebrospinal fluid T-regulatory cells recognize *Borrelia burgdorferi* NapA in chronic Lyme borreliosis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2013;26(4):907-15.
- Amireh S, Shaaban H, Guron G. Severe *Plasmodium vivax* cerebral malaria complicated by hemophagocytic lymphohistiocytosis treated with artesunate and doxycycline. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2018;11(1):34-7.
- AMMI Canada. Énoncé de position de l'AMMI Canada sur le diagnostic de la maladie de Lyme et le traitement des personnes ayant des symptômes persistants attribués à cette maladie. *J Assoc Med Microbiol Infect Dis Can* 2019;4(2):47-50.
- Andrasova V, Svarovsky J, Matousek B. [Lyme disease in pregnancy]. *Cesk Gynekol* 1988;53(1):39-41.
- Aubry P. Bartonelloses. Bordeaux, France : Centre René Labusquière, Institut de Médecine Tropicale, Université de Bordeaux; 2019. Disponible à : <http://medecinetropicale.free.fr/cours/bartonellose.pdf>.
- Aucott JN, Soloski MJ, Rebman AW, Crowder LA, Lahey LJ, Wagner CA, et al. CCL19 as a chemokine risk factor for posttreatment Lyme disease syndrome: A prospective clinical cohort study. *Clin Vaccine Immunol* 2016;23(9):757-66.
- Baker PJ et Wormser GP. The clinical relevance of studies on *Borrelia burgdorferi* persists. *Am J Med* 2017;130(9):1009-10.
- Bamm VV, Ko JT, Mainprize IL, Sanderson VP, Wills MK. Lyme disease frontiers: Reconciling *Borrelia* biology and clinical conundrums. *Pathogens* 2019;8(4):299.
- Barbour AG et Hayes SF. Biology of *Borrelia* species. *Microbiol Rev* 1986;50(4):381-400.
- Barthold SW, Hodzic E, Imai DM, Feng S, Yang X, Luft BJ. Ineffectiveness of tetracycline against persistent *Borrelia burgdorferi*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(2):643-51.
- Berende A, ter Hofstede HJ, Vos FJ, van Middendorp H, Vogelaar ML, Tromp M, et al. Randomized trial of longer-term therapy for symptoms attributed to Lyme disease. *N Engl J Med* 2016;374(13):1209-20.
- Berende A, ter Hofstede HJ, Vos FJ, Vogelaar ML, van Middendorp H, Evers AW, et al. Effect of prolonged antibiotic treatment on cognition in patients with Lyme borreliosis. *Neurology* 2019;92(13):e1447-55.

- Berghoff W. Chronic Lyme disease and co-infections: Differential diagnosis. *Open Neurol J* 2012;6:158-78.
- Blum LK, Adamska JZ, Martin DS, Rebman AW, Elliott SE, Cao RR, et al. Robust B cell responses predict rapid resolution of Lyme disease. *Front Immunol* 2018;9:1634.
- Bockenstedt LK, Gonzalez DG, Haberman AM, Belperron AA. Spirochete antigens persist near cartilage after murine Lyme borreliosis therapy. *J Clin Invest* 2012;122(7):2652-60.
- Bracero L, Wormser GP, Leikin E, Tejani N. Prevalence of seropositivity to the Lyme disease spirochete during pregnancy in an epidemic area. A preliminary report. *J Matern Fetal Investig* 1992;2:265-8.
- Brodzinski S et Nasierowski T. Psychosis in *Borrelia burgdorferi* infection – part I: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of neuroborreliosis. *Psychiatr Pol* 2019;53(3):629-40.
- Brorson O, Brorson SH, Scythes J, MacAllister J, Wier A, Margulis L. Destruction of spirochete *Borrelia burgdorferi* round-body propagules (RBs) by the antibiotic tigecycline. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106(44):18656-61.
- 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.
- Brzostek T. [Human granulocytic ehrlichiosis co-incident with Lyme borreliosis in pregnant woman – a case study]. *Przegl Epidemiol* 2004;58(2):289-94.
- Bussen S et Steck T. [Manifestation of Lyme arthritis in the puerperal period]. *Z Geburtshilfe Perinatol* 1994;198(4):150-2.
- Butler T. The Jarisch-Herxheimer reaction after antibiotic treatment of spirochetal infections: A review of recent cases and our understanding of pathogenesis. *Am J Trop Med Hyg* 2017;96(1):46-52.
- Cabello FC, Godfrey HP, Bugrysheva JV, Newman SA. Sleeper cells: The stringent response and persistence in the *Borrelia* (*Borrelia*) *burgdorferi* enzootic cycle. *Environ Microbiol* 2017;19(10):3846-62.
- Cabello FC, Godfrey HP, Newman SA. Hidden in plain sight: *Borrelia burgdorferi* and the extracellular matrix. *Trends Microbiol* 2007;15(8):350-4.
- Cameron D. Severity of Lyme disease with persistent symptoms. Insights from a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Minerva Med* 2008;99(5):489-96.
- Cameron DJ, Johnson LB, Maloney EL. Evidence assessments and guideline recommendations in Lyme disease: The clinical management of known tick bites, erythema migrans rashes and persistent disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2014;12(9):1103-35.
- Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020;324(6):603-5.

- Carlomagno G, Luksa V, Candussi G, Rizzi GM, Trevisan G. Lyme Borrelia positive serology associated with spontaneous abortion in an endemic Italian area. *Acta Eur Fertil* 1988;19(5):279-81.
- Casadevall A et Pirofski LA. Virulence factors and their mechanisms of action: the view from a damage-response framework. *J Water Health* 2009;7(Suppl 1):S2-S18.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for test performance and interpretation from the Second National Conference on Serologic Diagnosis of Lyme Disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995;44(31):590-1.
- Chandra A, Wormser GP, Klempner MS, Trevino RP, Crow MK, Latov N, Alaedini A. Anti-neural antibody reactivity in patients with a history of Lyme borreliosis and persistent symptoms. *Brain Behav Immun* 2010;24(6):1018-24.
- Christmann D. Borréliose de Lyme et co-infections. Place d'*Anaplasma phagocytophilum* et de *Bartonella henselae*. *Bull Acad Natl Med* 2015;199(4-5):617-28.
- Ciesielski CA, Russell H, Johnson S, Markowitz L, Benach J, Broome C. Prospective study of pregnancy outcome in women with Lyme disease [abstract 39]. 27th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. New York, October 1987. Washington, DC : American Society for Microbiology; 1987.
- Citera M, Freeman PR, Horowitz RI. Empirical validation of the Horowitz Multiple Systemic Infectious Disease Syndrome Questionnaire for suspected Lyme disease. *Int J Gen Med* 2017;10:249-73.
- Clemmer L, Martins YC, Zanini GM, Frangos JA, Carvalho LJ. Artemether and artesunate show the highest efficacies in rescuing mice with late-stage cerebral malaria and rapidly decrease leukocyte accumulation in the brain. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(4):1383-90.
- Coughlin JM, Yang T, Rebman AW, Bechtold KT, Du Y, Mathews WB, et al. Imaging glial activation in patients with post-treatment Lyme disease symptoms: A pilot study using [¹¹C]DPA-713 PET. *J Neuroinflammation* 2018;15(1):346.
- Critical Appraisal Skills Programme (CASP-cohorte). CASP Checklist: 12 questions to help you make sense of a Cohort Study. Oxford, Royaume-Uni : CASP; 2018. Disponible à : https://casp-uk.net/wp-content/uploads/2018/01/CASP-Cohort-Study-Checklist_2018.pdf.
- Critical Appraisal Skills Programme (CASP-ECRA). 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>.
- Crossland NA, Alvarez X, Embers ME. Late disseminated Lyme disease: Associated pathology and spirochete persistence posttreatment in rhesus macaques. *Am J Pathol* 2018;188(3):672-82.

- Crowley JT, Strle K, Drouin EE, Pianta A, Arvikar SL, Wang Q, et al. Matrix metalloproteinase-10 is a target of T and B cell responses that correlate with synovial pathology in patients with antibiotic-refractory Lyme arthritis. *J Autoimmun* 2016;69:24-37.
- Cutler SJ, Ruzic-Sabljic E, Potkonjak A. Emerging borreliae – Expanding beyond Lyme borreliosis. *Mol Cell Probes* 2017;31:22-7.
- D'Adamo CR, McMillin CR, Chen KW, Lucas EK, Berman BM. Supervised resistance exercise for patients with persistent symptoms of Lyme disease. *Med Sci Sports Exerc* 2015;47(11):2291-8.
- DeLong AK, Blossom B, Maloney EL, Phillips SE. Antibiotic retreatment of Lyme disease in patients with persistent symptoms: A biostatistical review of randomized, placebo-controlled, clinical trials. *Contemp Clin Trials* 2012;33(6):1132-42.
- Di Domenico EG, Cavallo I, Bordinon V, D'Agosto G, Pontone M, Trento E, et al. The emerging role of microbial biofilm in Lyme neuroborreliosis. *Front Neurol* 2018;9:1048.
- Dlesk A, Broste SK, Harkins PG, McCarty PA, Mitchell PD. Lyme seropositivity and pregnancy outcome in the absence of symptoms of Lyme disease. *Arthritis Rheum* 1989;32(Suppl):S46.
- Durandy A. Ontogenèse du système immunitaire embryonnaire et foetal. *Encycl Méd Chir - Gynécologie/Obstétrique*, 5-006-C-20. Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS; 2001.
- Elsner RA, Hastey CJ, Olsen KJ, Baumgarth N. Suppression of long-lived humoral immunity following *Borrelia burgdorferi* infection. *PLoS Pathog* 2015;11(7):e1004976.
- Embers ME, Hasenkampf NR, Jacobs MB, Tardo AC, Doyle-Meyers LA, Philipp MT, Hodzic E. Variable manifestations, diverse seroreactivity and post-treatment persistence in non-human primates exposed to *Borrelia burgdorferi* by tick feeding. *PLoS One* 2017;12(12):e0189071.
- Embers ME, Barthold SW, Borda JT, Bowers L, Doyle L, Hodzic E, et al. Persistence of *Borrelia burgdorferi* in rhesus macaques following antibiotic treatment of disseminated infection. *PLoS One* 2012;7(1):e29914.
- Fallon BA, Pavlicova M, Coffino SW, Brenner C. A comparison of lyme disease serologic test results from 4 laboratories in patients with persistent symptoms after antibiotic treatment. *Clin Infect Dis* 2014;59(12):1705-10.
- Fallon BA, Petkova E, Keilp JG, Britton CB. A reappraisal of the U.S. clinical trials of post-treatment Lyme disease syndrome. *Open Neurol J* 2012;6:79-87.
- Fallon BA, Levin ES, Schweitzer PJ, Hardesty D. Inflammation and central nervous system Lyme disease. *Neurobiol Dis* 2010;37(3):534-41.

- Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM, Petkova E, Britton CB, Dwyer E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. *Neurology* 2008;70(13):992-1003.
- Feng J, Li T, Yee R, Yuan Y, Bai C, Cai M, et al. Stationary phase persister/biofilm microcolony of *Borrelia burgdorferi* causes more severe disease in a mouse model of Lyme arthritis: Implications for understanding persistence, Post-treatment Lyme Disease Syndrome (PTLDS), and treatment failure. *Discov Med* 2019;27(148):125-38.
- Feng J, Shi W, Zhang S, Zhang Y. Persister mechanisms in *Borrelia burgdorferi*: Implications for improved intervention. *Emerg Microbes Infect* 2015;4:e56.
- Figoni J, Chirouze C, Hansmann Y, Lemogne C, Hentgen V, Saunier A, et al. Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French Scientific Societies (I): Prevention, epidemiology, diagnosis. *Med Mal Infect* 2019;49(5):318-34.
- Figuerola R, Bracero LA, Aguero-Rosenfeld M, Beneck D, Coleman J, Schwartz I. Confirmation of *Borrelia burgdorferi* spirochetes by polymerase chain reaction in placentas of women with reactive serology for Lyme antibodies. *Gynecol Obstet Invest* 1996;41(4):240-3.
- Franck M, Ghazzi R, Pajaud J, Lawson-Hogban NE, Mas M, Lacout A, Perronne C. *Borrelia miyamotoi*: 43 cases diagnosed in France by real-time PCR in patients with persistent polymorphic signs and symptoms. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:55.
- Fraser CM, Casjens S, Huang WM, Sutton GG, Clayton R, Lathigra R, et al. Genomic sequence of a Lyme disease spirochaete, *Borrelia burgdorferi*. *Nature* 1997;390(6660):580-6.
- Garcia-Monco JC et Benach JL. Lyme neuroborreliosis: Clinical outcomes, controversy, pathogenesis, and polymicrobial infections. *Ann Neurol* 2019;85(1):21-31.
- Garg K, Merilainen L, Franz O, Pirttinen H, Quevedo-Diaz M, Croucher S, Gilbert L. Evaluating polymicrobial immune responses in patients suffering from tick-borne diseases. *Sci Rep* 2018;8(1):15932.
- Gasser R, Dusleag J, Reisinger E, Stauber R, Grisold M, Pongratz S, et al. A most unusual case of a whole family suffering from late Lyme borreliosis for over 20 years. *Angiology* 1994;45(1):85-6.
- Girschick HJ, Huppertz HI, Russmann H, Krenn V, Karch H. Intracellular persistence of *Borrelia burgdorferi* in human synovial cells. *Rheumatol Int* 1996;16(3):125-32.
- Goc A et Rath M. The anti-borreliae efficacy of phytochemicals and micronutrients: An update. *Ther Adv Infect Dis* 2016;3(3-4):75-82.

- Gocko X, Lenormand C, Lemogne C, Bouiller K, Gehanno JF, Rabaud C, et al. Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French scientific societies. *Med Mal Infect* 2019;49(5):296-317.
- Goo Y-K, Terkawi MA, Jia H, Aboge GO, Ooka H, Nelson B, et al. Artesunate, a potential drug for treatment of Babesia infection. *Parasitol Int* 2010;59(3):481-6.
- Grandsaerd MJ et Meulenbroeks AA. Lyme borreliosis as a cause of facial palsy during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;91(1):99-101.
- Greenmyer JR, Gaultney RA, Brissette CA, Watt JA. Primary human microglia are phagocytically active and respond to *Borrelia burgdorferi* with upregulation of chemokines and cytokines. *Front Microbiol* 2018;9:811.
- Gross DM, Forsthuber T, Tary-Lehmann M, Etling C, Ito K, Nagy ZA, et al. Identification of LFA-1 as a candidate autoantigen in treatment-resistant Lyme arthritis. *Science* 1998;281(5377):703-6.
- Gupta H, Dhunpath P, Bhatt AN, Satyamoorthy K, Umakanth S. Cerebral malaria in a man with *Plasmodium vivax* mono-infection: A case report. *Trop Doct* 2016;46(4):241-5.
- Haake DA et Zuckert WR. Spirochetal lipoproteins in pathogenesis and immunity. *Curr Top Microbiol Immunol* 2018;415:239-71.
- Hanna AF, Abraham B, Hanna A, Smith AJ. Effects of intravenous ketamine in a patient with post-treatment Lyme disease syndrome. *Int Med Case Rep J* 2017;10:305-8.
- Harms A, Maisonneuve E, Gerdes K. Mechanisms of bacterial persistence during stress and antibiotic exposure. *Science* 2016;354(6318):aaf4268.
- Hastey CJ, Elsner RA, Barthold SW, Baumgarth N. Delays and diversions mark the development of B cell responses to *Borrelia burgdorferi* infection. *J Immunol* 2012;188(11):5612-22.
- 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; 2018a. 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.
- Haute Autorité de Santé (HAS). SymptomatoLOGIE/Syndrome persistant(e) polymorphe après une possible piqûre de tique (SPPT). Recommandation de bonne pratique – Borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques. Saint-Denis La Plaine, France : HAS; 2018b. Disponible à : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-06/fiche_rbp_4_sppt-v1-180618.pdf.
- Hercogova J, Tomankova M, Frosslova D, Janovska D. [Early-stage lyme borreliosis during pregnancy: Treatment in 15 women with erythema migrans]. *Cesk Gynkol* 1993;58(5):229-32.

- Hodzic E, Imai D, Feng S, Barthold SW. Resurgence of persisting non-cultivable *Borrelia burgdorferi* following antibiotic treatment in mice. *PLoS One* 2014;9(1):e86907.
- Hodzic E, Feng S, Holden K, Freet KJ, Barthold SW. Persistence of *Borrelia burgdorferi* following antibiotic treatment in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52(5):1728-36.
- 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.
- Horowitz RI et Freeman PR. Precision medicine: Retrospective chart review and data analysis of 200 patients on dapsone combination therapy for chronic Lyme disease/post-treatment Lyme disease syndrome: Part 1. *Int J Gen Med* 2019;12:101-19.
- Horton DB, Taxter AJ, Davidow AL, Groh BP, Sherry DD, Rose CD. Intraarticular glucocorticoid injection as second-line treatment for Lyme arthritis in children. *J Rheumatol* 2019;46(8):952-9.
- Hu JJ, Liu X, Xia S, Zhang Z, Zhang Y, Zhao J, et al. FDA-approved disulfiram inhibits pyroptosis by blocking gasdermin D pore formation. *Nat Immunol* 2020;21(7):736-45.
- Huang CY, Chen YW, Kao TH, Kao HK, Lee YC, Cheng JC, Wang JH. Hyperbaric oxygen therapy as an effective adjunctive treatment for chronic Lyme disease. *J Chin Med Assoc* 2014;77(5):269-71.
- Hulinska D, Votypka J, Vanousova D, Hercogova J, Hulinsky V, Drevova H, et al. Identification of *Anaplasma phagocytophilum* and *Borrelia burgdorferi sensu lato* in patients with erythema migrans. *Folia Microbiol (Praha)* 2009;54(3):246-56.
- Huppertz HI, Bartmann P, Heininger U, Fingerle V, Kinet M, Klein R, et al. Rational diagnostic strategies for Lyme borreliosis in children and adolescents: Recommendations by the Committee for Infectious Diseases and Vaccinations of the German Academy for Pediatrics and Adolescent Health. *Eur J Pediatr* 2012;171(11):1619-24.
- Hyde JA. *Borrelia burgdorferi* keeps moving and carries on: A review of borrelial dissemination and invasion. *Front Immunol* 2017;8:114.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Valeur diagnostique des analyses de laboratoire dans le contexte de la maladie de Lyme aux stades localisé et disséminés. Québec, Qc : INESSS; 2021a. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/maladie-de-lyme.html>.

- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Maladie de Lyme et symptômes persistants : perspectives sur la qualité de vie, l'expérience de soins et la démarche clinique. Revues systématiques de la littérature scientifique et situation au Québec. Québec, Qc : INESSS; 2021b. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/maladie-de-lyme.html>.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Maladie de Lyme et symptômes persistants : regard sur les connaissances actuelles et recommandations pour l'amélioration de la prise en charge. Québec, Qc : INESSS; 2021c. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/maladie-de-lyme.html>.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Utilité clinique des différents profils d'antigènes détectés par immunobuvardage dans le contexte de la maladie de Lyme aux stades disséminés. Québec, Qc : INESSS; 2021d. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/maladie-de-lyme.html>.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Portrait de l'usage de la doxycycline présumé en prévention de la maladie de Lyme chez les personnes couvertes par le régime public d'assurance médicaments du Québec. Rapport rédigé par Éric Tremblay et Jean-Marc Daigle. Québec, Qc : INESSS; 2019a. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Biologie_medicale/Lyme_PPE/INESSS_Portrait-usage-PPE-Lyme.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Maladie de Lyme – stades local et disséminés. Situation actuelle et accompagnement vers le changement. Rapport rédigé par Geneviève Morrow. Québec, Qc : INESSS; 2019b. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Biologie_medicale/Lyme_PPE/INESSS_Avis_Lyme.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Prophylaxie post-exposition à une piqûre de tique par antibiotique pour prévenir la maladie de Lyme. Rapport en soutien aux outils de transfert des connaissances, au protocole médical national et au modèle d'ordonnance collective. Rédigé par Gaëlle Gernigon. Québec, Qc : INESSS; 2019c. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Biologie_medicale/Lyme_PPE/INESSS_Rapport_PPE.pdf.

- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Du diagnostic au traitement de la maladie de Lyme aux stades localisé et disséminés. Rapport en soutien aux outils d'aide à la décision clinique sur le diagnostic et le traitement. Rédigé par Geneviève Morrow et Fatiha Karam. Québec, Qc : INESSS; 2019d. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Biologie_medicale/Lyme_Diag-traitement/INESSS_Rapport_Lyme_Rx-Dx.pdf.
- Isailović G, Veljković M, Soć N, Krstić B, Bjekić M. [Erythema migrans after a tick bite in a pregnant woman]. Glas Srp Akad Nauka Med 1993;(43):173-5.
- Jacek E, Fallon BA, Chandra A, Crow MK, Wormser GP, Alaedini A. Increased IFN α activity and differential antibody response in patients with a history of Lyme disease and persistent cognitive deficits. J Neuroimmunol 2013;255(1-2):85-91.
- James AM, Liveris D, Wormser GP, Schwartz I, Montecalvo MA, Johnson BJ. Borrelia lonestari infection after a bite by an Amblyomma americanum tick. J Infect Dis 2001;183(12):1810-4.
- Jaulhac B, Saunier A, Caumes E, Bouiller K, Gehanno JF, Rabaud C, et al. Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French scientific societies (II). Biological diagnosis, treatment, persistent symptoms after documented or suspected Lyme borreliosis. Med Mal Infect 2019;49(5):335-46.
- Johnson L et Maloney E. The ad hoc patient and physician coalition comments of the IDSA proposed Lyme guidelines. San Ramon, CA : LymeDisease.org; 2019. Disponible à : <https://www.lymedisease.org/wp-content/uploads/2019/08/Ad-Hoc-Patient-Physician-Coalition-Comments.pdf>.
- Jones CR, Smith H, Gibb E, Johnson L. Gestational Lyme disease case studies of 102 live births. Lyme Times 2005;(Summer):36-8.
- Jovanovic R, Hajric A, Cirkovic A, Mikovic Z, Dmitrovic R. [Lyme disease and pregnancy]. Glas Srp Akad Nauka Med 1993;(43):169-72.
- Jung SH, Ryu CM, Kim JS. Bacterial persistence: Fundamentals and clinical importance. J Microbiol 2019;57(10):829-35.
- Jutras BL, Lochhead RB, Kloos ZA, Biboy J, Strle K, Booth CJ, et al. Borrelia burgdorferi peptidoglycan is a persistent antigen in patients with Lyme arthritis. Proc Natl Acad Sci U S A 2019;116(27):13498-507.
- Kalish RS, Wood JA, Golde W, Bernard R, Davis LE, Grimson RC, et al. Human T lymphocyte response to Borrelia burgdorferi infection: No correlation between human leukocyte function antigen type 1 peptide response and clinical status. J Infect Dis 2003;187(1):102-8.
- Kaplan RF, Trevino RP, Johnson GM, Levy L, Dornbush R, Hu LT, et al. Cognitive function in post-treatment Lyme disease: Do additional antibiotics help? Neurology 2003;60(12):1916-22.

- Katchar K, Drouin EE, Steere AC. Natural killer cells and natural killer T cells in Lyme arthritis. *Arthritis Res Ther* 2013;15(6):R183.
- Kerstholt M, Netea MG, Joosten LA. *Borrelia burgdorferi* hijacks cellular metabolism of immune cells: Consequences for host defense. *Ticks Tick Borne Dis* 2020;11(3):101386.
- Kirpach J, Colone A, Burckert JP, Faison WJ, Dubois AR, Sinner R, et al. Detection of a low level and heterogeneous B cell immune response in peripheral blood of acute borreliosis patients with high throughput sequencing. *Front Immunol* 2019;10:1105.
- Kisand KE, Prukk T, Kisand KV, Luus SM, Kalbe I, Uibo R. Propensity to excessive proinflammatory response in chronic Lyme borreliosis. *APMIS* 2007;115(2):134-41.
- Klempner MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP, et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med* 2001;345(2):85-92.
- Koetsveld J, Platonov AE, Kuleshov K, Wagemakers A, Hoornstra D, Ang W, et al. *Borrelia miyamotoi* infection leads to cross-reactive antibodies to the C6 peptide in mice and men. *Clin Microbiol Infect* 2020;26(4):513.e1-513.e6.
- Kraiczy P. Hide and seek: How Lyme disease spirochetes overcome complement attack. *Front Immunol* 2016;7:385.
- Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, Coyle PK, Melville P, Ahnn S, et al. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): A randomized double masked clinical trial. *Neurology* 2003;60(12):1923-30.
- Kung J, Chiappelli F, Cajulis OO, Avezova R, Kossan G, Chew L, Maida CA. From systematic reviews to clinical recommendations for evidence-based health care: Validation of revised assessment of multiple systematic reviews (R-AMSTAR) for grading of clinical relevance. *Open Dent J* 2010;4:84-91.
- Lakos A et Solymosi N. Maternal Lyme borreliosis and pregnancy outcome. *Int J Infect Dis* 2010;14(6):e494-8.
- Lampert F. Infantile multisystem inflammatory disease: Another case of a new syndrome. *Eur J Pediatr* 1986;144(6):593-6.
- Lantos PM et Wormser GP. Chronic coinfections in patients diagnosed with chronic Lyme disease: A systematic review. *Am J Med* 2014;127(11):1105-10.
- Lantos PM, Rumbaugh J, Bockenstedt LK, Falck-Ytter YT, Aguero-Rosenfeld ME, Auwaerter PG, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA), American Academy of Neurology (AAN), and American College of Rheumatology (ACR): 2020 Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Lyme Disease. *Arthritis Rheumatol* 2021;73(1):12-20.

- Lantos PM, Shapiro ED, Auwaerter PG, Baker PJ, Halperin JJ, McSweeney E, Wormser GP. Unorthodox alternative therapies marketed to treat Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2015;60(12):1776-82.
- Lantos PM, Auwaerter PG, Wormser GP. A systematic review of *Borrelia burgdorferi* morphologic variants does not support a role in chronic Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2014;58(5):663-71.
- Larocque A et Gosselin S. Toxicité chronique de la kétamine. *Bulletin d'information toxicologique* 2013;29(4):133-9. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/file/4394/download?token=cWxmKVIZ>.
- Larun L, Brurberg KG, Odgaard-Jensen J, Price JR. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;4(4):CD003200.
- Lavoie PE, Lattner BP, Duray PH, Malawista SE, Barbour AG, Johnson RC. Culture positive, seronegative transplacental Lyme borreliosis infant mortality. *Arthritis Rheum* 1987;30(4 Suppl 3):S50.
- Liang FT, Brown EL, Wang T, Iozzo RV, Fikrig E. Protective niche for *Borrelia burgdorferi* to evade humoral immunity. *Am J Pathol* 2004;165(3):977-85.
- Liegner KB. Disulfiram (tetraethylthiuram disulfide) in the treatment of Lyme disease and babesiosis: Report of experience in three cases. *Antibiotics (Basel)* 2019;8(2):72.
- Livengood JA et Gilmore RD Jr. Invasion of human neuronal and glial cells by an infectious strain of *Borrelia burgdorferi*. *Microbes Infect* 2006;8(14-15):2832-40.
- Lochhead RB, Arvikar SL, Aversa JM, Sadreyev RI, Strle K, Steere AC. Robust interferon signature and suppressed tissue repair gene expression in synovial tissue from patients with postinfectious, *Borrelia burgdorferi*-induced Lyme arthritis. *Cell Microbiol* 2019;21(2):e12954.
- Lochhead RB, Strle K, Kim ND, Kohler MJ, Arvikar SL, Aversa JM, Steere AC. MicroRNA expression shows inflammatory dysregulation and tumor-like proliferative responses in joints of patients with postinfectious Lyme arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2017;69(5):1100-10.
- Locke JW. Complement evasion in *Borrelia* spirochetes: Mechanisms and opportunities for intervention. *Antibiotics (Basel)* 2019;8(2):80.
- Londero F, San Marco L, Silvestri D, Ruscio M, Bassini D. Lyme disease in pregnancy. *Prog Obstet Gynecol* 1998;41(3):146-8.
- Londono D, Cadavid D, Drouin EE, Strle K, McHugh G, Aversa JM, Steere AC. Antibodies to endothelial cell growth factor and obliterative microvascular lesions in the synovium of patients with antibiotic-refractory Lyme arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(8):2124-33.
- Lucas PJ, Baird J, Arai L, Law C, Roberts HM. Worked examples of alternative methods for the synthesis of qualitative and quantitative research in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:4.

- Ma Y, Sturrock A, Weis JJ. Intracellular localization of *Borrelia burgdorferi* within human endothelial cells. *Infect Immun* 1991;59(2):671-8.
- MacDonald AB. Gestational Lyme borreliosis. Implications for the fetus. *Rheum Dis Clin North Am* 1989;15(4):657-77.
- MacDonald AB. Human fetal borreliosis, toxemia of pregnancy, and fetal death. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A* 1986;263(1-2):189-200.
- MacDonald AB, Benach JL, Burgdorfer W. Stillbirth following maternal Lyme disease. *N Y State J Med* 1987;87(11):615-6.
- Maraspin V, Ruzic-Sabljic E, Pleterski-Rigler D, Strle F. Pregnant women with erythema migrans and isolation of borreliae from blood: Course and outcome after treatment with ceftriaxone. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011;71(4):446-8.
- Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Pleterski-Rigler D, Strle F. Erythema migrans in pregnancy. *Wien Klin Wochenschr* 1999;111(22-23):933-40.
- Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Pleterski-Rigler D, Strle F. Treatment of erythema migrans in pregnancy. *Clin Infect Dis* 1996;22(5):788-93.
- Margos G, Fedorova N, Becker NS, Kleinjan JE, Marosevic D, Krebs S, et al. *Borrelia maritima* sp. nov., a novel species of the *Borrelia burgdorferi* sensu lato complex, occupying a basal position to North American species. *Int J Syst Evol Microbiol* 2019;
- Margos G, Fedorova N, Kleinjan JE, Hartberger C, Schwan TG, Sing A, Fingerle V. *Borrelia lanei* sp. nov. extends the diversity of *Borrelia* species in California. *Int J Syst Evol Microbiol* 2017;67(10):3872-6.
- Markowitz LE, Steere AC, Benach JL, Slade JD, Broome CV. Lyme disease during pregnancy. *JAMA* 1986;255(24):3394-6.
- Marzec NS, Nelson C, Waldron PR, Blackburn BG, Hosain S, Greenhow T, et al. Serious bacterial infections acquired during treatment of patients given a diagnosis of chronic Lyme disease — United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017;66(23):607-9.
- Masters E, Granter S, Duray P, Cordes P. Physician-diagnosed erythema migrans and erythema migrans-like rashes following Lone Star tick bites. *Arch Dermatol* 1998;134(8):955-60.
- Melenotte C, Drancourt M, Gorvel JP, Mege JL, Raoult D. Post-bacterial infection chronic fatigue syndrome is not a latent infection. *Med Mal Infect* 2019;49(2):140-9.
- Merilainen L, Herranen A, Schwarzbach A, Gilbert L. Morphological and biochemical features of *Borrelia burgdorferi* pleomorphic forms. *Microbiology* 2015;161(Pt 3):516-27.
- Middelveen MJ, Filush KR, Bandoski C, Kasliwala RS, Melillo A, Stricker RB, Sapi E. Mixed *Borrelia burgdorferi* and *Helicobacter pylori* biofilms in Morgellons disease dermatological specimens. *Healthcare (Basel)* 2019;7(2):70.

- Middelveen MJ, Sapi E, Burke J, Filush KR, Franco A, Fesler MC, Stricker RB. Persistent *Borrelia* infection in patients with ongoing symptoms of Lyme disease. *Healthcare (Basel)* 2018;6(2):33.
- Mikkelsen AL et Palle C. Lyme disease during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987;66(5):477-8.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *BMJ* 2009;339:b2535.
- Molloy PJ, Weeks KE, Todd B, Wormser GP. Seroreactivity to the C6 peptide in *Borrelia miyamotoi* infections occurring in the northeastern United States. *Clin Infect Dis* 2018;66(9):1407-10.
- Moniuszko A, Czupryna P, Pancewicz S, Kondrusik M, Penza P, Zajkowska J. *Borrelia* lymphocytoma—A case report of a pregnant woman. *Ticks Tick Borne Dis* 2012;3(4):257-8.
- Moralejo D, Ogunremi T, Dunn K. Trousse d'outils de l'évaluation critique pour l'évaluation de plusieurs types de données probantes. *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 2017;43(9):199-205.
- Nadal D, Hunziker UA, Bucher HU, Hitzig WH, Duc G. Infants born to mothers with antibodies against *Borrelia burgdorferi* at delivery. *Eur J Pediatr* 1989;148(5):426-7.
- Nafeev AA. [A case of Lyme disease in pregnancy]. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 2001;(3):121-2.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lyme disease: Diagnosis and management. [L] Evidence review for the management of ongoing symptoms related to Lyme disease. Londres, Angleterre : NICE; 2018a. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng95/evidence/l-management-of-ongoing-symptoms-related-to-lyme-disease-pdf-172521756184>.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lyme disease. NICE guideline [NG95]. Londres, Angleterre : NICE; 2018b. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng95>.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lyme disease: Diagnosis and management. [M] Evidence review for person-to-person transmission. Londres, Angleterre : NICE; 2018c. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng95/evidence/m-person-to-person-transmission-pdf-172521756185>.
- Nelder MP, Russell CB, Sheehan NJ, Sander B, Moore S, Li Y, et al. Human pathogens associated with the blacklegged tick *Ixodes scapularis*: A systematic review. *Parasit Vectors* 2016;9:265.

- Nemeth J, Bernasconi E, Heininger U, Abbas M, Nadal D, Strahm C, et al. Update of the Swiss guidelines on post-treatment Lyme disease syndrome. *Swiss Med Wkly* 2016;146:w14353.
- O'Brien JM et Baum JD. Low-grade fever, erythematous rash in pregnant woman • Dx? *J Fam Pract* 2017;66(8):E9-E10.
- Önk G, Acun C, Kalayci M, Çagavi F, Açıkgöz B, Tanriverdi HA. Gestational Lyme disease as a rare cause of congenital hydrocephalus. *J Turk Germ Gynecol Assoc* 2005;6(2):156-7.
- Onyett H. Lyme disease in Canada: Focus on children. *Paediatr Child Health* 2014;19(7):379-88.
- Oosting M, Buffen K, van der Meer JW, Netea MG, Joosten LA. Innate immunity networks during infection with *Borrelia burgdorferi*. *Crit Rev Microbiol* 2016;42(2):233-44.
- Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ). Préparations magistrales non stériles en pharmacie. Norme 2012.01. Montréal, Qc : OPQ; 2012. Disponible à : https://www.opq.org/wp-content/uploads/2020/03/1088_38_fr-ca_0_norme_2012_01_magistrales_non_steriles.pdf.
- Pachner AR, Amemiya K, Bartlett M, Schaefer H, Reddy K, Zhang WF. Lyme borreliosis in rhesus macaques: Effects of corticosteroids on spirochetal load and isotype switching of anti-*Borrelia burgdorferi* antibody. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001;8(2):225-32.
- Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL, Zago CA, Carneiro-Sampaio M. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. *Clin Dev Immunol* 2012;2012:985646.
- Petzke M et Schwartz I. *Borrelia burgdorferi* pathogenesis and the immune response. *Clin Lab Med* 2015;35(4):745-64.
- Philipp MT, Aydintug MK, Bohm RP Jr, Cogswell FB, Dennis VA, Lanners HN, et al. Early and early disseminated phases of Lyme disease in the rhesus monkey: A model for infection in humans. *Infect Immun* 1993;61(7):3047-59.
- Pianta A, Drouin EE, Crowley JT, Arvikar S, Strle K, Costello CE, Steere AC. Annexin A2 is a target of autoimmune T and B cell responses associated with synovial fibroblast proliferation in patients with antibiotic-refractory Lyme arthritis. *Clin Immunol* 2015;160(2):336-41.
- Pothineni VR, Wagh D, Babar MM, Inayathullah M, Solow-Cordero D, Kim K-M, et al. Identification of new drug candidates against *Borrelia burgdorferi* using high-throughput screening. *Drug Des Devel Ther* 2016;10:1307-22.
- Pottinger P, Reller LB, Sterling CR. Pathogenesis of bacterial infections. Dans : Ryan KJ et Ray CG, réd. *Sherris Medical Microbiology*, Sixth Edition. McGraw-Hill Education; 2014 : 391-406.

- Pound MW et May DB. Proposed mechanisms and preventative options of Jarisch-Herxheimer reactions. *J Clin Pharm Ther* 2005;30(3):291-5.
- Price JR, Mitchell E, Tidy E, Hunot V. Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2008(3):CD001027.
- Puri BK, Hakkarainen-Smith JS, Monro JA. The effect of artesunate on short-term memory in Lyme borreliosis. *Med Hypotheses* 2017;105:4-5.
- Raffetin A, Saunier A, Bouiller K, Caraux-Paz P, Eldin C, Gallien S, et al. Unconventional diagnostic tests for Lyme borreliosis: A systematic review. *Clin Microbiol Infect* 2020;26(1):51-9.
- Remy JM, Chevrant-Breton O, Logeais B, Patoux-Pibouin M, Chevrier S, Chevrant-Breton J. Traitement de la maladie de Lyme pendant la grossesse : à propos d'un cas. *Nouv Dermatol* 1994;13(9):682.
- Roberts ED, Bohm RP Jr, Lowrie RC Jr, Habicht G, Katona L, Piesman J, Philipp MT. Pathogenesis of Lyme neuroborreliosis in the rhesus monkey: The early disseminated and chronic phases of disease in the peripheral nervous system. *J Infect Dis* 1998;178(3):722-32.
- Rose I, Yoshimizu MH, Bonilla DL, Fedorova N, Lane RS, Padgett KA. Phylogeography of *Borrelia spirochetes* in *Ixodes pacificus* and *Ixodes spinipalpis* ticks highlights differential acarological risk of tick-borne disease transmission in northern versus southern California. *PLoS One* 2019;14(4):e0214726.
- Rudenko N, Golovchenko M, Kybicova K, Vancova M. Metamorphoses of Lyme disease spirochetes: Phenomenon of *Borrelia* persists. *Parasit Vectors* 2019;12(1):237.
- Rudenko N, Golovchenko M, Vancova M, Clark K, Grubhoffer L, Oliver JH Jr. Isolation of live *Borrelia burgdorferi sensu lato* spirochaetes from patients with undefined disorders and symptoms not typical for Lyme borreliosis. *Clin Microbiol Infect* 2016;22(3):267.e9-267.e15.
- Saetre K, Godhwani N, Maria M, Patel D, Wang G, Li KI, et al. Congenital babesiosis after maternal infection with *Borrelia burgdorferi* and *Babesia microti*. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2018;7(1):e1-e5.
- Sapi E, Gupta K, Wawrzaniak K, Gaur G, Torres J, Filush K, et al. *Borrelia* and *Chlamydia* can form mixed biofilms in infected human skin tissues. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)* 2019a;9(2):46-55.
- Sapi E, Kasliwala RS, Ismail H, Torres JP, Oldakowski M, Markland S, et al. The long-term persistence of *Borrelia burgdorferi* antigens and DNA in the tissues of a patient with Lyme disease. *Antibiotics (Basel)* 2019b;8(4):183.
- Sapi E, Balasubramanian K, Poruri A, Maghsoudlou JS, Socarras KM, Timmaraju AV, et al. Evidence of in vivo existence of *Borrelia* biofilm in borrelial lymphocytomas. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)* 2016;6(1):9-24.

- Sapi E, Bastian SL, Mpoy CM, Scott S, Rattelle A, Pabbati N, et al. Characterization of biofilm formation by *Borrelia burgdorferi* in vitro. *PLoS One* 2012;7(10):e48277.
- Schaumann R, Fingerle V, Buchholz K, Spencker FB, Rodloff AC. Facial palsy caused by *Borrelia* infection in a twin pregnancy in an area of nonendemicity. *Clin Infect Dis* 1999;29(4):955-6.
- Schlesinger PA, Duray PH, Burke BA, Steere AC, Stillman MT. Maternal-fetal transmission of the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*. *Ann Intern Med* 1985;103(1):67-8.
- Schutzer SE, Janniger CK, Schwartz RA. Lyme disease during pregnancy. *Cutis* 1991;47(4):267-8.
- Shah JS, D' Cruz I, Ward S, Harris NS, Ramasamy R. Development of a sensitive PCR-dot blot assay to supplement serological tests for diagnosing Lyme disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2018;37(4):701-9.
- Shapiro ED. Repeat or persistent Lyme disease: Persistence, recrudescence or reinfection with *Borrelia burgdorferi*? *F1000Prime Rep* 2015;7:11.
- Shin JJ, Glickstein LJ, Steere AC. High levels of inflammatory chemokines and cytokines in joint fluid and synovial tissue throughout the course of antibiotic-refractory Lyme arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56(4):1325-35.
- Shor S, Green C, Szantyr B, Phillips S, Liegner K, Burrascano J Jr, et al. Chronic Lyme disease: An evidence-based definition by the ILADS Working Group. *Antibiotics* 2019;8(4):269.
- Sjowall J, Fryland L, Nordberg M, Sjogren F, Garpmo U, Jansson C, et al. Decreased Th1-type inflammatory cytokine expression in the skin is associated with persisting symptoms after treatment of erythema migrans. *PLoS One* 2011;6(3):e18220.
- Smith A, Oertle J, Warren D, Prato D. Chronic Lyme disease complex and its commonly undiagnosed primary and secondary co-infections. *Open J Med Microbiol* 2015;5:143-58.
- Smith RP Jr, Muzaffar SB, Lavers J, Lacombe EH, Cahill BK, Lubelczyk CB, et al. *Borrelia garinii* in seabird ticks (*Ixodes uriae*), Atlantic Coast, North America. *Emerg Infect Dis* 2006;12(12):1909-12.
- Steere AC, Strle F, Wormser GP, Hu LT, Branda JA, Hovius JW, et al. Lyme borreliosis. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16090.
- Steere AC, Gross D, Meyer AL, Huber BT. Autoimmune mechanisms in antibiotic treatment-resistant Lyme arthritis. *J Autoimmun* 2001;16(3):263-8.
- Stinco G et Bergamo S. Impact of co-infections in Lyme disease. *Open Dermatol J* 2016;10(Suppl 1: M6):55-61.
- Stone BL, Tourand Y, Brissette CA. Brave new worlds: The expanding universe of Lyme disease. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2017;17(9):619-29.

- Stricker RB et Middelveen MJ. Sexual transmission of Lyme disease: Challenging the tickborne disease paradigm. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015;13(11):1303-6.
- Strle K, Stupica D, Drouin EE, Steere AC, Strle F. Elevated levels of IL-23 in a subset of patients with post-Lyme disease symptoms following erythema migrans. *Clin Infect Dis* 2014;58(3):372-80.
- Strobino B, Abid S, Gewitz M. Maternal Lyme disease and congenital heart disease: A case-control study in an endemic area. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(3 Pt 1):711-6.
- Strobino BA, Williams CL, Abid S, Chalson R, Spierling P. Lyme disease and pregnancy outcome: A prospective study of two thousand prenatal patients. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169(2 Pt 1):367-74.
- Takayama K, Rothenberg RJ, Barbour AG. Absence of lipopolysaccharide in the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*. *Infect Immun* 1987;55(9):2311-3.
- Tang KS, Klempner MS, Wormser GP, Marques AR, Alaedini A. Association of immune response to endothelial cell growth factor with early disseminated and late manifestations of Lyme disease but not posttreatment Lyme disease syndrome. *Clin Infect Dis* 2015;61(11):1703-6.
- Theoharides TC et Stewart JM. Post-Lyme syndrome-associated polyneuropathy treated with immune immunoglobulin and a luteolin-containing formulation. *J Clin Psychopharmacol* 2016;36(3):290-1.
- Tick-Borne Disease Working Group (TBDWG). Clinical aspects of Lyme Disease Subcommittee Report to the Tick-Borne Disease Working Group [site Web]. Washington, DC : Office of the Assistant Secretary for Health, US Department of Health and Human Services; 2020a. Disponible à : <https://www.hhs.gov/ash/advisory-committees/tickbornedisease/reports/clinical-aspects-lyme-2020/index.html>.
- Tick-Borne Disease Working Group (TBDWG). Report of the pathogenesis and pathophysiology of Lyme Disease Subcommittee to the Tick-Borne Disease Working Group [site Web]. Washington, DC : Office of the Assistant Secretary for Health, US Department of Health and Human Services; 2020b. Disponible à : <https://www.hhs.gov/ash/advisory-committees/tickbornedisease/reports/pathogenesis-pathophysiology-lyme-disease-subcomm-2020/index.html>.
- Trevisan G, Stinco G, Cinco M. Neonatal skin lesions due to a spirochetal infection: A case of congenital Lyme borreliosis? *Int J Dermatol* 1997;36(9):677-80.
- Trollmo C, Meyer AL, Steere AC, Hafler DA, Huber BT. Molecular mimicry in Lyme arthritis demonstrated at the single cell level: LFA-1 alpha L is a partial agonist for outer surface protein A-reactive T cells. *J Immunol* 2001;166(8):5286-91.
- Troyano-Luque J, Padilla-Perez A, Martinez-Wallin I, Alvarez de la Rosa M, Mastrolia SA, Trujillo JL, Perez-Medina T. Short and long term outcomes associated with

- fetal cholelithiasis: A report of two cases with antenatal diagnosis and postnatal follow-up. *Case Rep Obstet Gynecol* 2014;2014:714271.
- Tunev SS, Hastey CJ, Hodzic E, Feng S, Barthold SW, Baumgarth N. Lymphadenopathy during Lyme borreliosis is caused by spirochete migration-induced specific B cell activation. *PLoS Pathog* 2011;7(5):e1002066.
- Tyndall J. How low can you go? Towards a hierarchy of grey literature. Alice Springs, Australie : Dreaming 08: Australian Library and Information Association Biennial Conference, 2 au 5 septembre 2008. Disponible à : <https://dspace.flinders.edu.au/xmlui/bitstream/handle/2328/3326/Tyndall.pdf>.
- Uhde M, Ajamian M, Li X, Wormser GP, Marques A, Alaedini A. Expression of C-reactive protein and serum amyloid A in early to late manifestations of Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2016;63(11):1399-404.
- Verhaegh D, Joosten LAB, Oosting M. The role of host immune cells and *Borrelia burgdorferi* antigens in the etiology of Lyme disease. *Eur Cytokine Netw* 2017;28(2):70-84.
- Waddell LA, Greig J, Lindsay LR, Hinckley AF, Ogden NH. A systematic review on the impact of gestational Lyme disease in humans on the fetus and newborn. *PLoS One* 2018;13(11):e0207067.
- Walsh CA, Mayer EW, Baxi LV. Lyme disease in pregnancy: Case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2007;62(1):41-50.
- Weber K et Neubert U. Clinical features of early erythema migrans disease and related disorders. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A* 1986;263(1-2):209-28.
- Weber K, Bratzke HJ, Neubert U, Wilske B, Duray PH. *Borrelia burgdorferi* in a newborn despite oral penicillin for Lyme borreliosis during pregnancy. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7(4):286-9.
- Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: A revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011;155(8):529-36.
- Williams CL, Strobino B, Weinstein A, Spierling P, Medici F. Maternal Lyme disease and congenital malformations: A cord blood serosurvey in endemic and control areas. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1995;9(3):320-30.
- Williams CL, Benach JL, Curran AS, Spierling P, Medici F. Lyme disease during pregnancy: A cord blood serosurvey. *Ann N Y Acad Sci* 1988;539(1):504-6.
- Wormser GP. Longer-term therapy for symptoms attributed to Lyme disease. *N Engl J Med* 2016;375(10):997-8.
- Wormser GP, Molins CR, Levin A, Lipsett SC, Nigrovic LE, Schriefer ME, Branda JA. Evaluation of a sequential enzyme immunoassay testing algorithm for Lyme disease demonstrates lack of test independence but high diagnostic specificity. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2018;91(3):217-9.

- Wormser GP, Nadelman RB, Schwartz I. The amber theory of Lyme arthritis: Initial description and clinical implications. *Clin Rheumatol* 2012;31(6):989-94.
- 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.
- Wu J, Weening EH, Faske JB, Hook M, Skare JT. Invasion of eukaryotic cells by *Borrelia burgdorferi* requires beta(1) integrins and Src kinase activity. *Infect Immun* 2011;79(3):1338-48.

ANNEXE A

Définition du SPTML selon l'IDSA (2006) et les SSID-SSN (2016)

Tableau A-1 Comparaison des définitions du SPTML selon l'IDSA (2006) et les SSID-SSN (2016)

CRITÈRE	IDSA ¹ [Wormser <i>et al.</i> , 2006]	SSID-SSN [Nemeth <i>et al.</i> , 2016]
Inclusion	• Adulte ou enfant avec un antécédent de maladie de Lyme avérée correspondant aux définitions de cas des CDC. • Traitement conventionnel qui a mené à une résolution ou une stabilisation des manifestations objectives de la maladie de Lyme. • Apparition de symptômes subjectifs (p. ex. fatigue, douleur musculosquelettique généralisée ou troubles cognitifs) au cours des 6 mois suivant le diagnostic et persistance ou récurrence de ces derniers durant au moins 6 mois après la fin de l'antibiothérapie. • L'intensité des symptômes subjectifs a un impact sur l'efficacité au travail, la fréquentation de l'école ou les activités de la vie quotidienne et sociale.	• Antécédent de maladie de Lyme avérée (documentation du tableau clinique et des résultats d'analyse de laboratoire). • Traitement complété, documenté et adéquat par rapport au stade de la maladie. • Symptômes persistants ou récidivants durant plus de 6 mois après l'antibiothérapie (p. ex. fatigue, arthralgie, myalgie, troubles cognitifs ou des douleurs radiculaires). • Association temporelle plausible entre l'infection documentée par <i>B. burgdorferi</i> s.l. et l'apparition des symptômes du SPTML, p. ex. les symptômes persistants ou récidivants ont commencé au cours des 6 mois suivant la fin de l'antibiothérapie et ont perduré durant au moins 6 mois. • Des signes objectifs obtenus à la suite d'un examen clinique ne sont pas requis.
Exclusion	• Co-infection connue active et non traitée (p. ex. babésiose). • Anormalité objective lors de l'examen physique ou neuropsychologique, qui pourrait expliquer l'origine des symptômes. • Diagnostic de fibromyalgie ou du syndrome de fatigue chronique avant le début de la maladie de Lyme. • Histoire prolongée de symptômes somatiques non diagnostiqués ou inexpliqués comme des douleurs musculosquelettiques ou de la fatigue avant le début de la maladie de Lyme.	• Preuve d'une infection active. • Comorbidités dont des maladies rhumatologiques, neurologiques ou psychologiques actives ou en cours.

CRITÈRE	IDSA ¹ [Wormser <i>et al.</i> , 2006]	SSID-SSN [Nemeth <i>et al.</i> , 2016]
	• Comorbidité qui pourrait expliquer les symptômes. • Résultats d'analyse de laboratoire ou d'imagerie anormaux, qui pourraient suggérer une condition non diagnostiquée distincte du SPTML. • Un résultat de culture ou de PCR pour <i>B. burgdorferi s.l.</i>, si des méthodes fiables ont été employées.	

Source : adapté à partir de Nemeth *et al.*, 2016.

Sigles et acronymes : CDC : Centers for Disease Control and Prevention; IDSA : Infectious Diseases Society of America; SPTML : symptômes post-traitement de la maladie de Lyme; SSID-SSN : Swiss Society of Infectious Diseases et Swiss Society of Neurology.

¹ Cette définition n'a pas été reconduite dans le GPC de la société savante publié en décembre 2020 [Lantos *et al.*, 2021].

ANNEXE B

Cas supplémentaires répertoriés par l'INESSS relativement à la transmission verticale des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.*

Les paragraphes suivants décrivent la provenance des 156 cas supplémentaires recensés par l'INESSS dans le cadre de l'évaluation du risque de transmission des bactéries du complexe *B. burgdorferi* de la mère à l'enfant ainsi que les signes d'une infection chez l'enfant né d'une mère atteinte de la maladie de Lyme gestationnelle (manifestations cliniques ou preuves sérologiques).

Une étude de cohortes effectuée sur 421 échantillons de sang de cordon ombilical a révélé que 30 échantillons (7,12 %) avaient des niveaux détectables (titre non spécifié) d'anticorps contre les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* (IgM-, IgG+) mesurés à la fois par immunofluorescence et ELISA [Williams *et al.*, 1988]. Parmi ces 30 échantillons, 6 avaient des niveaux significatifs d'anticorps, dont 2 pour lesquels la maladie de Lyme gestationnelle avait été documentée chez la mère.

Dans une étude de cohortes prospective [Maraspin *et al.*, 1999; Maraspin *et al.*, 1996], 105 femmes enceintes avec des manifestations cliniques de la maladie de Lyme et soumises à un test par sérologie ont été suivies pour déterminer les issues de la grossesse associées à la maladie. Les auteurs mentionnent additionnellement deux cas de maladie de Lyme gestationnelle non inclus dans l'étude. Dans leur revue systématique, Waddell et ses collaborateurs [2018] ont choisi d'extraire 14 de ces cas et d'exclure 93 cas de maladie de Lyme gestationnelle pour lesquels les auteurs de l'étude primaire ne rapportent aucun test de détection d'anticorps ou de la présence de bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* (ou ses composants) chez l'enfant et aucune issue défavorable.

En 2011, Maraspin et ses collaborateurs ont publié des données sur un groupe de 7 femmes enceintes avec des manifestations évocatrices de la maladie de Lyme et chez qui aucun test de détection chez l'enfant n'a été documenté, bien que les auteurs rapportent les issues de la grossesse de ces femmes.

Dans la revue produite par MacDonald [1989], les 4 cas pour lesquels la présence de *B. burgdorferi* a été documentée dans une série de 24 autopsies périnatales effectuées sans preuve de maladie de Lyme gestationnelle [NICE, 2018c; MacDonald, 1989] n'ont pas été inclus dans le tableau des cas extraits par Waddell et ses collaborateurs [2018].

Dans une étude de cohortes portant sur des femmes enceintes, parmi les 116 femmes qui ont accouché et subi un test sérologique par immunofluorescence pour détecter la présence de *B. burgdorferi*, 14 avaient un résultat positif, mais aucun test de détection d'anticorps ou de bactéries du complexe *B. burgdorferi* (ou ses composants) chez l'enfant n'a été documenté par les auteurs [Dlesk *et al.*, 1989].

Dans une étude de cohortes [Nadal *et al.*, 1989] portant sur 1 416 femmes testées par sérologie pour la présence de *B. burgdorferi*, 15 avaient un résultat d'IgG positif (> 1 : 64) et d'IgM négatif, dont 3 ont été exclues pour antécédent de syphilis et pour lesquelles les titres d'IgG élevés ont été attribués à une réaction croisée avec l'agent étiologique de cette maladie, le *Treponema palladium*. Des 12 femmes restantes (dont une seule avec des manifestations cliniques de la maladie de Lyme), tous les enfants, testés par sérologie du sang de cordon avaient des résultats à l'intérieur de l'intervalle de la première dilution (1 : 64) et donc ont été jugés négatifs. Une sérologie a été effectuée entre 9 et 17 mois après la naissance pour 11 des 12 enfants, et tous avaient des niveaux d'IgG inférieurs (10) ou égaux (1) à 1 : 64.

Dans une étude de cohortes [Markowitz *et al.*, 1986], 19 femmes avec des manifestations évocatrices de la maladie de Lyme ont été suivies pour évaluer l'issue de leur grossesse. Waddell et ses collaborateurs [2018] ont extrait 5 de ces 19 cas avec une issue défavorable de la grossesse. Les auteurs de l'article original mentionnent également cinq cas d'issue normale de la grossesse pour lesquels le sang de cordon a été obtenu et testé pour *B. burgdorferi*. Pour quatre échantillons, aucun IgM n'a été détecté, et pour un échantillon, un titre de 1 : 512 a été obtenu à la naissance. Un suivi sept mois plus tard chez cet enfant a toutefois montré une sérologie négative. Pour les neuf cas restants de cette cohorte, aucun test chez les enfants n'a été rapporté dans l'article.

Dans une étude qui avait pour objectif de déterminer la présence d'*Anaplasma phagocytophilum* et des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* chez des personnes atteintes d'un érythème migrant avant et après le traitement [Hulinska *et al.*, 2009], les résultats des tests sérologiques sont rapportés pour 3 femmes enceintes (sur un total de 8) pour lesquelles l'érythème migrant est apparu au 1^{er} trimestre de la grossesse. Pour l'une d'entre elles, aucun test n'a été rapporté sur le sang de cordon ou le placenta. Un résultat de PCR positif pour *B. burgdorferi* et *A. phagocytophilum* a été documenté dans le sang de cordon et le tissu placentaire pour une des femmes. Finalement, pour la troisième patiente enceinte de jumeaux, un résultat de sérologie IgM+/IgG+ pour *B. burgdorferi* a été rapporté dans le sang de cordon de l'un des jumeaux alors que le placenta était négatif par PCR pour *B. burgdorferi* et *A. phagocytophilum*.

Enfin, dans un article récent paru après la revue systématique de Waddell [2018], les auteurs décrivent deux cas chez lesquels la maladie de Lyme a été diagnostiquée et traitée chez la mère durant la grossesse et ils indiquent qu'une sérologie négative pour des anticorps contre *B. burgdorferi* a été obtenue chez les nouveau-nés [Saetre *et al.*, 2018]. Les deux enfants sont nés en santé, mais ils ont souffert de babésiose congénitale par transmission verticale de *Babesia microti* dont la mère était aussi atteinte durant la grossesse.

ANNEXE C

Distributions des cas dans le cadre de l'évaluation du risque de transmission des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* de la mère à l'enfant

Parmi les 201 cas de maladie de Lyme gestationnelle répertoriés par l'INESSS, aucun résultat relatif à l'enfant, au cordon ombilical ou au placenta n'a été présenté pour 151 (75 %) cas, 18 (9 %) cas avaient au moins un résultat positif ou équivoque (tableau C-1) et 32 (16 %) cas n'avaient que des résultats négatifs ([tableau C-2](#)).

Tableau C-1 Sommaire des cas de maladie de Lyme gestationnelle pour lesquels un test de détection sérologique ou bactérienne a été documenté et dont au moins un des résultats obtenus est positif ou équivoque chez l'enfant

Nature de l'échantillon (1 ^{er})	Test et résultat (1 ^{er} échantillon)	Nature de l'échantillon (2 ^e quand applicable)	Test et résultat (2 ^e échantillon)	Traitement maternel	Issue(s) de la grossesse	Référence
Tissu fœtal	WS+ et culture +	s.o.	s.o.	Non	Mort à 8 jours, issues multiples	Lavoie <i>et al.</i> , 1987*
Sérologie du sang de cordon	ELISA- et IFA-	Placenta	BSK-H+ et WS+	Oui	Issue normale	MacDonald, 1989*
Sérologie du sang de cordon	IgM+ et IgG+ (2 volets)	Placenta	WS- et GM-	Oui	Issue normale	Walsh <i>et al.</i> , 2007*
Tissu fœtal	D+	s.o.	s.o.	Non	Mort à 39 heures, syndrome d'hypoplasie du cœur gauche	Schlesinger <i>et al.</i> , 1985*
Tissu fœtal	WS+ et MA+	s.o.	s.o.	Oui	Mort à 23 heures, dommage prénatal au cerveau	Weber <i>et al.</i> , 1988; Weber et Neubert, 1986*
Tissu fœtal	DF+	s.o.	s.o.	Oui	Hydrocéphalie, fluidothorax, ascites, aucune malformation	Maraspin <i>et al.</i> , 1999*
Placenta	DF+, MA+	Tissu fœtal	DF+, MA+ IF+, K+,	Non	Mort-né	MacDonald, 1989; MacDonald, 1986*
Sérologie	ELISA IgG+	s.o.	s.o.	Non	Retard intellectuel, surdité, tête agrandie, fontanelle 4 x 3 à 4 ans, méningite chronique, yeux protubérants, blépharite, conjonctivite, strabisme, éruption maculopapulaire, prurit, arthrite du genou récurrente, adénomégalie, hépatosplénomégalie	Lampert, 1986*

Nature de l'échantillon (1 ^{er})	Test et résultat (1 ^{er} échantillon)	Nature de l'échantillon (2 ^e quand applicable)	Test et résultat (2 ^e échantillon)	Traitement maternel	Issue(s) de la grossesse	Référence
Tissu chez le nouveau-né	WS+ PCR+	Sérologie à 9 mois Sérologie à 13 mois	ELISA, IFA, IB IgG-et IgM- ELISA-, IFA- IB IgG+, IgM-	Non	Érythèmes annulaires multiples et fièvre à 3 semaines, puis récidives à 9, 12, 24 et 36 mois. Lymphadénopathie généralisée. Absence d'antécédent de piqûre de tique.	Trevisan <i>et al.</i> , 1997*
Tissu fœtal	DF+	s.o.	s.o.	Oui - post	Mort fœtale, fluidothorax, ascites, hépatosplénomégalie, infiltration lymphocytaire périvasculaire	Maraspin <i>et al.</i> , 1999*
Sérologie à la naissance	IB IgM +/-	s.o.	s.o.	Non	Hydrocéphalie triventriculaire congénitale, sténose de l'aqueduc cérébral, fuite transépendymaire de liquide céphalo-rachidien.	Önk <i>et al.</i> , 2005*
Tissu fœtal	IFA+	s.o.	s.o.	Non	Mort fœtale, communication interventriculaire	MacDonald, 1989*
Sérologie	IB+**	s.o.	s.o.	Non	<i>Énorme hémangiome sacral et atrophie du glutéal</i>	Gasser <i>et al.</i> , 1994*
Sérologie du cordon	IFA, ELISA (IgG+, IgM-)	s.o.	s.o.	n.d.	Issue non rapportée	Williams <i>et al.</i> , 1988
Sérologie du cordon	IFA, ELISA (IgG+, IgM-)	s.o.	s.o.	n.d.	Issue non rapportée	Williams <i>et al.</i> , 1988
Sérologie de cordon	IFA (NS+)	Sérologie à 7 mois	n.s.	n.d.	Issue normale	Markowitz <i>et al.</i> , 1986
Sérologie de cordon	PCR+	Placenta	PCR+	Oui	Avortement à 29 semaines. Co-infection avec <i>Anaplasma phagocytophilum</i> chez la mère.	Hulinska <i>et al.</i> , 2009
Sérologie de cordon	IgM+, IgG+ (pour 1 des jumeaux)	Placenta	PCR-	Oui	Issue normale, jumeaux en santé. Co-infection avec <i>Anaplasma phagocytophilum</i> chez la mère.	Hulinska <i>et al.</i> , 2009

Sigles : + : positif ; - : négatif ; 2 volets : résultat positif ou équivoque par ELISA ou IFA suivi par une confirmation par immunobuvardage; BSK-H : culture en milieu Barbour Stoenner Kelly II; D : méthode de marquage Dieterle; DF : microscopie en champ sombre, de l'anglais *Dark field*; ELISA : dosage immuno-enzymatique de l'anglais *enzyme-linked immunosorbent assay*; GM : marquage Gomori's Methenamine; IgG : immunoglobuline G; IgM : immunoglobuline M; K : culture en milieu Kelly; IB : immunobuvardage; IFA : *immunofluorescence assay*; MA : détection par anticorps monoclonal spécifique H5332; n.d. : non disponible; n.s. : non spécifié; PCR : réaction en chaîne de la polymérase (de l'anglais *polymerase chain reaction*); post : traitement maternel après l'accouchement; s.o. : sans objet; WS : coloration de Warthin-Starry.

* Cas extraits du tableau 2 de la revue systématique produite par Waddell et ses collaborateurs [2018].

** Sérologie effectuée 20 ans plus tard, et toute la famille était positive.

Tableau C-2 Sommaire des cas de maladie de Lyme gestationnelle pour lesquels un test de détection sérologique ou bactérienne a été documenté et pour lesquels tous les résultats obtenus sont négatifs chez l'enfant

Nature de l'échantillon (1 ^{er})	Test et résultat (1 ^{er} échantillon)	Nature de l'échantillon (2 ^e quand applicable)	Test et résultat (2 ^e échantillon)	Traitement maternel	Issue(s) de la grossesse	Référence
Sérologie du cordon	IgG-, IgM- (2 volets)	Placenta	PCR-	Oui	Issues normales (jumeaux)	Schaumann <i>et al.</i> , 1999*
Placenta	WS-, culture -	s.o.	s.o.	Oui	Issue normale	MacDonald, 1989*
Placenta	IFA-, culture-	Tissu fœtal	IFA-, culture -	Oui	Mort fœtale (hypoperfusion placentaire), absence d'anomalies congénitales, placenta immature sans infiltrat inflammatoire	Markowitz <i>et al.</i> , 1986*
Sérologie du cordon	n.s.-	s.o.	s.o.	Oui	Issue normale	Mikkelsen et Palle, 1987*
Sérologie du cordon	ELISA IgG-, IgM-	Sérologie à 6 et 9 mois	ELISA IgG-, IgM-	Oui	Issue normale	Remy <i>et al.</i> , 1994*
Sérologie à la naissance	IgG-, IgM-	s.o.	s.o.	Oui - post	Issue normale	Bussen et Steck, 1994*
Sérologie après la naissance	ELISA IgM- (2 volets)	s.o.	s.o.	Oui	Issue normale	Moniuszko <i>et al.</i> , 2012*
Sérologie à la naissance	ELISA IgM- (2 volets)	s.o.	s.o.	Oui	Issue normale	Grandsaerd et Meulenbroeks, 2000*
Tissu fœtal	WS-	s.o.	s.o.	Oui	Prématuré, mort quelques minutes après la naissance, chorioamniotite et vasculite des vaisseaux ombilicaux	Maraspin <i>et al.</i> , 1999*
Tissu fœtal	WS-	s.o.	s.o.	Oui	Prématuré, mort immédiatement, rien trouvé à l'autopsie	Maraspin <i>et al.</i> , 1999*
Sérologie à 1 an	n.s.-	s.o.	s.o.	Oui	Issue normale à la naissance, mais diagnostic de cécité corticale et retard développemental à 8 mois	Markowitz <i>et al.</i> , 1986*
Placenta	n.d.-	Sérologie	n.s. -	Oui	Nouveau-né prématuré avec détresse respiratoire et anémie à la naissance	Andrasova <i>et al.</i> , 1988*
Sérologie	n.s.-	s.o.	s.o.	n.d.	Issue normale	Andrasova <i>et al.</i> , 1988*
Sérologies multiples entre 0 et 9 mois	n.s.-	s.o.	s.o.	n.d.	Issue normale	Weber et Neubert, 1986*
Sérologie à 4 semaines et demi	n.s.-	s.o.	s.o.	Oui	Issue normale (infection à <i>Babesia microti</i>)	Saetre <i>et al.</i> , 2018

Nature de l'échantillon (1 ^{er})	Test et résultat (1 ^{er} échantillon)	Nature de l'échantillon (2 ^e quand applicable)	Test et résultat (2 ^e échantillon)	Traitement maternel	Issue(s) de la grossesse	Référence
Sérologie à 18 jours	n.s.-	s.o.	s.o.	Oui	Issue normale (infection à <i>Babesia microti</i>)	Saetre <i>et al.</i> , 2018
Sérologie de cordon	IFA (IgG-)	Sérologie à 10 mois	IFA (IgG-)	Non	Défaut du septum ventriculaire	Nadal <i>et al.</i> , 1989
Sérologie de cordon	IFA (IgG-)	**	**	Non	Macrocéphalie (transitoire)	Nadal <i>et al.</i> , 1989
Sérologie de cordon	IFA (IgG-)	**	**	Non	Extrasystoles supraventriculaires (transitoire)	Nadal <i>et al.</i> , 1989
Sérologie de cordon	IFA (IgG-)	**	**	Non	Né après terme avec faible poids pour l'âge gestationnel en raison d'une insuffisance placentaire chronique	Nadal <i>et al.</i> , 1989
Sérologie de cordon	IFA (IgG-)	**	**	Non	Hypotonie musculaire attribuable à une médication donnée à la mère durant la grossesse	Nadal <i>et al.</i> , 1989
Sérologie de cordon	IFA (IgG-)	**	**	Non	Hyperbilirubinémie	Nadal <i>et al.</i> , 1989
Sérologie de cordon	IFA (IgG-)	**	**	Non	Hyperbilirubinémie	Nadal <i>et al.</i> , 1989
Sérologie de cordon	IFA (IgG-)	**	**	Non	Issue normale	Nadal <i>et al.</i> , 1989
Sérologie de cordon	IFA (IgG-)	**	**	Non	Issue normale	Nadal <i>et al.</i> , 1989
Sérologie de cordon	n.s. IgM-	s.o.	s.o.	n.d.	Issue normale	Markowitz <i>et al.</i> , 1986
Sérologie de cordon	n.s. IgM-	s.o.	s.o.	n.d.	Issue normale	Markowitz <i>et al.</i> , 1986

Sigles : + : positif; - : négatif; 2 volets : résultat positif ou équivoque par ELISA ou IFA suivi par une confirmation par immunobuvardage; ELISA : dosage immuno-enzymatique de l'anglais *enzyme-linked immunosorbent assay*; IgG : immunoglobuline G, IgM : immunoglobuline M; IFA : *immunofluorescence assay*; n.d. : non disponible; n.s. : non spécifié; PCR : réaction en chaîne de la polymérase (de l'anglais *polymerase chain reaction*); post : traitement maternel après l'accouchement; s.o. : sans objet; WS : coloration de Warthin-Starry.

* Cas extraits de la table 2 de la revue systématique produite par Waddell et ses collaborateurs [2018].

** Sérologie entre 9 et 17 mois effectuée pour 11 cas sur 12 avec résultat négatif (IgG < 1: 64).

*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

