


Maladie de Lyme et symptômes persistants : regard sur les connaissances actuelles et recommandations pour l'amélioration de la prise en charge

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 et symptômes
persistants : regard sur les
connaissances actuelles et
recommandations pour l'amélioration de
la prise en charge

Rédaction

Geneviève Morrow
Geneviève Robitaille
Hélène Guay

Collaboration

Olivier Demers-Payette
Isabelle Dufort
Caroline Poisson

Coordination scientifique

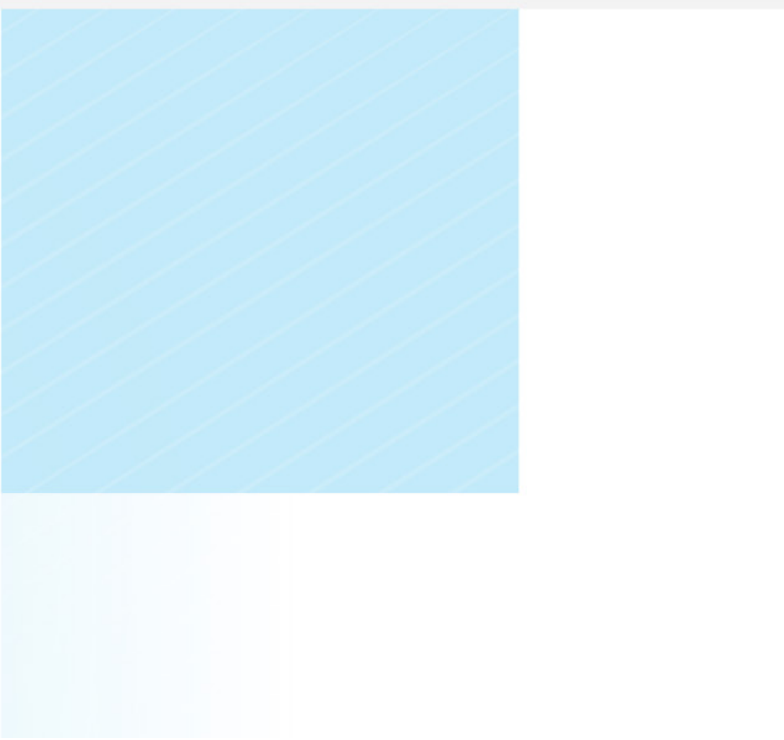
Mélanie Tardif

Adjointe à la direction

Ann Lévesque

Direction

Sylvie Bouchard
Catherine Truchon



Le présent avis 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) auquel se sont joints trois membres d'autres comités d'excellence clinique (en services sociaux, en santé et en dépistage) lors de la réunion du 16 novembre 2020.

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

Membres de l'équipe de projet

Auteurs principales

Geneviève Morrow, Ph. D.
Geneviève Robitaille, Ph. D.
Hélène Guay, Ph. D.

Collaborateurs internes

Olivier Demers-Payette, Ph. D.
Isabelle Dufort, 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 978-2-550-88738-6 (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 et symptômes persistants : regard sur les connaissances actuelles et recommandations pour l'amélioration de la prise en charge. Avis rédigé par Geneviève Morrow, Geneviève Robitaille et Hélène Guay. Québec, Qc : INESSS; 2021. 124 p.

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

Comité consultatif

Pour cet avis, 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) de 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 cet avis, les membres du comité de suivi sont :

M^{me} Lise Bertrand, représentante Info-Santé 811, 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 protection 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 cet avis, 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 expérimentiels, mais ils n'ont pas participé à l'élaboration des recommandations :

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

M^{me} Valérie Boulard (présente à la rencontre de décembre 2020)

M. Daniel Bronsard (présent à la rencontre de décembre 2020)

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

M^{me} Catherine Breton (présente aux rencontres jusqu'en mai 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 à la rencontre de décembre 2019 et à celle de décembre 2020)

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, mais ils n'ont pas participé à l'élaboration des recommandations :

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 Desgagné, 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

Des invités venant d'autres comités d'excellence clinique de l'INESSS se sont joints aux membres du CEC-UOM pour la rencontre délibérative et les communications subséquentes :

D^r Serge Bergeron, médecin expert en continuum AVC (accident vasculaire cérébral), Direction générale des services hospitaliers, de la médecine spécialisée et universitaire, MSSS, directeur des services professionnels, CISSS de Lanaudière – CEC en services sociaux (SSG-DP-DI-TSA)

D^r Luigi Lepanto, radiologue, directeur des services professionnels, CHUM - CEC en services de santé

D^{re} Ewa Sidorowicz, médecine interne, directrice générale adjointe, affaires médicales et directrice des services professionnels, Hôpital général de Montréal, CUSM - CEC en dépistage des maladies chroniques

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

M^{me} Lucie Beauregard, inf. M. Sc., coordonnatrice - Continuum douleur chronique, Direction des services hospitaliers, Direction générale des affaires universitaires, médicales, infirmières et pharmaceutiques, ministère de la Santé et des Services sociaux

D^{re} Aline Boulanger, M.D., FRCPC, M.P.H., anesthésiste et directrice du Centre d'expertise en gestion de la douleur chronique (CEGDC), Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), RUISSS de l'Université de Montréal

M^{me} Lucie Casault, psychologue, Centre d'expertise en gestion de la douleur chronique (CEGDC), CHU de Québec, RUISSS de Laval

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

D^r Étienne De Medicis, anesthésiste, Centre d'expertise en gestion de la douleur chronique (CEGDC), RUISSS de l'Université de Sherbrooke

D^{re} Marzieh Eghtesadi, M.D. CCFP (*Certification in the College of Family Physicians*), physiatre, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), RUISSS de l'Université de Montréal

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)

M. Benoît Jaulhac, Laboratoire de bactériologie et CNR des Borrelia, Faculté de médecine et centre hospitalo-universitaire, Centre spécialisé sur les maladies vectorielle du CHU de Strasbourg, Strasbourg, France

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, omnipraticienne, pratique privée, Plattsburgh, New York, États-Unis

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

M^{me} Josiane Pellerin, coordonnatrice du réseau territorial des services spécialisés, Direction des services généraux, CIUSSS de l'Estrie – CHUS, Centre de santé et de services sociaux de Memphrémagog

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^{re} Alice Raffetin, infectiologue, Service de maladies infectieuses et tropicales, Centre de référence régional des maladies vectorielles à tiques, Île-de-France / Hauts-de-France

D^r Richard Rusk, *Medical officer of health*, Communicable disease control, Manitoba Health, Seniors and Active Living, Winnipeg, Manitoba

D^r Yoram Shir, anesthésiste, directeur de l'Unité de gestion de la douleur, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

M. Paul Simard, chargé de projet, centre d'expertise en gestion de la douleur chronique (CEGDC), RUISSS de l'Université de Montréal

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

D^r Pierre Tattevin, PU-PH, infectiologue, Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), Centre spécialisé sur les maladies vectorielle du CHU de Rennes, Hôpital Pontchaillou, Rennes, France

M^{me} Nicole Tremblay, gestionnaire de projet, Centre d'expertise en gestion de la douleur chronique (CEGDC), RUISSS de l'Université de Montréal

D^r René Truchon, anesthésiologiste, coordonnateur médical du Centre d'expertise en gestion de la douleur chronique, CHU de Québec, RUISSS de Laval

M^{me} Regina Visca, coordonnatrice, Centre d'expertise en gestion de la douleur chronique (CEGDC), RUISSS de l'Université McGill

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 de la mission 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 aux travaux de comités-conseils ou comme conférencier, subventions pour participation 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.....	VIII
SIGLES ET ACRONYMES.....	XV
GLOSSAIRE.....	XVIII
INTRODUCTION.....	1
1. MÉTHODOLOGIE.....	5
1.1. Question décisionnelle.....	5
1.2. Questions d'évaluation.....	5
1.3. Recherche et méthode de synthèse des positions et des modèles d'organisation des soins et services d'autres organisations et autorités.....	8
1.3.1. Repérage.....	8
1.3.2. Sélection des documents.....	9
1.3.3. Évaluation de la qualité méthodologique.....	9
1.3.4. Extraction.....	10
1.3.5. Analyse et synthèse.....	10
1.4. Recherche et méthode de synthèse de l'information contextuelle et de la perspective des parties prenantes.....	10
1.4.1. Information contextuelle à partir de documents destinés aux cliniciens et édités au Québec ou au Canada.....	10
1.4.2. Information contextuelle et perspective des parties prenantes à partir des consultations.....	11
1.5. Approche d'intégration de l'ensemble de la preuve.....	17
1.6. Méthode délibérative et de formulation des recommandations.....	17
1.7. Validation par les pairs.....	18
1.8. Mise à jour.....	18
2. MALADIE DE LYME ET SYMPTÔMES PERSISTANTS.....	19
2.1. Persistance des symptômes en présence d'un antécédent de maladie de Lyme avérée.....	20
2.2. Persistance des symptômes sans antécédent de maladie de Lyme avérée.....	33
3. IMPACT DE LA CONDITION DES PATIENTS SUR LEUR QUALITÉ DE VIE.....	47
4. PRISE EN CHARGE ET CONTINUUM DE SOINS.....	51
4.1. Prestation de soins et services.....	51
4.1.1. Accessibilité des soins et services.....	52
4.1.2. Approche clinique.....	54
4.1.3. Qualité des soins et services.....	58
4.2. Modèles de prise en charge.....	63
4.2.1. Position des organisations qui ont publié des recommandations sur l'organisation des soins.....	63
4.2.2. Expériences hors Québec.....	64

4.2.3. Exemples de modèles de prise en charge au Québec pour des conditions complexes non circonscrites.....	73
4.2.4. Perspective des cliniciens.....	75
4.2.5. Perspective des patients.....	77
DISCUSSION.....	79
PROCESSUS DÉLIBÉRATIF ET RECOMMANDATIONS.....	85
CONCLUSION.....	93
RÉFÉRENCES.....	94
ANNEXE A.....	106
Guide d'entretien - modèles de prise en charge de la maladie de Lyme.....	106
ANNEXE B.....	109
Guide d'entretien - Centres d'expertise en gestion de la douleur chronique.....	109
ANNEXE C.....	111
Appréciation de l'ensemble de la preuve.....	111
ANNEXE D.....	113
Formulation des recommandations.....	113
ANNEXE E.....	115
Traitement des commentaires des lecteurs externes.....	115
ANNEXE F.....	120
Modèles de centres d'expertise ou de cliniques pour la maladie de Lyme.....	120

LISTE DES TABLEAUX

Tableau C-1 Critères décisionnels pour l'appréciation de l'ensemble de la preuve.....	112
Tableau D-1 Formulaire d'appréciation des recommandations.....	113
Tableau E-1 Traitement des commentaires des lecteurs externes.....	116
Tableau F-1 Caractéristiques de centres d'expertise ou de cliniques répertoriés dans la littérature ..	120

LISTE DES FIGURES

Figure 1 Schématisation du processus scientifique à l'INESSS.....	8
Figure 2 Modèle d'organisation de la prise en charge des maladies vectorielles à tiques en France.....	65

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'exams spécialisés. De plus, certaines personnes qui sont aux prises avec ces 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 ont recours à des analyses effectuées par certains laboratoires privés ainsi qu'à différents 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 en première ligne, face à cette maladie en progression. Pour la continuité des travaux, le Ministère a 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, sur la contribution d'approches et analyses de laboratoire au processus diagnostique ainsi que sur les avantages et les risques des traitements prolongés simples ou combinés et 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 de ces personnes.

Méthodologie

Pour réaliser ce mandat, des revues systématiques de la littérature scientifique puis de documents présentant des positions, recommandations et lignes directrices sur le sujet ont été réalisées. De l'information contextuelle ainsi que la perspective de différentes parties prenantes ont aussi été colligées afin de documenter les enjeux associés aux patients, aux professionnels de la santé et à l'organisation des services.

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 spécialisés 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 dans le but de colliger la perspective de cliniciens qui ont différents points de vue. Des consultations ont aussi été tenues avec le responsable du service de soins collaboratifs spécialisés pour la maladie de Lyme du Manitoba (Canada), ainsi qu'avec des responsables de trois des cinq centres de référence des maladies à transmission vectorielle de la France. Par ailleurs, 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 qu'avec 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. Finalement, une rencontre a été tenue avec les coordonnateurs et responsables des quatre centres d'expertise en gestion de la douleur chronique au Québec afin de mieux comprendre le modèle d'organisation des soins et services et de connaître les barrières et facilitateurs de telles structures au Québec.

Afin de s'assurer que les recommandations destinées aux décideurs et aux autres parties prenantes seront bien contextualisées au Québec, plusieurs comités ont collaboré à leur élaboration. Cet avis témoigne de ce processus consultatif exhaustif.

Résultats

La condition de certaines personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants, qui sont 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 de nombreuses hypothèses soient avancées pour soutenir la plausibilité que la maladie de Lyme puisse être à l'origine de symptômes systémiques généraux et persistants, l'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas de confirmer ni d'infirmer un rôle étiologique direct ou indirect des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* ni celui d'infections concomitantes dans l'étiologie des symptômes. Les sociétés savantes ont des positions différentes quant au rôle direct ou indirect que pourraient avoir les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* dans l'étiologie de symptômes persistants, et ce, qu'il y ait ou non un antécédent de maladie de Lyme avérée. Les agences d'évaluation des technologies de la santé évitent de se prononcer étant donné l'absence de définition claire de la condition des patients ou elles proposent une nouvelle entité clinique dans laquelle ces bactéries ne sont plus considérées comme les seuls agents étiologiques possibles. Les cliniciens consultés ont aussi des avis partagés quant au rôle que pourraient avoir les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* dans l'étiologie des symptômes persistants. Certains soutiennent la vraisemblance d'une certaine forme persistante de l'infection, alors que d'autres estiment que la maladie de

Lyme peut être causée par d'autres agents pathogènes ou infections concomitantes, ou ils croient davantage que les personnes ont d'autres conditions dont l'origine n'est pas nécessairement infectieuse ou para-infectieuse. Par ailleurs, des cliniciens ont évoqué la plausibilité que l'infection par les bactéries du complexe ou d'autres facteurs aient un rôle déclencheur et entraînent une cascade complexe d'interactions, qui serait à l'origine des manifestations (p. ex. syndrome auto-inflammatoire).

Les tests sérologiques qui servent à compléter le tableau clinique dans le contexte de la maladie de Lyme semblent avoir des limites importantes. Notamment, ces tests sont dépendants de la mise en place de la réponse immunitaire chez le patient, et les tests commerciaux ne sont pas conçus pour détecter toutes les génoespèces du complexe *B. burgdorferi s.l.* Parmi les autres approches et analyses de laboratoire évaluées dans les présents travaux, aucune n'est spécifique aux bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* Alors que certaines renseignent sur l'état du système immunitaire de la personne, d'autres informent sur la nature de l'étiologie, à savoir si elle est infectieuse ou non. Aucune étude qui aurait évalué la contribution de ces approches et 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 n'a été repérée par la recherche systématique de la littérature scientifique.

Les essais cliniques relatifs aux traitements anti-infectieux prolongés simples ou combinés suggèrent que ceux-ci 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, compromettent 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 des personnes qui présentent des symptômes persistants attribués à la maladie de Lyme, puisque certaines n'ont pas d'antécédent de maladie de Lyme avérée. Différentes approches thérapeutiques, pharmacologiques ou non, sont proposées dans la littérature, dans les sites Web des groupes d'intérêt et dans différents médias sociaux afin de soulager les symptômes, prévenir les récives, renforcer le système immunitaire ou traiter une infection active. Toutefois, peu d'entre elles ont fait l'objet d'une publication scientifique, tant chez les personnes qui ont un antécédent de maladie de Lyme avérée que chez celles qui n'en ont pas.

Malgré l'incertitude scientifique qui règne sur les plans de l'étiologie des symptômes persistants et des approches diagnostiques et thérapeutiques à privilégier, les travaux ont révélé les certitudes suivantes :

- il est nécessaire de rehausser et de consolider les connaissances sur la maladie de Lyme au Québec afin de favoriser un diagnostic et une prise en charge précoce pour éviter les complications;

- la qualité de vie des adultes et des enfants qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme peut être fortement affectée par des symptômes persistants parfois très incapacitants, ce qui amène aussi des défis à relever pour les proches qui fournissent des soins et du soutien;
- l'expérience de soins de ces personnes est souvent caractérisée par une longue période d'errance médicale;
- le diagnostic de maladie de Lyme pourrait ne pas avoir été considéré ou avoir été écarté à tort chez certaines de ces personnes (de 10 % à 15 %), mais un diagnostic différent devrait être établi pour la majorité des autres à la suite d'une investigation clinique approfondie;
- la prise en charge de cette clientèle est actuellement très hétérogène et souvent fragmentée;
- certaines de ces personnes, insatisfaites de la réponse offerte par le système de santé québécois, entreprennent des démarches personnelles afin de pallier cette situation;
- comme c'est le cas pour d'autres problématiques complexes et souvent chroniques (p. ex. fibromyalgie, fatigue chronique, etc.), il semble que l'offre de service soit sous-optimale et peu intégrée dans le système de santé et de services sociaux du Québec pour les personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme. Leurs besoins s'inscrivent difficilement dans l'organisation existante.

Des modèles intéressants de prise en charge ont été repérés, dont celui de la France. Au-delà de leur appellation liée à la maladie de Lyme, les centres de référence français offrent, pour les cas complexes, une investigation clinique approfondie sans pression de temps et la possibilité d'une évaluation complémentaire multidisciplinaire. Globalement, ces centres favorisent la prise en charge du patient dans la filière de soins appropriée avec un suivi individualisé, et ce, peu importe le diagnostic établi (maladie infectieuse ou non).

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. De plus, elle n'a pas permis 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. Les zones d'incertitude mises en lumière soutiennent la nécessité de mener des travaux de recherche pour mieux comprendre l'étiologie de ces symptômes, développer des outils diagnostiques et identifier des schémas thérapeutiques efficaces et sécuritaires. Néanmoins, l'information

colligée par le biais de différentes sources a mis en lumière que des personnes, avec ou sans antécédent de maladie de Lyme avérée, présentent un ensemble de symptômes et d'incapacités pour lesquels le système de santé actuel semble offrir peu d'options. La bonification voire le développement d'une nouvelle offre de service pour la clientèle visée par les travaux pourrait permettre d'améliorer l'accès aux soins, la fluidité et la satisfaction de l'utilisateur tout au long de son parcours de soins.

Recommandations

À la lumière de l'ensemble des constats, l'INESSS formule quatre recommandations visant à soutenir le développement et l'utilisation des connaissances scientifiques et cliniques ainsi que l'amélioration de la prise en charge diagnostique et thérapeutique des adultes et enfants qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme, qu'ils aient ou non un antécédent de maladie de Lyme avérée.

Dans un premier temps, compte tenu des répercussions associées à un diagnostic tardif ou à un sous-diagnostic de la maladie de Lyme, l'INESSS réitère, par le biais d'une recommandation, l'importance de rehausser la sensibilisation et les connaissances des professionnels de la santé à propos de cette maladie. Une deuxième recommandation est formulée, visant essentiellement à mettre à profit l'expertise développée par certains cliniciens, notamment en Estrie et en Montérégie, pour soutenir les cliniciens moins familiarisés avec la maladie de Lyme.

RECOMMANDATIONS AU REGARD DE L'AMÉLIORATION GÉNÉRALE DES CONNAISSANCES ET DE L'EXPERTISE RELATIVES À LA MALADIE DE LYME AUX STADES LOCALISÉ ET DISSÉMINÉS	CONSENSUS
<p>1. Afin de poursuivre les efforts pour sensibiliser les professionnels de la santé aux manifestations cliniques de la maladie de Lyme aux stades localisé et disséminés et de s'assurer que les traitements dont l'efficacité a été démontrée puissent être offerts le plus tôt possible dans le décours de la maladie :</p> <ul style="list-style-type: none"> • les ordres professionnels, fédérations et associations concernés devraient développer et offrir à leurs membres des activités de formation ciblées sur ces sujets; • les établissements d'enseignement, notamment les facultés de médecine, de pharmacie et de soins infirmiers des différentes universités québécoises, devraient s'assurer qu'une formation mise à jour est à la disposition de leurs étudiants. 	Unanime
<p>2. Dans l'optique de renforcer l'expertise en deuxième ligne puis de soutenir les services de première ligne en ce qui a trait à la maladie de Lyme aux stades localisé et disséminés, des modalités structurantes devraient être établies. Convenues entre le MSSS et les organisations médicales et ordres professionnels concernés, ces modalités pourraient notamment inclure la promotion d'activités de réseautage et de soutien par les pairs par l'entremise d'une plateforme collaborative interprofessionnelle et multidisciplinaire (p. ex. communauté de pratique).</p>	Unanime

Dans un deuxième temps, étant donné toute l'incertitude scientifique qui règne sur le plan de l'étiologie des symptômes et de la physiopathologie, et puisqu'une meilleure compréhension pourrait éventuellement permettre d'améliorer la prise en charge diagnostique et thérapeutique des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme, l'INESSS énonce une recommandation qui vise à sensibiliser le ministère de la Santé et des Services sociaux et les instances de gouvernance concernées à la nécessité de soutenir la recherche à cet égard. Cette recommandation réaffirme du même coup le besoin de poursuivre la recherche sur la maladie de Lyme aux stades localisé et disséminés, qui avait été révélé à l'occasion des premiers travaux.

RECOMMANDATION AU REGARD DE L'AMÉLIORATION DES CONNAISSANCES RELATIVES À LA MALADIE DE LYME AUX STADES LOCALISÉ ET DISSÉMINÉS AINSI QU'AUX SYMPTÔMES SYSTÉMIQUES GÉNÉRAUX ET PERSISTANTS ATTRIBUÉS À CETTE MALADIE	CONSENSUS
<p>3. Compte tenu de l'état actuel des connaissances scientifiques, tous les efforts devraient être consentis par les instances de gouvernance de la recherche pour soutenir la communauté scientifique, y compris les cliniciens, dans le développement et la mise en œuvre de protocoles de recherche respectant les normes d'excellence et de qualité afin :</p> <ul style="list-style-type: none"> • de permettre le développement de tests diagnostiques plus sensibles et spécifiques pour la maladie de Lyme aux stades localisé et disséminés et de produire des données probantes sur les traitements offerts dans ce contexte; • de documenter le profil des Québécois atteints de la maladie de Lyme, que leur cas réponde ou non à la définition nosologique du registre MAD0; • de mieux comprendre la physiopathologie des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme et l'implication clinique potentielle d'infections concomitantes (transmises par les tiques et opportunistes) ou d'autres étiologies non infectieuses (p. ex. toxicologie, auto-inflammation, auto-immunité); • de développer des outils diagnostiques et d'élaborer des approches diagnostiques appropriées à l'état de santé des personnes concernées; • d'identifier des schémas thérapeutiques efficaces et sécuritaires, notamment en développant des données probantes en appui aux thérapies qui sont parfois proposées sur une base empirique. 	<p style="text-align: center;">Unanime</p>

Enfin, dans le but d'améliorer la prise en charge diagnostique et thérapeutique de la clientèle ciblée par les travaux tout en facilitant la réalisation de projets de recherche et le réinvestissement des connaissances acquises, l'INESSS formule une recommandation qui vise la mise en place d'une offre de service structurée qui permettrait de répondre aux besoins de la clientèle concernée et de favoriser la synergie entre les équipes de recherche et les cliniciens.

RECOMMANDATION AU REGARD DE L'OFFRE DE SOINS ET SERVICES POUR LES PERSONNES QUI PRÉSENTENT DES SYMPTÔMES SYSTÉMIQUES GÉNÉRAUX ET PERSISTANTS ATTRIBUÉS À LA MALADIE DE LYME	CONSENSUS
<p>4. Afin d'améliorer l'expérience de soins et de diminuer l'errance médicale des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme tout en soutenant l'intégration de la recherche et de la pratique clinique, le MSSS devrait favoriser la mise en place d'une offre de soins et de services au sein d'un ou de certains centres de référence désignés, lesquels présenteraient certaines caractéristiques importantes, notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> • assurer une investigation clinique approfondie axée sur une approche diagnostique globale et des évaluations complémentaires multidisciplinaires concertées lorsque cela est indiqué; • être développés au sein d'un établissement exerçant une mission universitaire, qui est en mesure de mener des travaux de recherche et de collecter des données cliniques en contexte réel de soins; • travailler en étroite collaboration avec les équipes de recherche, au Québec, ailleurs au Canada et à l'international, qui mènent des travaux sur les symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme, avec ou sans antécédent de maladie de Lyme avérée; • être accessible à la clientèle adulte et pédiatrique ciblée par les présents travaux (c.-à-d. symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme avec ou sans antécédent de maladie de Lyme avérée); • valoriser le travail en interprofessionnalité et en multidisciplinarité et le faciliter par les moyens technologiques disponibles; • favoriser le recours à des schémas thérapeutiques sécuritaires et soutenus par des données probantes, lorsque cela est possible, et sinon s'assurer que toute thérapie expérimentale est balisée dans un cadre de recherche; • assurer la continuité avec les services médicaux, psychosociaux et de réadaptation en fonction des symptômes, des incapacités et des besoins compromis des patients; • soutenir la première et la deuxième lignes de services partout au Québec en établissant un réseau d'échanges bidirectionnels et en développant des outils appropriés (p. ex. services de téléexpertise). 	<p style="text-align: center;">Forte majorité</p>

SUMMARY

Lyme disease and persistent symptoms: a look at the current knowledge and recommendations for improving management

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 different 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 regarding 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, on the contribution of laboratory approaches and tests to the diagnostic process, and on the benefits and risks of prolonged single and combined treatments and other treatment options, both pharmacological and nonpharmacological, that are suggested in such cases. A portrait of the care experience of patients with suspected or confirmed Lyme disease was also requested. All of this work was aimed at enabling INESSS to make recommendations for managing these patients.

Methodology

For the purposes of this task, INESSS conducted systematic reviews of the scientific literature and of publications containing positions, recommendations and guidelines on the subject. As well, contextual data and the perspectives of different stakeholders were gathered in order to document the issues important for patients, health professionals and the organization of services.

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. Consultations were also held with the head of the Manitoba's tick-borne collaborative care service and with the heads of three of France's five vector-borne disease referral centres. 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. Lastly, a meeting was held with the coordinators and heads of Québec's four centres of expertise in chronic pain management to better understand models of care and service organization and to identify the barriers and facilitators of such structures in Québec.

To ensure that the recommendations intended for decision-makers and other stakeholders will suit the context of Québec, several committees collaborated on their development. This report reflects this exhaustive consultative process.

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., a diagnosis established with a high degree of certainty), while others do not.

Although many hypotheses have been put forth to support the plausibility that Lyme disease can cause persistent, general systemic symptoms, it is not possible from the current state of scientific knowledge to confirm or rule out a direct or indirect etiological role of bacteria belonging to the *B. burgdorferi s.l.* complex, or the role of concomitant infections, in the etiology of these symptoms. Learned societies are equivocal on the direct or indirect role that *B. burgdorferi s.l.* bacteria might play in the etiology of persistent symptoms, whether the patient has a history of confirmed Lyme disease or not. Health technology assessment agencies avoid expressing their opinion because of the lack of a clear definition of these patients' condition, or they propose a new clinical entity in which these bacteria are no longer considered the only possible etiological agents. The clinicians consulted are also divided over the possible role that *B. burgdorferi s.l.* bacteria might play in the etiology of persistent symptoms. Some endorse the likelihood of a certain persistent form of the infection, while others consider Lyme disease to be caused by other pathogens or concomitant infections, or they are more apt to believe that these patients have other conditions whose cause is not necessarily infectious or parainfectious. On the other hand, some clinicians mentioned the plausibility that infection by *B. burgdorferi s.l.* bacteria or other factors plays a triggering role that results

in a complex cascade of interactions that is the origin of the manifestations (e.g., autoinflammatory syndrome).

The serological tests used to complete the clinical picture in the context of Lyme disease appear to have significant limitations. In particular, they are dependent on the development of an immune response in the patient, and the commercial tests are not designed to detect all *B. burgdorferi s.l.* genospecies. None of the other laboratory approaches and tests examined during this work are specific to *B. burgdorferi s.l.* bacteria. While some provide information on the patient's immune system status, others provide information about the type of etiology, i.e., infectious or noninfectious. The systematic search of the scientific literature did not yield any studies evaluating their contribution to the diagnostic process in patients with persistent, general systemic symptoms attributed to Lyme disease.

Clinical trials of prolonged single or combined anti-infective therapies suggest that they 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 compromise the level of certainty regarding these results. In addition, only studies involving 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 patients with persistent symptoms attributed to Lyme disease, since some of these patients do not have a history of confirmed disease. 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, few of them have been the subject of a scientific publication concerning individuals with or without a history of confirmed Lyme disease.

Despite the scientific uncertainty regarding the etiology of the persistent symptoms and the diagnostic and therapeutic approaches to be used, our work revealed the following certainties:

- Knowledge about Lyme disease in Québec needs to be improved and consolidated in order to promote early diagnosis and management and thus prevent complications;
- The quality of life of adults and children with persistent, general systemic symptoms attributed to Lyme disease can be severely affected by persistent and sometimes very debilitating symptoms, which also creates challenges for the family members who provide care and support;
- These patients' care experience is often characterized by a long period of diagnosis-seeking;

- A diagnosis of Lyme disease may not have been considered or may have been erroneously dismissed in some of these patients (10 to 15%), but a different diagnosis should be made for most of the others following a thorough clinical investigation;
- Currently, management of these patients differs widely and is often fragmented;
- Dissatisfied with the response provided by Québec's healthcare system, some of these patients take action on their own to remedy their situation;
- As is the case for other complex and often chronic problems (e.g., fibromyalgia and chronic fatigue), the offer of service appears to be suboptimal and poorly integrated into Québec's health and social services system for patients with persistent, general systemic symptoms attributed to Lyme disease. Their needs are not easily met in the current organization of health services.

Management models of interest were identified, including one used in France. Beyond their names being associated with Lyme disease, France's referral centres offer, for complex cases, a thorough clinical investigation with no time pressure and the option of a supplemental multidisciplinary evaluation. Overall, these models promote patient management within the appropriate care channel and with individualized follow-up, regardless of the diagnosis made (infectious or noninfectious disease).

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. The areas of uncertainty identified point to the need for research to better understand the etiology of these symptoms, to develop diagnostic tools and to identify efficacious and safe treatment regimens. Nevertheless, it emerges from the data gathered from various sources that patients with and without a history of confirmed Lyme disease experience a set of symptoms and incapacities for which the current healthcare system appears to offer few options. The improvement or even the development of a new offer of service for the target patient population could improve their access, fluidity and satisfaction in the care continuum.

Recommendations

In light of all the findings, INESSS has made four recommendations aimed at supporting the development and use of scientific and clinical knowledge and the improvement of the diagnostic and therapeutic management of adults and children with persistent, general systemic symptoms attributed to Lyme disease, whether they have a history of confirmed Lyme disease or not.

As a first step, given the consequences of a late diagnosis or the underdiagnosis of Lyme disease, INESSS reiterates, by way of a recommendation, the importance of raising awareness and knowledge of this disease among health professionals. A second recommendation has been made that is principally aimed at using the expertise developed by certain clinicians, particularly in the Eastern Townships and the Montérégie region, to support their colleagues who are less familiar with Lyme disease.

RECOMMENDATIONS REGARDING OVERALL IMPROVEMENT OF KNOWLEDGE AND EXPERTISE IN THE AREA OF LOCALIZED AND DISSEMINATED LYME DISEASE	CONSENSUS
<p>1. To continue the efforts to raise health professionals' awareness of the clinical manifestations of localized and disseminated Lyme disease and to ensure that treatments with proven efficacy can be offered as early as possible in the course of the illness:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The professional orders, the federations and the associations concerned should develop and offer their members targeted training activities on these topics; and • Teaching institutions, particularly the faculties of medicine, pharmacy and nursing of Québec's various universities should ensure that up-to-date training is available to their students. 	Unanimous
<p>2. Structuring mechanisms should be put in place to strengthen second-line expertise and support front-line services for localized and disseminated Lyme disease. Agreed upon by MSSS and the medical organizations and professional orders concerned, these mechanisms could include promoting networking and peer support activities through an interprofessional and multidisciplinary collaborative platform (e.g., a community of practice).</p>	Unanimous

Secondly, given all the scientific uncertainty surrounding etiology of the symptoms and pathophysiology, and since a better understanding could eventually lead to improved diagnostic and therapeutic management of patients with persistent, general systemic symptoms attributed to Lyme disease, INESSS has made a recommendation aimed at raising the awareness of the Ministère de la Santé et des Services sociaux and the governance bodies concerned of the need to support research in this area. This recommendation also reaffirms the need for continued research on localized and disseminated Lyme disease, which was revealed in INESSS’s initial work.

RECOMMENDATION FOR IMPROVING KNOWLEDGE OF LOCALIZED AND DISSEMINATED LYME DISEASE AND THE PERSISTENT, GENERAL SYSTEMIC SYMPTOMS ATTRIBUTED TO THIS ILLNESS	CONSENSUS
<p>3. Given the current state of scientific knowledge, every effort should be made by research governance bodies to support the scientific community, including clinicians, in the development and setting up of research studies that meet the standards of excellence and quality in order to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Permit the development of more sensitive and specific diagnostic tests for localized and disseminated Lyme disease and to generate evidence on the treatments available in such cases; • Document the profile of Quebecers with Lyme disease, whether or not the case meets the nosological definition used in the MADDO registry; • Better understand the pathophysiology in patients with persistent, general systemic symptoms attributed to Lyme disease and the possible clinical involvement of concomitant infections (tick-borne and opportunistic) or noninfectious etiologies (e.g., toxicology, autoinflammation and autoimmunity); • Create diagnostic tools and develop diagnostic approaches appropriate for the target patient population’s health status; and • Identify efficacious and safe treatment regimens, notably by developing evidence to support therapies that are sometimes proposed on an empirical basis. 	<p style="text-align: center;">Unanimous</p>

Lastly, to improve the diagnostic and therapeutic management of the target patient population while at the same time facilitating the conduct of research projects and the reinvestment of acquired knowledge, INESSS has made a recommendation aimed at putting in place a structured offer of service for meeting these patients' needs and promoting synergy between research teams and clinicians.

RECOMMENDATION REGARDING THE OFFER OF CARE AND SERVICES FOR PATIENTS WITH PERSISTENT, GENERAL SYSTEMIC SYMPTOMS ATTRIBUTED TO LYME DISEASE	CONSENSUS
<p>4. To improve the care experience of patients with persistent, general systemic symptoms attributed to Lyme disease, to reduce diagnosis-seeking and to support the integration of research and clinical practice, MSSS should promote the implementation of an offer of care and services at one or certain designated referral centres, which would have particular important characteristics. More specifically, such centres:</p> <ul style="list-style-type: none"> • would provide a thorough clinical investigation based on a comprehensive diagnostic approach, with supplemental collaborative multidisciplinary evaluations when indicated; • would be created within a facility that has an academic mission and that is capable of conducting research and gathering clinical data in the real-world care setting; • would work in close collaboration with research teams in Québec, elsewhere in Canada and at the international level, conducting research on persistent, general systemic symptoms attributed to Lyme disease in patients with and without a history of confirmed Lyme disease; • would be accessible by adult and pediatric target patient populations (i.e., those with persistent, general systemic symptoms attributed to Lyme disease with or without a history of confirmed Lyme disease); • would promote interprofessional and multidisciplinary work and facilitate it using available technologies; • would promote the use of safe, evidence-based treatment regimens, where possible, and otherwise ensure that the offer of any investigational therapy is structured within a research framework; • would ensure continuity with medical, psychosocial and rehabilitation services based on the patient's symptoms, incapacities and unmet needs; • would support first and second line services throughout Québec by establishing a two-way exchange network and developing appropriate tools (e.g., tele-expertise services). 	<p>Strong majority</p>

SIGLES ET ACRONYMES

AGREE II	<i>Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (2010)</i>
AQML	Association québécoise de la maladie de Lyme
AMMI Canada	Association des médecins microbiologistes et infectiologues du Canada
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CEC	Comité d'excellence clinique
CEC-UOM	Comité d'excellence clinique en usage optimal du médicament
CEGDC	Centre d'expertise en gestion de la douleur chronique
CEPPP	Centre d'excellence sur le partenariat avec les patients et le public
CHIV	Centre hospitalier intercommunal de Villeneuve-Saint-Georges
CHU	Centre hospitalier universitaire
CHUS	Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke
CISSS	Centre intégré de santé et de services sociaux
CIUSSS	Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux
CLSC	Centre local de services communautaires
CLyDRN	Réseau de recherche canadien sur la maladie de Lyme, de l'anglais Canadian Lyme Disease Research Network
CMQ	Collège des médecins du Québec
COVID-19	Maladie à coronavirus, de l'anglais <i>coronavirus disease of 2019</i>
CRDS	Centre de répartition des demandes de service
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
DGAUMIP	Direction générale des affaires universitaires, médicales, infirmières et pharmaceutiques
EBM Reviews	<i>Evidence-Based Medicine Reviews</i>
ECHO	de l'anglais <i>Extension for Community Healthcare Outcomes</i>
ELISA	Dosage immuno-enzymatique (de l'anglais <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>)
ELQ	Enfance Lyme Québec
EM	Érythème migrant
FCMFC	<i>Fellow</i> du Collège des médecins de famille du Canada

FMOQ	Fédération des médecins omnipraticiens du Québec
FMSQ	Fédération des médecins spécialistes du Québec
FOPQ	<i>Fellow</i> de l'Ordre des pharmaciens du Québec
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
GMF-U	Groupe de médecine de famille universitaire
GPC	Guide de pratique clinique
HAS	Haute Autorité de Santé
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
LDDWG	Lyme Disease Diagnostic Working Group
LSPQ	Laboratoire de santé publique du Québec
MADO	Maladie à déclaration obligatoire
ML	Maladie de Lyme
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
MVT	Maladies vectorielles à tiques
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIH	National Institutes of Health
OIIQ	Ordre des infirmières et infirmiers du Québec
OPQ	Ordre des pharmaciens du Québec
PEC	Prise en charge
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>]

PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses</i>
PU-PH	Professeur des universités – Praticien hospitalier
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RDV	Rendez-vous
RUISSS	Réseau universitaire intégré de santé et de services sociaux
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 Disease
SSN	Swiss Society of Neurology
TBDWG	Tick-Borne Disease Working Group

GLOSSAIRE

Les définitions concernant les stades de la maladie de Lyme et leurs manifestations 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, 2019c]. Les autres définitions proviennent de dictionnaires et glossaires spécialisés.

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.

Érythème migrant isolé

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

Génoespèce

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

Immunobuvardage

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

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.

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 observables 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, 2019c].

Maladie de Lyme chronique

Concept employé 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 l'état de 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.

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 l'état des connaissances sur la plausibilité que la maladie de Lyme soit à l'origine de symptômes persistants [INESSS, 2021d]. 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 géoespèce bactérienne différente des autres bactéries de la même géoespèce 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

Persistence 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 l'état des connaissances sur la plausibilité que la maladie de Lyme soit à l'origine de symptômes persistants [INESSS, 2021d]. 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 leurs symptômes perdurent depuis au moins six mois.

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'examen spécialisés. De plus, certaines personnes qui sont aux prises avec de tels symptômes persistants, et qui ne sont pas satisfaites des réponses données 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 la Direction 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 en matière 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; elle concernait particulièrement les stades localisés et disséminés de la maladie.

Les personnes visées par ces travaux étaient donc celles nouvellement exposées aux tiques ou qui présentaient 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, 2021c]. Parallèlement, la Direction générale adjointe des services hospitaliers, du médicament et de la pertinence clinique s'est jointe aux requérants 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.

Objectif

L'objectif visé par cet avis est de fournir au ministre de la Santé et des Services sociaux ainsi qu'aux autres parties prenantes ciblées par le thème des travaux une évaluation, accompagnée de recommandations, fondée sur les meilleures données et savoirs disponibles et de présenter :

- une synthèse de l'état des connaissances scientifiques sur la plausibilité que la maladie de Lyme puisse être à l'origine de symptômes systémiques généraux et persistants, sur la contribution au processus diagnostique de certaines approches et analyses de laboratoire¹ ainsi que sur les risques et avantages des traitements anti-infectieux prolongés simples ou combinés et d'autres options thérapeutiques suggérées dans le contexte d'une forme dite chronique de la maladie de Lyme;

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.

- une description de l'expérience de soins et des enjeux propres à la condition des patients qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme;
- une description de l'état actuel de la pratique, des enjeux relatifs à la prise en charge de cette clientèle et des besoins des cliniciens;
- une revue des modèles de prise en charge des personnes chez qui la maladie de Lyme est suspectée, qui ont été mis en application ailleurs au Canada et dans le monde;
- l'intégration de l'ensemble des données et perspectives colligées depuis 2018, qui permettent d'appuyer des recommandations destinées à soutenir l'amélioration de la prise en charge et de l'expérience de soins 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.

Livrables

Le présent rapport constitue le principal livrable associé au mandat reçu. Celui-ci propose une synthèse de l'ensemble de l'information scientifique, contextuelle et expérientielle recueillie dans le cadre des travaux ainsi que les constats et recommandations qui en découlent. Trois états des connaissances plus détaillés synthétisant les connaissances sur des aspects relatifs à l'ensemble du mandat complètent le présent rapport [INESSS, 2021a; INESSS, 2021b; INESSS, 2021d]. Finalement, comme il a été mentionné précédemment, un avis distinct examine la question du profil des antigènes détectés par immunobuvardage [INESSS, 2021c]. L'ensemble de ces documents complète ceux publiés en 2019 [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 chez 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.

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. Question décisionnelle

Quelles sont les pistes d'action et les modalités de prise en charge qui devraient être envisagées pour améliorer la qualité des services et l'expérience de soins 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?

1.2. Questions d'évaluation

Les questions d'évaluation ont été élaborées dans le but de répondre à la question décisionnelle indiquée précédemment, de contextualiser la maladie de Lyme et de fournir l'information requise pour formuler les recommandations destinées aux cliniciens, aux demandeurs et autres parties prenantes. L'ensemble des travaux vise à outiller les patients, cliniciens et décideurs afin que puissent être optimisées la prise en charge et le parcours de soins 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.

Les questions portant sur 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 paramètres d'intérêt évalués [*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 PICO et PIPOH sont présentés dans la section relative à la méthodologie de l'état des connaissances sur la plausibilité que la maladie de Lyme soit à l'origine de symptômes persistants [INESSS, 2021d].

Les tableaux SPICE sont présentés dans l'état des connaissances portant 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].

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 après 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 épidémiologiques

2. Quel est le portrait des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme?

Aspects cliniques - Transmission

3. Quelles sont les preuves scientifiques sur les risques de transmission des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* :
 - *in utéro* chez une femme enceinte atteinte de la maladie de Lyme?
 - après une relation sexuelle ou une transfusion sanguine?
4. Quelles sont les preuves scientifiques que la maladie de Lyme entraîne des issues défavorables de la grossesse?
5. 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

6. 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

7. 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?
8. 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 :

9. 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?
10. Est-ce que les traitements non antibiotiques et non pharmacologiques ont des avantages?
11. 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?

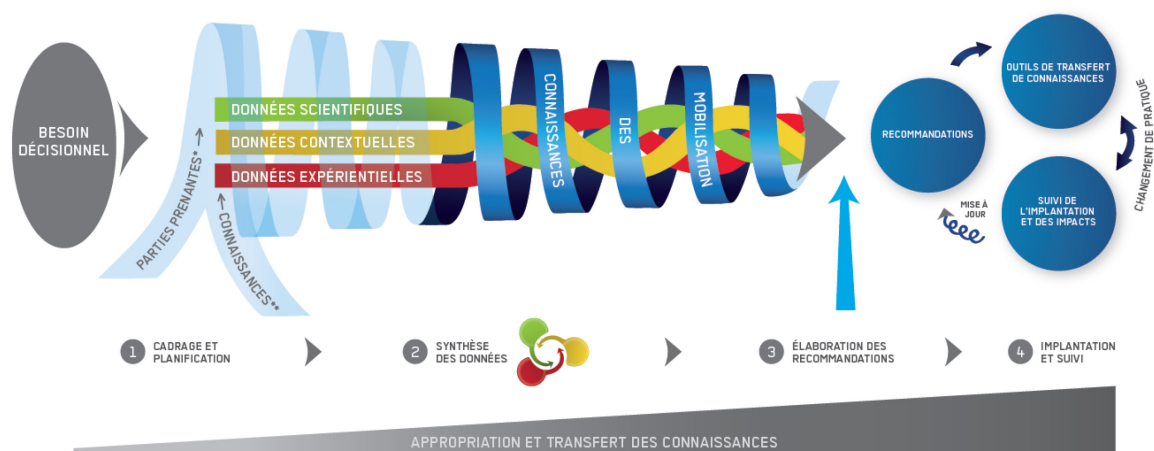
Aspects professionnel et organisationnel, et perspective des patients

12. Quelle est la perspective des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme à propos de l'impact de leur condition sur leur qualité de vie?
13. Quelle est la perspective des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme à propos de leur expérience de soins?
14. 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?
15. 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 concernant la prestation de soins et services offerte aux 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?
16. Quelles sont les pratiques, stratégies et structures mises en place au Canada et à l'international pour favoriser une prise en charge optimale 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, ou de celles qui sont atteintes d'autres maladies de nature complexe et multisystémique (p. ex. douleur chronique)?
 - Parmi les endroits qui ont mis en application de telles pratiques, stratégies et structures :
 - Quel a été l'origine ou l'élément déclencheur?
 - Quelle est la nature de l'offre de soins et services (y compris le nombre de structures par habitant, leur localisation et le type d'interaction entre les structures)?
 - Quels sont les critères qui justifient l'orientation d'un patient vers une telle structure?
 - Quelles sont la composition et l'expertise des équipes en appui à cette prestation?
 - Quels types de renseignements sont colligés et quels axes de recherche sont prioritaires?
 - Quels ont été les obstacles et les éléments qui ont facilité la mise en œuvre de telles pratiques?
 - Quels ont été les avantages pour les patients, les professionnels de la santé, le réseau de la santé local et le développement des connaissances scientifiques?
 - Quels sont les indicateurs de qualité et de performance de telles structures?

Les méthodes appliquées pour traiter les questions d'évaluation ont respecté les normes de qualité de l'INESSS et elles ont inclus la triangulation de données scientifiques, contextuelles et expérientielles (figure 1). 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.

Le détail de la méthodologie concernant les aspects physiopathologiques, cliniques, technologiques (modalités diagnostiques) et thérapeutiques est présenté dans la section qui traite de la méthodologie de l'état des connaissances sur la plausibilité que la maladie de Lyme soit à l'origine de symptômes persistants [INESSS, 2021d]. Pour les aspects sur la qualité de vie et l'expérience de soins des patients ainsi que sur la démarche clinique des professionnels de la santé, la description de la méthodologie appliquée se trouve dans l'état des connaissances correspondant [INESSS, 2021b]. Pour les aspects épidémiologiques, professionnels et organisationnels, la méthode appliquée pour répondre aux questions d'évaluation est décrite ci-dessous.

Figure 1 Schématisation du processus scientifique à l'INESSS



1.3. Recherche et méthode de synthèse des positions et des modèles d'organisation des soins et services d'autres organisations et autorités

1.3.1. Repérage

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 la stratégie employée au début des travaux – sans les aspects économiques ni ceux portant sur la perspective des patients et celle des cliniciens (voir l'annexe A du document d'annexes complémentaires de l'état des connaissances sur la plausibilité que la maladie de Lyme soit à l'origine de

symptômes persistants pour plus de détails [INESSS, 2021d]). 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.

Pour repérer d'autres documents présentant des positions sur des modèles d'organisation des soins et services qui n'ont pas été publiés dans des périodiques ayant un processus de révision par les pairs, une recherche de la littérature grise (en anglais, français et allemand) a été effectuée par un professionnel scientifique jusqu'en février 2020. Les sites Web des agences de santé publique d'autres pays, des agences d'évaluation des technologies de la santé et de sociétés savantes reconnues dans le domaine de l'infectiologie, de la dermatologie, de la rhumatologie et de la neurologie ont été consultés, de même que les sites Web des cliniques privées qui prennent en charge les personnes atteintes de la maladie de Lyme. La bibliographie des publications retenues a été examinée puis les parties prenantes ont été invitées à transmettre à l'INESSS tout document pertinent.

1.3.2. Sélection des documents

La première sélection des documents portant sur les aspects organisationnels a été effectuée par deux professionnels scientifiques. Elle était basée sur les titres et résumés, selon les critères d'inclusion et d'exclusion présentés dans l'état des connaissances sur la plausibilité que la maladie de Lyme soit à l'origine de symptômes persistants [INESSS, 2021d]. Lorsqu'elles étaient jugées pertinentes aux travaux, même si elles ne répondaient à aucune question d'évaluation prédéterminée, des études cliniques ont pu être retenues lors du premier tri à partir de la recherche systématique de la littérature scientifique pour bonifier la rédaction du présent document. La deuxième sélection a été effectuée de façon indépendante par les mêmes professionnels, en se basant sur la lecture complète des documents et en fonction des mêmes critères. 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 de l'état des connaissances sur la plausibilité que la maladie de Lyme soit à l'origine de symptômes persistants [INESSS, 2021d].

1.3.3. Évaluation de la qualité méthodologique

L'évaluation de la qualité des guides de pratique clinique (GPC) et lignes directrices sélectionnés a été effectuée avec l'outil AGREE II (*Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation*) de façon indépendante par deux professionnels scientifiques [Brouwers *et al.*, 2010]. La qualité méthodologique des études primaires retenues qui ne traitaient pas spécifiquement de l'organisation des soins et services n'a pas été évaluée.

1.3.4. Extraction

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 à l'appui, l'argumentaire et les conclusions des auteurs. Ces formulaires ont été testés sur quelques publications afin d'en assurer la validité. L'information extraite a été validée par un deuxième professionnel scientifique.

L'information tirée des études primaires retenues qui ne traitaient pas spécifiquement de l'organisation des soins et services n'a pas été extraite dans des tableaux. L'information a plutôt été intégrée dans le texte aux endroits appropriés.

1.3.5. Analyse et synthèse

Les modalités de pratique, constats, positions et recommandations pertinents pour répondre aux questions d'évaluation ont été extraits de guides de pratique clinique approuvés par des sociétés savantes spécialisées dans le domaine, de rapports d'évaluation des technologies de la santé, de documents gouvernementaux, de consensus d'experts, de conférences consensuelles et de 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 et ses collaborateurs [2007].

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

Les recommandations élaborées par l'INESSS sont généralement fondées sur les connaissances et les données scientifiques les plus récentes provenant des guides de pratique clinique, des lignes directrices, des revues systématiques et des études primaires consultées. Elles sont par la suite bonifiées par des éléments de contexte législatif et organisationnel propres au Québec, puis par la perspective de différentes parties prenantes, y compris les patients, les cliniciens et les décideurs. Les mêmes modalités de mobilisation des savoirs contextuels et de la perspective des différentes parties prenantes ont généralement permis d'alimenter les 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.

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

1.4.1.1. Repérage

Les documents et sites Web des gouvernements fédéral et provinciaux, y compris ceux des agences de santé publique, qui portent sur la maladie de Lyme (p. ex. plan d'action et cadre fédéral) ont été consultés par un professionnel scientifique. Pour les données de

nature épidémiologique, une recherche sur les sites Web a été effectuée jusqu'en février 2020. Un professionnel scientifique a également 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 (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.

Pour les aspects professionnels, les lois professionnelles ont été consultées par l'entremise du site Web de LégisQuébec². Les normes, règlements et guides d'exercice sur la formation continue des médecins, infirmières et pharmaciens ainsi que sur la télémédecine ont été repérés par le biais des sites Web des ordres professionnels. Les documents présentant les modèles d'organisation des soins et services pour des maladies complexes comme la douleur chronique ou le lupus de même que ceux sur l'accès priorisé aux services spécialisés ont été repérés en consultant le site Web du Ministère puis en utilisant le moteur de recherche Google. Le rapport du Commissaire à la santé et au bien-être sur la performance du système de santé et de services sociaux québécois ainsi que les plans d'action stratégiques du Ministère ont aussi été examinés.

1.4.1.2. Extraction

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

1.4.1.3. Analyse et synthèse

Pour les aspects épidémiologiques, professionnels et organisationnels, une analyse et une synthèse narrative textuelle selon Lucas et ses collaborateurs [2007] ont été effectuées.

1.4.2. 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.

² Code de déontologie des médecins (chapitre M-9, r. 17). Disponible à : <http://legisquebec.gouv.qc.ca/fr/ShowDoc/cr/M-9.%20r.%2017/>.

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

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

1.4.2.1.1. 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 et apporté un éclairage sur des enjeux liés à l'applicabilité et à l'acceptabilité sociale des recommandations élaborées.

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 avis 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 liées 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.

1.4.2.1.2. Perspective des cliniciens, experts et décideurs

Informateurs clés

Des informateurs clés ont été consultés afin de documenter les pratiques, stratégies et structures établies au Canada et à l'international pour favoriser une prise en charge optimale et centrée sur les populations ciblées.

À partir d'une série de questions servant à documenter les 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 notamment sur leur point de vue à propos de la maladie de Lyme dite chronique et la façon dont ils prennent en charge leurs patients (voir [INESSS, 2021b] pour le guide d'entretien). Par ailleurs, un sondage électronique 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 omnipraticien exerçant aux États-Unis ainsi que 2 docteurs en naturopathie pratiquant au Canada.

Des consultations virtuelles ou téléphoniques ont aussi été tenues avec le responsable du service de soins collaboratifs spécialisés pour la maladie de Lyme au Manitoba (Canada), ainsi qu'avec des responsables de trois des cinq centres de référence des maladies vectorielles à tiques en France. Le guide d'entretien portait notamment sur la population ciblée par la modalité de prise en charge, le fonctionnement du service de soins ou du centre ainsi que sur les barrières et facilitateurs associés à l'établissement de la structure ([annexe A](#)).

Les coordonnateurs et responsables des quatre centres d'expertise en gestion de la douleur chronique au Québec ont aussi été consultés afin de connaître la clientèle prise en charge par ces centres, de mieux comprendre le modèle d'organisation des soins et services et d'être au fait des barrières et facilitateurs de telles structures en territoire québécois ([annexe B](#)).

Deux ou trois professionnels scientifiques de l'INESSS ont assisté aux entretiens qui ont aussi été enregistrés avec l'accord des participants. Les comptes rendus de ces 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. Les documents ont tous 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 dermatologistes 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 précédente](#)). 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 notamment à propos de la prise en charge des personnes ayant une maladie de Lyme suspectée ou avérée, y compris celles qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme. De plus, 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](#)).

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. Pour les travaux de

2019-2020, le CEC-UOM a été un comité délibératif compte tenu de la nature et de la portée des recommandations. Étant donné que la majorité de ces dernières touchaient l'organisation des soins et services, trois gestionnaires membres d'autres comités d'excellence clinique de l'INESSS (en services sociaux, en santé et en dépistage) se sont joints au CEC-UOM au moment des délibérations. L'information issue des rencontres a été documentée de façon similaire à celle décrite pour le comité consultatif.

1.4.2.2. 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.

1.4.2.3. 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.

1.4.2.4. Analyse et synthèse de l'information contextuelle et des perspectives des parties prenantes 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. Pour plus de détails relativement à l'analyse de l'information recueillie au regard de la qualité de vie, l'expérience de soins et la démarche clinique voir l'état des connaissances correspondant [INESSS, 2021b].

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

Pour chacune des questions d'évaluation, l'ensemble des données recueillies a été colligé dans un tableau de preuve distinct : le tableau résumant l'énoncé des données scientifiques et le niveau de preuve associé a été repris, lorsqu'il était adéquat, en y ajoutant d'autres données scientifiques et cliniques pertinentes ainsi que l'information contextuelle et la perspective des différentes parties prenantes relativement à la question décisionnelle. De plus, chacun des tableaux de preuve a été accompagné d'une synthèse qualitative ou thématique soulignant les éléments de convergence et de divergence.

Pour élaborer les recommandations de mise en œuvre, l'ensemble de la preuve a été analysé selon les critères suivants ([annexe C](#)) :

- les énoncés et les niveaux de preuve scientifique si pertinents;
- les aspects physiopathologiques;
- les aspects épidémiologiques;
- les aspects cliniques (approche diagnostique, thérapeutique, prise en charge);
- les aspects professionnels, organisationnels et la perspective des patients;
- l'applicabilité de l'intervention;
- l'acceptabilité de l'intervention;
- les retombées potentielles de la mise en œuvre.

1.6. Méthode délibérative et de formulation des recommandations

Pour chaque question d'évaluation, un tableau mettant en parallèle les données scientifiques (le cas échéant), les positions et recommandations extraites de la littérature (le cas échéant), l'information contextuelle, les différentes perspectives des parties prenantes ainsi que les constats préliminaires formulés par l'équipe de projet à la suite de l'analyse de l'ensemble de la preuve a été présenté au comité consultatif puis au comité de suivi. Les membres de ces comités ont par la suite échangé sur l'ensemble de la preuve ainsi que sur les enjeux d'applicabilité et d'acceptabilité des propositions de recommandations.

Les membres du CEC-UOM auxquels s'étaient joints trois gestionnaires membres d'autres comités d'excellence clinique de l'INESSS (en services sociaux, en santé et en dépistage) ont par la suite été invités à prendre connaissance de l'ensemble des constats et des propositions de recommandations. Ils ont ensuite échangé de l'information, pesé le pour et le contre puis examiné les enjeux d'applicabilité et d'acceptabilité afin d'en venir à une décision pour chacune des propositions ([annexe D](#)). À défaut d'un consensus sur la portée, la justesse ou la pertinence d'une

recommandation, celle-ci a été reformulée et les membres du comité ont dû se prononcer par courriel sur les recommandations finales. L'approbation de l'ensemble des participants a été considérée comme unanime, l'approbation d'au moins 80 % des participants a été considérée comme un consensus et l'approbation de 51 % à 79 % a été considérée comme un avis partagé. Une fois le processus terminé, les recommandations ont été transmises par courriel aux membres du comité consultatif et du comité de suivi afin de les informer.

1.7. 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 épidémiologiques, professionnels et organisationnels sont reproduits dans des tableaux récapitulatifs présentés à l'[annexe E](#), alors que ceux relatifs aux aspects physiopathologiques, cliniques, technologiques (modalités diagnostiques) et thérapeutiques sont présentés dans l'annexe D du document d'annexes complémentaires de l'état des connaissances sur la plausibilité que la maladie de Lyme soit à l'origine de symptômes persistants [INESSS, 2021d].

1.8. Mise à jour

La pertinence de l'exercice de mise à jour des travaux de l'INESSS relatifs à la prise en charge clinique des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme pourra être évaluée selon l'état d'avancement des connaissances scientifiques.

2. 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, 2019c].

L'information recueillie auprès de différentes sources 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 la personne, y compris la consultation des médias 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 avérée³ et d'autres non. Chez celles qui ont un tel antécédent, la maladie de Lyme n'est toutefois généralement plus considérée comme étant à l'origine des symptômes par

³ 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.

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, 2019c].

Les sections suivantes abordent la persistance des symptômes en fonction de la présence ou non d'un antécédent de maladie de Lyme avérée. Elles présentent brièvement l'information recueillie pour chacun de ces profils au sujet de la plausibilité étiologique des symptômes persistants, des analyses de laboratoire pouvant servir au diagnostic ainsi que des traitements disponibles ou promus par différentes sources. Le détail de l'argumentaire est présenté dans l'état des connaissances sur la plausibilité que la maladie de Lyme soit à l'origine de symptômes persistants [INESSS, 2021d].

2.1. Persistance des symptômes en présence d'un antécédent de maladie de Lyme avérée

Dans la littérature, les personnes chez qui la maladie de Lyme est avérée et qui présentent des symptômes qui perdurent après le traitement durant des mois voire des années sont souvent incluses dans le terme « syndrome post-traitement de la maladie de Lyme (SPTML) ». Il n'y a toutefois pas de consensus à propos de la définition de ce syndrome, et les caractéristiques des patients inclus varient d'une étude à l'autre. Les organisations qui publient des recommandations ont des positions partagées concernant le SPTML. Certaines comme le National Institute for Health and Care Excellence n'abordent pas ce syndrome étant donné l'absence d'une définition claire [NICE, 2018], alors que d'autres proposent leur propre définition. C'est notamment le cas des sociétés suisses d'infectiologie et de neurologie qui suggèrent une série de critères d'inclusion et d'exclusion pour définir le SPTML [Nemeth *et al.*, 2016]. La définition proposée nécessite, entre autres, un diagnostic de maladie de Lyme avérée et des symptômes qui perdurent depuis au moins six mois (voir [INESSS, 2021d] pour plus de détails). L'Infectious Disease Society of America proposait une définition légèrement différente dans ses recommandations de 2006 [Wormser *et al.*, 2006], mais celle-ci n'a pas été maintenue dans les recommandations de 2020 [Lantos *et al.*, 2021]. Alors que certaines organisations distinguent le SPTML de la maladie de Lyme dite chronique qui ne requiert généralement pas de diagnostic de maladie de Lyme avérée, d'autres ne font pas la distinction. Ces organisations abordent plutôt le SPTML et la maladie de Lyme dite chronique comme une même entité ou au sein d'une nouvelle entité clinique qu'ils ont créée. C'est le cas, notamment, du Tick-Borne Disease Working Group⁴, de la Haute Autorité de Santé [HAS, 2018] et de l'International Lyme and Associated Diseases Society [Shor *et al.*, 2019]. Voir la section 2.2. pour plus de détails concernant ces organisations. Le présent document ne propose aucune prise de position par rapport à l'existence ou non du SPTML, ni à la terminologie qui est employée pour s'y référer.

⁴ US Department of Health and Human Services. Clinical Aspects of Lyme Disease Subcommittee Report to the Tick-Borne Disease Working Group [site Web]. Disponible à : <https://www.hhs.gov/ash/advisory-committees/tickboredisease/reports/clinical-aspects-lyme-2020/index.html>.

Bien qu'il soit généralement estimé qu'environ de 10 % à 20 % des personnes qui ont une maladie de Lyme avérée ont des symptômes persistants après l'antibiothérapie, le manque de clarté de la définition du SPTML et l'hétérogénéité des définitions employées dans les études font en sorte que cette proportion est difficilement généralisable au profil décrit ici.

Hypothèses relatives à l'étiologie des symptômes persistants

Différentes 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. Trois hypothèses principales sont résumées ci-dessous (voir [INESSS, 2021d] pour plus de détails), soit :

- 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.

La première hypothèse documentée suggère que les symptômes persistants sont dus aux dommages cellulaires et tissulaires causés par l'infection. Il est en effet généralement admis que les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* créent de tels dommages en induisant la réponse inflammatoire ou en affectant le fonctionnement du système immunitaire parce qu'elles ne produisent pas de toxines et ne contiennent pas de lipopolysaccharide [Fraser *et al.*, 1997; Takayama *et al.*, 1987; Barbour et Hayes, 1986]. Certaines études suggèrent que la réponse inflammatoire pourrait être stimulée par des débris bactériens et la persistance du peptidoglycane bactérien chez les personnes dont les symptômes perdurent après une antibiothérapie [Garcia-Monco et Benach, 2019; Jutras *et al.*, 2019; Greenmyer *et al.*, 2018; Bockenstedt *et al.*, 2012; Wormser *et al.*, 2012]. D'autres études appuient l'existence de réactions auto-immunes ou d'une dérégulation du système immunitaire [Bamm *et al.*, 2019; Brodzinski et Nasierowski, 2019; Coughlin *et al.*, 2018; Crowley *et al.*, 2016; Pianta *et al.*, 2015; Londono *et al.*, 2014; Chandra *et al.*, 2010; Fallon *et al.*, 2010; Steere *et al.*, 2001; Trollmo *et al.*, 2001; Gross *et al.*, 1998]. L'une d'entre elles est toutefois contestée, puisqu'une étude subséquente a montré que la réactivité contre la protéine étudiée était similaire chez les personnes qui avaient des symptômes après le traitement et celles qui n'en avaient plus [Tang *et al.*, 2015]. D'ailleurs, aucune étude repérée dans la littérature n'a permis d'apprécier le lien de causalité entre le phénomène documenté (p. ex. présence de débris bactériens) et la persistance des symptômes ou la gravité de la condition.

Une deuxième hypothèse explique la présence de symptômes persistants par la survie des bactéries à l'antibiothérapie. Deux mécanismes sont généralement évoqués, soit l'adoption de formes tolérantes aux antibiotiques et l'évasion dans des endroits difficiles d'accès par ces médicaments. Plusieurs études conduites chez des modèles animaux et des humains démontrent que des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* ou leurs composants sont encore détectables jusqu'à plusieurs mois après un traitement antibiotique [Middelveen *et al.*, 2019; Rudenko *et al.*, 2019; Sapi *et al.*, 2019a; Sapi *et al.*, 2019b; Crossland *et al.*, 2018; Middelveen *et al.*, 2018; Cabello *et al.*, 2017; Embers *et al.*, 2017; Sapi *et al.*, 2016; Hodzic *et al.*, 2014; Lantos *et al.*, 2014; Embers *et al.*, 2012; Barthold *et al.*, 2010]. Toutefois, la viabilité des bactéries 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 [Baker et Wormser, 2017; Lantos *et al.*, 2014]. De même, différentes études conduites *in vitro*, dans des modèles animaux et chez des humains, démontrent que les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* peuvent adopter différentes morphologies (spiralée, coccoïde ou biofilm), mais la relation qu'ont ces différentes formes avec la gravité des symptômes n'a été mise en évidence que tout récemment et seulement chez la souris [Feng *et al.*, 2019]. Dans cette étude, les bactéries sous forme de biofilm ont provoqué des symptômes plus graves, et l'infection a pu être traitée efficacement avec un seul des six schémas thérapeutiques testés. La pertinence clinique de ces formes produites *in vitro* demeure cependant encore à être démontrée chez l'humain [Feng *et al.*, 2019; Rudenko *et al.*, 2019; Feng *et al.*, 2015; Merilainen *et al.*, 2015]. Il est connu que la substance polymérique extracellulaire des biofilms constitue 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 survivre à la pression antibiotique en atteignant des niches protectrices. Toutefois, bien que plusieurs études aient montré que les bactéries de ce complexe pouvaient bel et bien se trouver dans des niches, le lien entre la présence des bactéries à ces endroits et les symptômes persistants n'est pas démontré dans les études [Melenotte *et al.*, 2019; Crossland *et al.*, 2018; Hyde, 2017; Verhaegh *et al.*, 2017; Hodzic *et al.*, 2008; Cabello *et al.*, 2007; Liang *et al.*, 2004]. De plus, quelques études suggèrent que les bactéries pourraient se cacher à l'intérieur des cellules de l'hôte, mais ce phénomène a été observé seulement *in vitro*; son importance sur le plan physiopathologique n'est donc pas établie [Hyde, 2017; Wu *et al.*, 2011; Livengood et Gilmore, 2006; Girschick *et al.*, 1996; Ma *et al.*, 1991].

Selon la dernière hypothèse documentée, les symptômes persistants seraient dus à 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. 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 agents pathogènes 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 ont rarement été rapportées [Stinco et Bergamo, 2016]. Une des études repérées suggère que les personnes infectées par des bactéries du complexe

B. burgdorferi s.l. ont plus souvent des infections concomitantes que celles infectées par d'autres agents pathogènes transmis par les tiques. Cependant, comme l'étude a été conduite sur des échantillons sanguins, il n'est pas possible de savoir si ces infections ont donné lieu à des symptômes [Garg *et al.*, 2018]. Les connaissances sur l'impact clinique de la présence des autres agents pathogènes sur le cours de la maladie de Lyme sont limitées. La possibilité que des infections concomitantes soient à l'origine de la persistance des symptômes chez certaines personnes qui ont reçu une antibiothérapie pour traiter la maladie de Lyme est évoquée par une étude dans laquelle 20 % (32/160) des participants avaient au moins une infection concomitante par *Anaplasma phagocytophilum* ou *Bartonella henselae* [Christmann, 2015]. Davantage d'études sont toutefois nécessaires pour comprendre l'implication clinique de ces infections concomitantes dans la symptomatologie.

De façon générale, pour ces trois hypothèses, peu d'études ont été conduites chez les humains. De plus, l'applicabilité à l'humain des études conduites chez des modèles animaux est contestée, notamment à cause des différences relatives au système immunitaire et aux doses d'antibiotiques administrées. Par ailleurs, plusieurs des études repérées avaient des limites méthodologiques, par exemple l'inclusion d'un petit nombre de participants. Pour ces raisons et étant donné que la majorité des études repérées ne permettent pas d'apprécier le lien causal entre les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* et les symptômes persistants après une antibiothérapie, le niveau de preuve scientifique a été jugé insuffisant pour chacune des hypothèses. Des travaux de recherche additionnels sont donc nécessaires avant de pouvoir statuer sur une implication possible des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.*, qu'elle soit directe ou indirecte, dans la condition des personnes qui ont un antécédent de maladie de Lyme avérée.

Les organisations qui publient des recommandations ont un avis partagé relativement à l'étiologie des symptômes qui perdurent chez les personnes avec un antécédent de maladie de Lyme avérée. Certaines, comme l'International Lyme and Associated Diseases Society, croient que ces symptômes peuvent être dus aux dommages cellulaires ou tissulaires causés par les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.*, à la survie de ces bactéries à l'antibiothérapie ou à la présence d'infections concomitantes [Cameron *et al.*, 2014], alors que d'autres, comme le Tick-Borne Disease Working Group, soulignent le manque de connaissances sur l'étiologie des symptômes et le besoin de recherches supplémentaires⁵. Par ailleurs, l'Infectious Diseases Society of America, les 24 sociétés savantes françaises et l'Association des médecins microbiologistes et infectiologues du Canada soulignent qu'aucune étude conduite chez l'humain ne permet d'associer directement ou indirectement ces symptômes aux bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* [Lantos *et al.*, 2021; AMMI Canada, 2019; Gocko *et al.*, 2019]. De façon similaire, la Haute Autorité de Santé est d'avis qu'il n'y

⁵ US Department of Health and Human Services. Clinical Aspects of Lyme Disease Subcommittee Report to the Tick-Borne Disease Working Group [site Web]. Disponible à : <https://www.hhs.gov/ash/advisory-committees/tickbornedisease/reports/clinical-aspects-lyme-2020/index.html>.

aurait pas de preuve scientifique de l'existence même d'un syndrome post-infectieux spécifique à la maladie de Lyme [HAS, 2018].

À l'image des organisations qui publient des recommandations, les cliniciens consultés ont un avis partagé sur l'étiologie des symptômes qui perdurent chez les personnes atteintes d'une maladie de Lyme avérée. Les différences de perspective semblent tributaires de leur expérience et de la littérature qu'ils privilégient. Selon les cliniciens du comité consultatif, les symptômes qui perdurent ne sont généralement pas dus aux dommages cellulaires ou tissulaires causés par les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.*, à la survie de ces bactéries à l'antibiothérapie ou à la présence d'infections concomitantes. Ils sont plutôt d'avis qu'ils sont attribuables à différentes conditions cliniques qui varient d'un individu à l'autre et qui peuvent être d'origine infectieuse ou non. Plusieurs autres cliniciens consultés au cours des travaux partageaient aussi cette vision. Toutefois, certains de ceux-ci ont évoqué la plausibilité que l'infection par les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* puisse avoir provoqué un syndrome d'activation mastocytaire ou déclenché une autre cascade complexe d'interactions qui seraient à l'origine des symptômes persistants. Pour leur part, 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 ont comme opinion que les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* peuvent engendrer des symptômes persistants même si la personne a reçu un traitement contre la maladie de Lyme. Plusieurs croient qu'une infection active est en cause alors que quelques-uns estiment plutôt que ce sont les dommages cellulaires et tissulaires provoqués par l'infection. Pour la majorité de ces cliniciens, les infections concomitantes ont un impact sur l'état de santé des patients et elles occupent une grande place dans leur pratique. Par ailleurs, plusieurs cliniciens, indépendamment de leur pratique, ont souligné le manque de connaissances scientifiques sur l'étiologie des symptômes présents chez leurs patients. À leurs avis, ce manque de connaissances fait en sorte que l'état de santé de ces personnes n'est pas bien circonscrit.

La perspective des patients n'a pas été recueillie spécifiquement pour le contexte des personnes qui ont un antécédent de maladie de Lyme avérée. Les propos des patients et des représentants des associations de patients suggèrent que certaines personnes se questionnent sur l'origine de leurs symptômes alors que d'autres ont la certitude qu'ils sont dus à la maladie de Lyme et aux infections concomitantes. Selon les consultations auprès des patients, il semble cependant que l'élément le plus important pour plusieurs n'est pas tant de savoir si les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* sont à l'origine ou non de leurs symptômes, mais plutôt de trouver une cause probable à leurs symptômes et de pouvoir donner un nom à leur condition.

En résumé, l'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas de statuer sur la plausibilité que les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* soient, de façon directe ou indirecte, à l'origine de symptômes qui perdurent chez les personnes qui ont un antécédent de maladie de Lyme avérée. Par conséquent, les organisations qui publient des recommandations et les cliniciens consultés ont des avis partagés sur l'étiologie de ces symptômes. Au-delà de la plausibilité que les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* soient à l'origine ou non de leurs symptômes, il ressort des consultations avec les patients qu'ils ont surtout besoin de trouver une cause probable à leurs symptômes et de lui donner un nom. L'ensemble de l'information recueillie suggère que la condition des personnes qui ont ce profil n'est pas bien circonscrite, que les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* ne sont pas les seuls agents étiologiques possibles dans la persistance des symptômes observés, que d'autres mécanismes de nature non infectieuse pourraient aussi être impliqués de même que d'autres conditions cliniques.

Analyses de laboratoire

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. Parmi celles-ci, on trouve le test de transformation lymphocytaire et le compte des lymphocytes CD57+/CD3- NK activés. L'utilisation de tests sérologiques pour détecter la maladie de Lyme, qui seraient interprétés de façon différente que celle recommandée au stade disséminé, est aussi proposée. Toutefois, les tests sérologiques ne sont pas pertinents au contexte des personnes qui ont un antécédent de maladie de Lyme avérée étant donné qu'ils ne distinguent pas une infection active d'une infection passée (voir [INESSS, 2021a; INESSS, 2021d] pour plus de détails). Le test de transformation lymphocytaire et le compte des lymphocytes CD57+/CD3- NK activés ne sont pas spécifiques aux bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* Tous deux peuvent renseigner sur l'état du système immunitaire de la personne, mais non sur l'origine des changements observés.

Aucune étude permettant d'évaluer la contribution des analyses de laboratoire mentionnées précédemment au diagnostic de l'état de santé des personnes qui ont un antécédent de maladie de Lyme avérée n'a été repérée par la revue systématique de la littérature scientifique.

Parmi les organisations qui publient des recommandations, seules la Haute Autorité de Santé, l'International Lyme and Associated Diseases Society et les 24 sociétés savantes françaises abordent de façon détaillée le diagnostic de l'état de santé des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme [Gocko *et al.*, 2019; HAS, 2018; Cameron *et al.*, 2014]. Aucune des organisations ne distingue les personnes qui ont un antécédent de maladie de Lyme avérée de celles

qui n'en ont pas. De plus, aucune ne prend position par rapport au test de transformation lymphocytaire ni sur le compte des lymphocytes CD57+/CD3- NK activés.

Les cliniciens consultés se sont prononcés sur la contribution de ces analyses de laboratoire dans le contexte général des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants, indépendamment de la présence ou non d'un antécédent de maladie de Lyme avérée. Selon les consultations effectuées, il semble que le test de transformation lymphocytaire et le compte des lymphocytes CD57+/CD3- NK activés sont peu utilisés en pratique, et ce, même par les cliniciens qui se spécialisent notamment dans la prise en charge des personnes qui présentent de tels symptômes. Par ailleurs, ceux qui auraient recours à ces analyses ne les interprètent pas nécessairement selon les recommandations du fabricant.

Comme pour les cliniciens, la perspective des patients n'a pas été recueillie spécifiquement pour le contexte des personnes qui ont un antécédent de maladie de Lyme avérée. Les représentants des associations de patients sont d'avis que le processus diagnostique de l'état de santé des personnes qu'elles représentent doit être amélioré et ils sont en faveur de l'utilisation du test de transformation lymphocytaire et du compte des lymphocytes CD57+/CD3- NK activés.

En résumé, l'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'évaluer la contribution du test de transformation lymphocytaire et du compte des lymphocytes CD57+/CD3- NK activés au processus diagnostique de l'état de santé des personnes qui ont un antécédent de maladie de Lyme avérée. De plus, les organisations qui publient des recommandations ne prennent pas position à propos de ces analyses de laboratoire, et elles seraient peu utilisées dans la pratique selon les propos recueillis. Pour leur part, les représentants de patients sont d'avis que le processus diagnostique doit être amélioré et ils sont en faveur de l'utilisation des analyses documentées. Bien que l'ensemble de l'information recueillie ne permette pas de statuer sur la contribution du test de transformation lymphocytaire et du compte des lymphocytes CD57+/CD3- NK activés au diagnostic de l'état de santé des personnes qui présentent des symptômes persistants et un antécédent de maladie de Lyme avérée, elle suggère un apport limité et la nécessité de poursuivre la recherche afin de développer des analyses de laboratoire plus adéquates.

Approches thérapeutiques par des anti-infectieux

Le recours à des traitements anti-infectieux prolongés simples ou combinés est souvent évoqué par ceux qui sont d'avis que les symptômes qui perdurent chez les personnes qui ont un antécédent de maladie de Lyme avérée sont dus à une infection active qui subsiste dans des endroits difficiles d'accès pour les antibiotiques habituellement administrés dans le contexte de la maladie de Lyme, ou qui persiste en raison de la présence de bactéries qui ont acquis une forme tolérante à ces médicaments.

Les études repérées dans le cadre de la revue systématique de la littérature scientifique ont été conduites chez 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 Centers for Disease Control and Prevention pour le diagnostic; voir [INESSS, 2021d] pour plus de détails). Les caractéristiques des participants suggèrent qu'il n'y a pas eu de distinction de faite entre les personnes qui présentaient des symptômes de la maladie de Lyme persistants à la fin d'une antibiothérapie, mais qui s'estompaient avec le temps (phénomène qui fait partie du cours reconnu de la maladie de Lyme) et celles qui avaient des symptômes qui perduraient après l'antibiothérapie durant des mois voire des années sans s'estomper ou en récidivant de façon cyclique. Mise à part une étude qui a été menée en Europe [Berende *et al.*, 2019; Berende *et al.*, 2016], les autres études retenues ont toutes été conduites en Amérique du Nord.

Différents schémas thérapeutiques ont été évalués dans les études retenues :

- ceftriaxone 70 jours (2 g/jour) contre un placebo [Fallon *et al.*, 2008];
- ceftriaxone 28 jours (2 g/jour) contre un placebo [Krupp *et al.*, 2003];
- amoxicilline 90 jours (3 g/jour) contre un placebo [Cameron, 2008];
- ceftriaxone 30 jours (2 g/jour) suivie de doxycycline 60 jours (200 mg/jour) contre un placebo [Kaplan *et al.*, 2003; Klempner *et al.*, 2001];
- ceftriaxone 14 jours (2 g/jour) suivie de doxycycline 84 jours (200 mg/jour) contre ceftriaxone 14 jours (2 g/jour) suivie de 84 jours de la combinaison clarithromycine (1 g/jour) et hydroxychloroquine (400 mg/jour) contre ceftriaxone 14 jours (2 g/jour) suivie d'un placebo [Berende *et al.*, 2019; Berende *et al.*, 2016];
- dapsons et autres médicaments (posologie et molécules variables) 180 jours, sans groupe témoin [Horowitz et Freeman, 2019].

Les critères de jugement pour évaluer l'efficacité variaient d'une étude à l'autre, mais ils étaient généralement liés à des composantes de la qualité de vie en lien avec la santé physique et les fonctions cognitives. Les mesures ont été prises à différents moments, du début du traitement jusqu'à 180 jours (6 mois) plus tard pour certaines études. De façon générale, les traitements anti-infectieux prolongés évalués dans la littérature n'étaient que peu, ou pas, efficaces comparativement au placebo. Cependant, plusieurs de ces études comportent des biais non négligeables ainsi que des faiblesses méthodologiques et scientifiques importantes qui diminuent la confiance quant aux résultats. Les niveaux de preuve scientifique des paramètres d'efficacité évalués ont tous été jugés faibles, à l'exception de celui pour la combinaison dapsons et autres médicaments qui a été jugé insuffisant. De plus, aucun des schémas thérapeutiques étudiés n'a généré un plus grand risque d'effets indésirables que le comparateur. Comme pour l'efficacité, les niveaux de preuve scientifique concernant l'innocuité ont tous été jugés faibles, à l'exception de celui pour la combinaison dapsons et autres

médicaments qui a été jugé insuffisant. Il n'y a eu à ce jour aucun essai comparatif à répartition aléatoire bien conçu, suffisamment long et avec l'évaluation de critères objectifs précis qui puissent être mesurés tout au long de l'étude. De plus, aucune étude n'a été conduite chez les enfants de moins de 18 ans.

La majorité des organisations qui publient des recommandations et dont les documents ont été retenus recommandent de ne pas prescrire de traitement antibiotique au-delà de quatre semaines chez les personnes présentant des symptômes systémiques qui perdurent après un traitement contre la maladie de Lyme puisque, selon les données présentement disponibles dans la littérature, les risques liés à l'administration d'une antibiothérapie prolongée dépassent les avantages cliniques attendus [Lantos *et al.*, 2021; AMMI Canada, 2019; Gocko *et al.*, 2019; Jaulhac *et al.*, 2019; HAS, 2018]. Les autres recommandations relatives aux traitements anti-infectieux prolongés, simples ou combinés, sont faites dans un contexte qui englobe à la fois les personnes de ce profil et celles qui n'ont pas d'antécédent de maladie de Lyme avérée. Alors que la Haute Autorité de Santé ouvre la porte au traitement prolongé dans le contexte de ce qu'elle nomme « symptomatologie/syndrome persistant polymorphe après une possible piqûre de tique » en soulignant qu'il doit s'inscrire dans un cadre de recherche [HAS, 2018], les 24 sociétés savantes françaises sont contre l'administration de tels traitements [Gocko *et al.*, 2019]. Pour sa part, l'International Lyme and Associated Diseases Society est en faveur des traitements anti-infectieux prolongés, simples ou combinés, et mentionne qu'ils doivent être individualisés [Cameron *et al.*, 2014].

La perspective des cliniciens a été recueillie de façon générale pour les personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants et non spécifiquement pour le contexte des personnes qui ont un antécédent de maladie de Lyme avérée. Selon les consultations effectuées, les cliniciens ont des opinions variées quant à l'administration des traitements antibiotiques prolongés. La divergence d'opinions varie principalement selon l'expérience des cliniciens et la littérature qu'ils privilégient. Les cliniciens du comité consultatif ont émis des réserves par rapport à ces schémas thérapeutiques. Ils se sont dits préoccupés par l'effet placebo et par le risque d'effets indésirables associés à un traitement antibiotique de longue durée, notamment en ce qui concerne le phénomène de la résistance bactérienne. Par ailleurs, la majorité des cliniciens qui se spécialisent, notamment, dans la prise en charge de cette clientèle prescrivent fréquemment les traitements anti-infectieux prolongés, simples ou combinés. Selon les consultations effectuées, les schémas thérapeutiques privilégiés varieraient en fonction de chaque cas clinique. Le choix de combiner ou non différentes molécules dépendrait de l'expérience du clinicien et du poids accordé à la plausibilité qu'une infection active persiste dans des endroits difficiles d'accès pour les antibiotiques habituellement administrés dans le contexte de la maladie de Lyme ou à l'idée que des formes tolérantes à ces médicaments existent. De ces cliniciens consultés, certains ont précisé que ce type de traitement parviendrait à réduire significativement les symptômes chez la majorité de leurs patients. Il y aurait toutefois une certaine proportion de patients chez qui ces traitements agiraient moins bien ou qui les abandonneraient à cause de l'intensité des effets indésirables ressentis. Il est à noter que les schémas thérapeutiques employés par ces cliniciens sont différents de ceux qui ont été évalués dans les études

retenues dans la revue systématique de la littérature scientifique présentée brièvement ci-dessus. Les différences se situent principalement sur les plans du choix des molécules et de la durée du traitement.

Comme pour la perspective des cliniciens, la perspective des patients n'a pas été recueillie spécifiquement pour le contexte des personnes qui ont un antécédent de maladie de Lyme. De façon générale, les représentants des associations de patients sont en faveur de l'accès aux traitements anti-infectieux prolongés pour les personnes qui présentent des symptômes persistants. Ils sont d'avis que, le cas échéant, des données devraient être colligées afin de documenter leur effet. Selon l'ensemble des témoignages reçus, ces traitements parviendraient à réduire les symptômes chez plusieurs personnes. Ce ne seraient toutefois pas toutes les personnes qui arriveraient à les supporter, et celles qui les supporteraient ne se rétabliraient pas toujours complètement. En effet, selon les propos recueillis, certaines personnes auraient besoin d'un traitement de soutien toute leur vie.

En résumé, les données scientifiques actuellement disponibles suggèrent que les traitements prolongés ne sont que peu ou pas efficaces pour résoudre les symptômes persistants ou pour 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 affectent le niveau de certitude à l'égard de ces résultats. Par ailleurs, malgré certaines divergences, la plupart des organisations qui publient des recommandations sont contre ce type de schéma thérapeutique. Les cliniciens consultés, quant à eux, ont des avis partagés sur le sujet, et ceux qui les prescrivent basent leur choix sur l'expérience qu'ils ont acquise avec le temps. Les représentants des associations de patients souhaitent un accès plus facile à ce type de traitement, bien que la majorité reconnaissent que de tels schémas thérapeutiques devraient être appliqués dans un contexte de recherche pour documenter l'efficacité et l'innocuité. Même si l'ensemble de l'information recueillie ne permet pas de statuer sur l'efficacité ni sur l'innocuité des traitements anti-infectieux prolongés chez les personnes qui présentent des symptômes persistants et ont un antécédent de maladie de Lyme avérée, elle suggère qu'il y aurait un intérêt à conduire des études mieux conçues et à colliger des données à cet égard.

Autres options thérapeutiques pharmacologiques ou non pharmacologiques

Comme il a été mentionné précédemment, certaines personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants se tournent vers d'autres options thérapeutiques que les anti-infectieux, et ce, qu'elles aient ou non un antécédent de maladie de Lyme avérée. Une revue non systématique de la littérature a été conduite afin de broser un portrait des connaissances actuelles à propos de ces options de traitement (voir [INESSS, 2021d] pour plus de détails).

Il existerait au moins une quarantaine de traitements, autres que les anti-infectieux, qui sont administrés empiriquement pour traiter les personnes présentant des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme. La plupart de ces traitements n'auraient cependant fait l'objet d'aucune étude scientifique robuste évaluée par les pairs [Lantos *et al.*, 2015]. Des études de très faible valeur scientifique qui appuient l'utilisation de certaines options thérapeutiques autres qu'anti-infectieuses ont été repérées dans la littérature. Cinq des sept études repérées à ce sujet ont été menées sur des patients avec un antécédent de maladie de Lyme avérée et qui avaient reçu au moins un traitement antérieurement. Les traitements évalués étaient l'oxygénation hyperbare [Huang *et al.*, 2014], le disulfirame [Liegner, 2019], l'artésunate en combinaison avec la ceftriaxone [Puri *et al.*, 2017] et la kétamine [Hanna *et al.*, 2017]. De façon générale, les patients ont rapporté une diminution de leurs symptômes. Celle-ci n'était toutefois pas toujours complète ou soutenue dans le temps. Parmi les traitements documentés, seul le disulfirame fait présentement l'objet d'un essai clinique⁶. Les niveaux de preuve scientifique des paramètres d'efficacité et d'innocuité ont tous été jugés insuffisants étant donné qu'une seule étude a été repérée pour chacune des thérapies et que moins de dix sujets étaient inclus. Il est à noter qu'aucune étude portant sur l'efficacité des traitements à base d'extraits de plantes chez l'humain n'a été repérée.

Parmi les organisations qui publient des recommandations et dont les documents ont été retenus, seules la Haute Autorité de Santé (HAS) et les sociétés savantes suisses d'infectiologie et de neurologie se sont positionnées à propos des options thérapeutiques autres que celles basées sur des anti-infectieux [HAS, 2018; Nemeth *et al.*, 2016]. Dans le contexte de leur propre définition du syndrome post-traitement de la maladie de Lyme, les sociétés suisses ont souligné que les données concernant ces autres options de traitement sont insuffisantes et ne permettent pas de tirer de conclusion [Nemeth *et al.*, 2016]. La Haute Autorité de Santé arrive à la même conclusion dans le contexte de ce qu'elle nomme symptomatologie/syndrome persistant polymorphe après une possible piqûre de tique, et qui n'englobe pas seulement des personnes avec un antécédent de maladie de Lyme avérée [HAS, 2018].

La perspective des cliniciens a été recueillie de façon générale pour les personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants. L'avis des cliniciens qui se spécialisent notamment dans la prise en charge de personnes qui présentent de tels symptômes à propos des options de traitement autres que les anti-infectieux 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 du « confort » qu'ils ont à l'égard de certaines approches. De façon générale, ces cliniciens optent pour des produits naturels et la phytothérapie, et ils se tournent moins vers les autres options thérapeutiques dont le profil d'innocuité demeure incertain. Un des cliniciens consultés a dit se servir de la phytothérapie davantage pour prévenir les récurrences, avec la présomption de renforcer le système immunitaire plutôt que de traiter la maladie. Pour leur part, les cliniciens du comité consultatif ne

⁶ ClinicalTrials.gov. Disulfiram: A test of symptom reduction among patients with previously treated Lyme disease (NCT03891667). Disponible à : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03891667>.

recommandent en aucun cas l'administration de ces types de traitement faute de données probantes concernant leur efficacité et leur innocuité.

Comme les cliniciens, les patients ne se sont pas prononcés précisément au sujet du contexte des personnes qui ont un antécédent de maladie de Lyme avérée. Selon les représentants des associations de patients, certaines personnes sont prêtes à essayer toutes sortes de thérapie dans le but d'améliorer leur condition, ce qui peut ouvrir la porte à diverses offres potentiellement douteuses. Des personnes peuvent consacrer des centaines voire des milliers de dollars à des traitements alternatifs dont certains peuvent même être potentiellement dangereux. 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 une chambre hyperbare ou à installer un sauna à l'intérieur de leur résidence familiale. Selon les commentaires reçus par les représentants des associations de patients, ces traitements ne semblent pas tous efficaces, et ceux qui le sont pour certains ne le sont pas forcément pour d'autres.

En résumé, la plupart des options thérapeutiques autres que celles qui utilisent des 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. Alors que les cliniciens du comité consultatif sont tous en défaveur du recours à ce type de traitement, les cliniciens qui se spécialisent dans la prise en charge des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme ont des positions partagées. Ceux qui les prescrivent se basent notamment sur l'expérience qu'ils ont acquise. De leur côté, les patients semblent particulièrement vulnérables dans leur recherche de solution et ils peuvent dans certains cas avoir recours à des thérapies parfois coûteuses et dont l'utilité n'a pas été démontrée. L'information recueillie ne permet pas de statuer sur l'efficacité des options thérapeutiques autres que celles basées sur des anti-infectieux chez les personnes qui présentent des symptômes persistants et un antécédent de maladie de Lyme avérée, mais elle suggère qu'il pourrait y avoir un intérêt à conduire des études et à colliger des données au regard de certaines approches qui semblent relativement sécuritaires.

Programme d'exercice physique et psychothérapie cognitivo-comportementale

Différentes approches thérapeutiques ont fait leurs preuves pour soulager les 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]).

Comme il a été mentionné à la section ci-dessus, une revue non systématique de la littérature a été conduite pour brosseur un portrait des connaissances actuelles à propos d'options de traitement autres que par anti-infectieux (voir [INESSS, 2021d] pour plus de détails). Une seule étude qui appuie le recours à un programme d'exercice physique a été repérée, et aucune étude n'a été trouvée qui aurait appuyé la psychothérapie cognitivo-comportementale. L'étude retenue a évalué l'effet de trois séances hebdomadaires d'exercices chez huit personnes atteintes d'une maladie de Lyme avérée et qui présentaient des symptômes persistants après le traitement depuis au moins trois mois [D'Adamo *et al.*, 2015]. Les observations ont montré une amélioration de la santé et une augmentation du niveau d'énergie chez les huit participants. Le niveau de preuve scientifique des paramètres d'efficacité et d'innocuité ont toutefois été jugés insuffisants étant donné, notamment, qu'une seule étude a été retenue et le faible nombre de participants inclus.

La Haute Autorité de Santé et les sociétés savantes suisses d'infectiologie 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 contrôlées afin de mesurer leurs effets sur l'état de santé des personnes qui ont un antécédent de maladie de Lyme avérée [HAS, 2018; Nemeth *et al.*, 2016]. Ces formes de thérapie incluent notamment les programmes d'exercice d'aérobie et la psychothérapie cognitivo-comportementale.

Les cliniciens ont été questionnés, de façon générale, sur les options thérapeutiques autres que par anti-infectieux. Bien qu'ils n'aient pas eu à se prononcer précisément sur les programmes d'exercice physique ou sur la psychothérapie cognitivo-comportementale, certains cliniciens spécialisés, 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 en fonction des symptômes rapportés (p. ex. psychothérapeute).

Au même titre que les cliniciens, les représentants des associations de patients ne se sont pas prononcés précisément à propos des programmes d'exercice physique et de la psychothérapie cognitivo-comportementale. Cependant, certains patients consultés se sont fait suggérer par un professionnel de la santé de suivre un programme d'exercice physique. Ils ont dit avoir eu beaucoup de difficulté à le suivre étant donné l'intensité de la fatigue qu'ils ressentaient. Ils sont donc d'avis que ce type de thérapie est peu approprié à l'état de santé des personnes qui présentent des symptômes généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme.

En résumé, les données scientifiques au sujet de l'efficacité des programmes d'exercice et de la psychothérapie cognitivo-comportementale pour soulager les symptômes généraux et persistants des personnes qui ont un antécédent de maladie de Lyme avérée sont très limitées. Toutefois, étant donné les bienfaits démontrés de tels exercices dans le contexte d'autres pathologies complexes, les organisations qui publient des recommandations sont

d'avis que ces approches devraient faire l'objet d'études cliniques contrôlées. Alors que la majorité des cliniciens et les représentants des associations de patients ne se sont pas prononcés sur ce type d'approche, certains patients qui ont expérimenté le recours à un programme d'exercice physique sont d'avis que ce type de thérapie est peu approprié compte tenu de l'état de santé des personnes qui ont des symptômes persistants attribués à la maladie de Lyme.

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 et 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 pour en documenter les bienfaits potentiels.

Persistance des symptômes en présence d'un antécédent de maladie de Lyme avérée : que retenir?

Même si les personnes qui font l'objet de cette sous-section ont un antécédent de maladie de Lyme avérée, les connaissances scientifiques actuellement disponibles ne permettent pas de statuer sur la plausibilité que les symptômes systémiques généraux et persistants rapportés par ces personnes puissent être dus aux bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* Cette incertitude est à l'origine de positions différentes de la part des organisations qui publient des recommandations et de divergences d'opinions de la part des cliniciens et des patients. Elle fait aussi en sorte que très peu de données scientifiques de bonne qualité méthodologique sont disponibles pour l'évaluation d'approches diagnostiques et thérapeutiques. Outre le besoin de poursuivre les efforts de recherche sur l'étiologie des symptômes, sur les analyses de laboratoire, sur les traitements par anti-infectieux et sur les autres options thérapeutiques, aucune conclusion ne peut être tirée à ce stade.

2.2. Persistance des symptômes sans antécédent de maladie de Lyme avérée

Dans la littérature, les personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux qui perdurent des mois voire des années et qui n'ont pas d'antécédent de maladie de Lyme avérée sont généralement incluses dans le terme « maladie de Lyme chronique ». À l'image du syndrome post-traitement de la maladie de Lyme, il n'y a pas de consensus sur la définition de ce qu'est la maladie de Lyme dite chronique, et les organisations qui publient des recommandations ont des positions partagées à cet égard. En effet, plusieurs sociétés savantes ne reconnaissent pas son existence (p. ex. IDSA, 24 sociétés savantes françaises et l'Association des médecins microbiologistes et

infectiologues du Canada), alors que d'autres, comme le National Institute for Health and Care Excellence, ne l'abordent pas étant donné l'absence d'une définition claire [Lantos *et al.*, 2021; AMMI Canada, 2019; Gocko *et al.*, 2019; NICE, 2018]. L'Infectious Diseases Society of America (IDSA) précise, dans son guide de pratique clinique paru en décembre 2020, 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 de ces personnes [Lantos *et al.*, 2021]. Comme il a été mentionné précédemment, le Tick-Borne Disease Working Group (TBDWG)⁷, la Haute Autorité de Santé (HAS) et l'International Lyme and Associated Diseases Society (ILADS) ne distinguent pas le syndrome post-traitement de la maladie de Lyme de la maladie de Lyme dite chronique [Shor *et al.*, 2019; HAS, 2018]. Toutefois, alors que l'ILADS reconnaît l'existence d'une forme chronique de la maladie de Lyme et propose une définition pour la recherche, les deux autres organisations sont d'avis que le terme « maladie de Lyme chronique » n'est pas adéquat, notamment compte tenu de l'état actuel des connaissances ainsi que des idées préconçues et des biais parfois associés à ce terme. Ainsi, le TBDWG propose l'appellation « maladie de Lyme persistante » en soulignant que l'étiologie des symptômes des patients doit être étudiée. Pour sa part, la HAS suggère la création d'une nouvelle entité clinique qui engloberait les syndromes post-piqûre de tique dus à l'ensemble des agents pathogènes à transmission vectorielle et comprendrait les infections non diagnostiquées (symptomatologie/syndrome persistant(e) polymorphe après une possible piqûre de tique). Le présent document ne propose aucune prise de position par rapport à l'existence ou non de la maladie de Lyme dite chronique, ni à la terminologie employée pour s'y référer.

L'état actuel des connaissances scientifiques et des données clinico-administratives ne permet pas de savoir combien de personnes correspondent actuellement à cette situation.

Hypothèses relatives à l'étiologie des symptômes

Différentes hypothèses circulent dans la littérature, dans les sites Web des groupes d'intérêts et dans différents médias sociaux pour expliquer le sous-diagnostic de la maladie de Lyme chez les personnes qui n'ont pas d'antécédent de maladie de Lyme avérée. Cinq hypothèses principales sont résumées ci-dessous. Elles se divisent en trois groupes : 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 (voir [INESSS, 2021d] pour plus de détails).

D'abord, concernant les hypothèses associées à un résultat négatif de la sérologie, la première justifie un tel résultat par l'effet qu'auraient les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* sur la production d'anticorps et la commutation isotypique des immunoglobulines. Les études en faveur de cette hypothèse ont porté principalement sur

⁷ US Department of Health and Human Services. Clinical Aspects of Lyme Disease Subcommittee Report to the Tick-Borne Disease Working Group [site Web]. Disponible à : <https://www.hhs.gov/ash/advisory-committees/tickbornedisease/reports/clinical-aspects-lyme-2020/index.html>.

des souris [Elsner *et al.*, 2015; Hastey *et al.*, 2012; Tunev *et al.*, 2011], mais leur applicabilité à l'humain est remise en question étant donné les différences sur le plan de la réponse immunitaire, notamment les signaux régulant la commutation isotypique [Shapiro, 2015]. Quelques études portant sur des macaques rhésus et des humains abordent différents aspects liés à la production d'anticorps, mais elles ne permettent pas de statuer clairement sur la façon dont les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* pourraient interférer avec la production de ceux-ci [Kirpach *et al.*, 2019; Blum *et al.*, 2018; Embers *et al.*, 2017; Pachner *et al.*, 2001; Roberts *et al.*, 1998; Philipp *et al.*, 1993]. À l'inverse des études portant sur les souris, l'étude de Kirpach [2019] suggère que la commutation isotypique des immunoglobulines en présence d'une infection par les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* se produit chez les humains. Elle a toutefois été menée sur un nombre limité de patients et à un stade de la maladie qui est différent de la population visée par les travaux.

Une deuxième hypothèse documentée pour justifier un résultat négatif de la sérologie suggère que les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* pourraient s'évader du système immunitaire et ainsi prévenir la mise en place de la réponse. Cette évasion se produirait par l'intermédiaire de l'agglomération des bactéries en biofilm ou en accédant à des niches protectrices. Toutefois, bien que plusieurs études aient montré que les bactéries de ce complexe pouvaient bel et bien s'agglomérer en biofilm ou se trouver dans des niches, le lien entre la présence des bactéries à ces endroits et un résultat négatif de la sérologie n'est pas démontré dans les études [Melenotte *et al.*, 2019; Middelveen *et al.*, 2019; Rudenko *et al.*, 2019; Sapi *et al.*, 2019a; Sapi *et al.*, 2019b; Crossland *et al.*, 2018; Sapi *et al.*, 2016; Hodzic *et al.*, 2008; Cabello *et al.*, 2007; Liang *et al.*, 2004]. Certaines études suggèrent que les bactéries pourraient se cacher à l'intérieur des cellules de l'hôte, mais ce phénomène a été observé seulement *in vitro*. Son importance sur le plan physiopathologique n'est donc pas établie [Hyde, 2017; Wu *et al.*, 2011; Livengood et Gilmore, 2006; Girschick *et al.*, 1996; Ma *et al.*, 1991].

Finalement, la troisième hypothèse documentée justifiant un résultat négatif de la sérologie avance que l'infection est causée par des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* qui entraînent la production d'anticorps indétectables avec les tests actuels. Parmi les génoespèces de bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.*, au moins dix ont été identifiées en Amérique du Nord, dont trois sont reconnues pour leur pathogénicité chez l'humain⁸ [Rose *et al.*, 2019; Margos *et al.*, 2017; Stone *et al.*, 2017; Nelder *et al.*, 2016; Smith *et al.*, 2006]. Même s'il est véhiculé dans les médias qu'au moins cent souches différentes circuleraient sur le continent, les données disponibles ne permettent pas de le confirmer. Les tests sérologiques commerciaux nord-américains ciblent l'infection par la génoespèce pathogène la plus fréquemment observée sur le continent (*B. burgdorferi sensu stricto*). La revue systématique de la littérature scientifique effectuée par l'INESSS montre que la sensibilité de ces tests est effectivement moins grande lorsque la maladie de Lyme est causée par d'autres génoespèces comme celles fréquemment rencontrées en Europe [INESSS, 2021a].

⁸ Parmi les autres génoespèces présentes en Amérique du Nord, deux génoespèces ne sont pas pathogènes alors que la pathogénicité est incertaine pour deux autres et possible pour trois autres [INESSS, 2021d].

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. Par ailleurs, les tests commerciaux nord-américains seraient adéquats pour détecter au moins une autre génoespèce pathogène⁹ alors qu'un rapport de cas suggère qu'ils ne seraient pas en mesure de détecter la troisième génoespèce dont la pathogénicité est reconnue [Rudenko *et al.*, 2016]. Les données scientifiques disponibles ne permettent pas d'évaluer la fréquence à laquelle les génoespèces autres que *B. burgdorferi* s.s. seraient présentes chez les personnes qui n'ont pas d'antécédent de maladie de Lyme avérée. Il est à noter que les tests commerciaux nord-américains ne permettent pas non plus de détecter une infection par d'autres bactéries du genre *Borrelia*, qui sont connues pour causer des symptômes s'apparentant à la maladie de Lyme [Koetsveld *et al.*, 2020; Molloy *et al.*, 2018; James *et al.*, 2001; Masters *et al.*, 1998]. Une étude récente a toutefois démontré que ces bactéries pourraient avoir un rôle à jouer dans l'étiologie des symptômes persistants observés chez certaines personnes qui n'ont pas d'antécédent de maladie de Lyme avérée [Franck *et al.*, 2020]. En général, pour ces trois hypothèses, 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 et qui seraient infectées par des bactéries du complexe *B burgdorferi* s.l., mais seraient séronégatives.

Ensuite, l'hypothèse relative à un risque d'exposition faible ou absent justifie un tel tableau clinique par la possibilité que l'infection par les bactéries du complexe *B. burgdorferi* s.l. puisse être transmise autrement que par une piqûre de tique. Trois modes de transmission ont été documentés par une revue systématique de la littérature scientifique, à savoir la transmission sexuelle, celle par les produits du sang et celle pendant la grossesse. Seul ce dernier mode de transmission a fait l'objet d'études primaires. Parmi les 201 cas de maladie de Lyme gestationnelle répertoriés par l'INESSS, les trois-quarts ne présentaient pas de données relatives à l'enfant [INESSS, 2021d]. Parmi les autres, des résultats d'analyse de laboratoire sont présentés, mais l'apparition de manifestations cliniques compatibles avec la maladie de Lyme est documentée pour un seul de ces cas [Trevisan *et al.*, 1997]. De plus, aucun lien fort de cause à effet entre la maladie de Lyme gestationnelle et des issues défavorables de la grossesse n'a pu être démontré par la revue systématique de la littérature scientifique effectuée par l'INESSS. Les données scientifiques disponibles ne permettent pas d'évaluer la fréquence à laquelle la transmission des bactéries du complexe *B. burgdorferi* s.l. serait faite autrement que par une piqûre de tique.

Finalement, l'hypothèse portant sur une présentation clinique atypique justifie un tel tableau clinique par la présence d'infections concomitantes qui contribueraient à la symptomatologie et affecteraient le cours de la maladie. Toutefois, comme il a été mentionné précédemment, les connaissances sur l'impact clinique de la présence des autres agents pathogènes sur le cours de la maladie de Lyme sont limitées. Il a été suggéré que certaines infections concomitantes pourraient exacerber les symptômes,

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

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 a conclu que la littérature n'appuyait pas le diagnostic d'infection chronique ou d'infection concomitante chez les personnes qui présentaient 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 contestés en raison de la publication ultérieure de plusieurs rapports de cas et séries de cas rapportant des infections concomitantes à celles causées par des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* [INESSS, 2021d]. Plusieurs revues ont abordé les infections concomitantes dans le contexte d'une forme chronique de la maladie de Lyme, mais les preuves d'infections symptomatiques n'ont pas été détaillées [Smith *et al.*, 2015; Berghoff, 2012]. Les données scientifiques disponibles ne permettent pas d'évaluer l'effet des infections concomitantes sur la présentation clinique de la maladie de Lyme.

De façon générale pour ces cinq hypothèses, les données scientifiques disponibles ne permettent pas d'évaluer la proportion de personnes sans antécédent de maladie de Lyme qui auraient fait l'objet d'un sous-diagnostic. Outre les études portant sur la transmission autrement que par une piqûre de tique, peu d'études ont été conduites chez les humains. À l'image des études portant sur l'étiologie des symptômes persistants présentés pour les personnes qui avaient un antécédent de maladie de Lyme, les études retenues pour estimer la plausibilité de ces hypothèses ont des problèmes d'applicabilité et des limites méthodologiques importantes. De plus, plusieurs n'ont pas permis d'apprécier le lien causal entre les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* et les symptômes persistants chez les personnes sans antécédent de maladie de Lyme avérée. Pour l'ensemble de ces raisons, le niveau de preuve scientifique a été jugé insuffisant pour chacune des hypothèses. Des travaux de recherche additionnels sont donc nécessaires avant de pouvoir affirmer ou infirmer si les symptômes persistants observés chez les personnes sans antécédent de maladie de Lyme avérée sont bel et bien dus à une infection par les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* qui n'aurait pas été diagnostiquée en raison d'un résultat négatif de la sérologie, d'une transmission de la bactérie indépendamment des tiques ou de la présence d'infections concomitantes qui affecteraient le cours de la maladie.

Les organisations qui publient des recommandations ont des avis partagés quant à l'étiologie des symptômes qui persistent chez les personnes sans antécédent de maladie de Lyme. Comme il a été mentionné précédemment, plusieurs sont d'avis que les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* ne sont pas la cause des symptômes étant donné l'état actuel des connaissances scientifiques [Lantos *et al.*, 2021; AMMI Canada, 2019; Gocko *et al.*, 2019; NICE, 2018]. Certaines reconnaissent toutefois que ces bactéries peuvent provoquer des troubles touchant le système immunitaire, mais peu se prononcent sur la transmission autrement que par une piqûre de tique et aucune n'aborde la diversité des génoespèces de bactéries du complexe, leur distribution et leur impact sur les tests sérologiques actuellement disponibles [INESSS, 2021d]. D'abord, la Haute Autorité de Santé reconnaît que des personnes peuvent avoir des symptômes persistants après une piqûre de tique, mais elle définit une nouvelle entité médicale dans laquelle l'infection par les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* peut être présente ou

non, tout comme d'autres agents pathogènes à transmission vectorielle [HAS, 2018]. Ensuite, le Tick-Borne Disease Working Group¹⁰ reconnaît que des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* peuvent se nicher dans le corps humain et il constate que les tests sérologiques associés à la maladie de Lyme sont souvent insensibles et fréquemment négatifs chez les personnes atteintes de ce que cette organisation 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. L'International Lyme and Associated Diseases Society, pour sa part, est d'avis que les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* peuvent être à l'origine des symptômes persistants et que des infections concomitantes sont souvent observées [Cameron *et al.*, 2014]. Finalement, le National Institute for Health and Care Excellence ne se prononce pas sur l'étiologie des symptômes des patients qui n'ont pas d'antécédent de maladie de Lyme avérée étant donné l'absence d'une définition claire de leur condition [NICE, 2018].

Les cliniciens consultés ont également des avis partagés sur l'origine des symptômes persistants observés chez les personnes qui n'ont pas d'antécédent de maladie de Lyme avérée. Leur position varie selon leur expérience et la littérature qu'ils privilégient. Pour les membres du comité consultatif, l'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'associer les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* aux symptômes persistants de ces personnes, que ce soit d'une façon directe ou indirecte. Bien qu'ils reconnaissent que certaines personnes pourraient ne pas avoir reçu un diagnostic adéquat, ils sont d'avis qu'il s'agit d'une minorité. En effet, selon eux, la majorité des personnes ont en fait d'autres conditions cliniques, d'origine infectieuse ou non, y compris parfois des troubles psychosomatiques. Plusieurs autres cliniciens consultés ont partagé cet avis, mais certains de ceux-ci ont aussi évoqué la plausibilité que les symptômes persistants soient dus à une cascade d'interactions complexes déclenchée par différents facteurs. Par ailleurs, les cliniciens du comité consultatif sont conscients du rôle secondaire des tests sérologiques dans le processus diagnostique de la maladie de Lyme. De plus, ils ont dit avoir peu d'expérience concernant les infections concomitantes et croire qu'elles sont généralement associées à une symptomatologie aiguë. À ce sujet, ces cliniciens ont dit considérer les infections causées par les autres bactéries du genre *Borrelia* comme des infections distinctes de celles causant la maladie de Lyme. Pour leur part, les cliniciens qui se spécialisent notamment dans la prise en charge des personnes qui ont des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme se fient peu aux résultats des tests sérologiques destinés à détecter la maladie de Lyme et ils sont d'avis que l'origine des symptômes de leurs patients est infectieuse. Toutefois, à la différence des membres du comité consultatif, plusieurs englobent dans une même entité les infections causées par l'ensemble des bactéries du genre *Borrelia* et les infections causées par d'autres agents pathogènes à transmission vectorielle. D'ailleurs, pour cette raison, certains ont souligné que le terme « maladie de Lyme chronique » n'était pas le plus approprié, puisqu'il ne tient pas compte des autres agents

¹⁰ US Department of Health and Human Services. Clinical Aspects of Lyme Disease Subcommittee Report to the Tick-Borne Disease Working Group [site Web]. Disponible à : <https://www.hhs.gov/ash/advisory-committees/tickbornedisease/reports/clinical-aspects-lyme-2020/index.html>.

pathogènes qui pourraient être responsables des symptômes. Les infections concomitantes semblent effectivement prendre une grande place dans leur pratique. Malgré leurs différences d'opinions à propos des agents pathogènes, la majorité des cliniciens, indépendamment de leur pratique, sont d'avis que la transmission autrement que par une piqûre est possible, mais probablement rare. Comme pour le profil précédent, plusieurs cliniciens, indépendamment de leur pratique, ont souligné le manque de connaissances scientifiques sur l'étiologie des symptômes de leurs patients. À leurs avis, ce manque de connaissances a comme conséquence que l'état de santé de ces personnes n'est pas bien circonscrit.

La position des représentants des associations de patients est similaire à celle des cliniciens qui se spécialisent, notamment, dans la prise en charge des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants. En outre, certains ont souligné que le terme « maladie de Lyme chronique » n'était pas le plus approprié et ont dit préféré l'emploi du terme « maladie à tiques », puisque celui-ci englobe les autres infections souvent présentes avec ou sans les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* De plus, certains se sont dits préoccupés par la possibilité que des personnes soient infectées par des souches bactériennes qui ne sont pas détectées par les tests sérologiques actuels et ont dit craindre que le diagnostic ne soit exclu chez celles-ci que sur la base d'un résultat négatif. Par ailleurs, les propos recueillis lors des entrevues individuelles avec des patients suggèrent que, même si elles en viennent à se faire dire par des professionnels de la santé que leurs symptômes sont d'origine psychosomatique, les personnes qui n'ont pas d'antécédent de maladie de Lyme avérée sont d'avis qu'il y a une cause physique ou biologique à leurs symptômes. Selon elles, ceux-ci pourraient être de nature infectieuse et ils disent identifier leur état au terme « maladie de Lyme chronique ». Comme il a été mentionné précédemment, il semble cependant que l'important, pour plusieurs, n'est pas tant de savoir si les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* sont à l'origine ou non de leurs symptômes, mais plutôt de trouver une cause probable à leurs symptômes et de pouvoir donner un nom à leur condition.

En résumé, les données scientifiques disponibles ne permettent pas d'affirmer ou d'infirmer si les symptômes persistants observés chez les personnes sans antécédent de maladie de Lyme avérée sont bel et bien dus à une infection par les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* qui n'aurait 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.

Conséquemment, les organisations qui publient des recommandations et les cliniciens consultés ont des avis partagés sur l'étiologie de ces symptômes. Tous sont toutefois d'avis que la transmission autrement que par une piqûre de tique est probablement rare. Pour leur part, les patients consultés estiment que la cause de leurs symptômes est physique ou biologique et non psychosomatique. Au-delà de la plausibilité que les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* soient à

l'origine ou non de leurs symptômes, ils semblent surtout avoir besoin de trouver une cause probable à leurs symptômes et de lui donner un nom. L'ensemble de l'information recueillie suggère que la condition des personnes qui présentent des symptômes persistants sans antécédent de maladie de Lyme avérée n'est pas bien circonscrite, que les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* ne sont pas les seuls agents étiologiques possibles dans la persistance des symptômes observés, et que d'autres mécanismes de nature non infectieuse pourraient aussi être impliqués de même que d'autres conditions cliniques.

Analyses de laboratoire

Comme il a été mentionné précédemment, 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, dont le test de transformation lymphocytaire et le compte des lymphocytes CD57+/CD3- NK activés. Les tests sérologiques pour détecter la maladie de Lyme sont aussi proposés, mais une interprétation différente de celle recommandée par les CDC¹¹ pour les stades disséminés est suggérée étant donné qu'elle est jugée trop stricte par certains. Les raisons évoquées sont directement liées aux hypothèses pouvant expliquer un résultat négatif de la sérologie décrites ci-dessus, à savoir que les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* pourraient interférer de diverses façons avec la production d'anticorps et que les tests commerciaux nord-américains ciblent seulement une géoespèce de bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* Les présents travaux ont donc évalué la contribution au processus diagnostique des résultats d'immunobuvardage IgM chez les personnes qui présentent des symptômes depuis plus de 30 jours de même que les critères d'interprétation validés à l'interne par certains laboratoires privés. Toutefois, aucune de ces analyses n'est spécifique aux bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.*¹² (voir [INESSS, 2021d] pour plus de détails).

Aucune étude permettant d'évaluer la contribution des analyses de laboratoire mentionnées précédemment au processus diagnostique de l'état de santé des personnes sans antécédent de maladie de Lyme avérée n'a été repérée lors de la revue systématique de la littérature scientifique. Le niveau de preuve scientifique a donc été jugé insuffisant.

¹¹ 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, alors que pour un immunobuvardage IgG des anticorps contre 5 antigènes sur 10 doivent être présents.

¹² Le mandat de l'INESSS ne visait pas à redéfinir les critères d'interprétation de la sérologie à deux volets dans le cadre de la maladie de Lyme. Les tests sérologiques sont considérés comme étant spécifiques aux bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* dans la mesure où ils sont utilisés dans le cadre de la sérologie à deux volets et qu'ils sont interprétés en fonction des recommandations des Centers for Disease Control and Prevention.

Comme il a été décrit à la sous-section précédente, aucune des organisations qui ont publié des recommandations ne s'est positionnée à propos de la contribution au processus diagnostique du test de transformation lymphocytaire et du compte des lymphocytes CD57+/CD3- NK activés. Pareillement, aucune de ces organisations ne s'est prononcée sur une interprétation des tests sérologiques pour la maladie de Lyme qui serait différente de celle recommandée par les Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

La position des cliniciens a été décrite à la sous-section précédente. Brièvement, il semble que le test de transformation lymphocytaire et le compte des lymphocytes CD57+/CD3- NK activés sont peu utilisés en pratique, et ce, même par les cliniciens qui se spécialisent notamment dans la prise en charge des personnes présentant de tels symptômes. Par ailleurs, ces cliniciens accordent peu d'importance aux résultats de la sérologie qui est habituellement employée dans le contexte de la maladie de Lyme aux stades disséminés. Certains d'entre eux ont dit interpréter les résultats de ces tests à leur façon, indépendamment des recommandations des CDC et des propositions de certains laboratoires privés. 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 beaucoup des conditions considérées ont déjà été exclues.

La perspective des patients a elle aussi été décrite à la sous-section précédente. Les représentants des associations de patients sont d'avis que le processus diagnostique des personnes qu'elles représentent doit être amélioré et ils sont en faveur de l'utilisation des analyses ici décrites.

En résumé, l'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'évaluer la contribution des tests sérologiques pour la maladie de Lyme interprétés de façon différente de celle recommandée par les CDC, et celles du test de transformation lymphocytaire et du compte des lymphocytes CD57+/CD3- NK activés au processus diagnostique des personnes sans antécédent de maladie de Lyme avérée. De plus, les organisations qui publient des recommandations ne prennent pas position à propos de ces analyses de laboratoire. Il semble que le test de transformation lymphocytaire et le compte des lymphocytes CD57+/CD3- NK activés soient peu utilisés dans la pratique, selon les propos recueillis, alors que quelques rares cliniciens consultés pratiquant hors Québec ont mentionné avoir parfois recours à une autre interprétation des résultats de la sérologie. Pour leur part, les représentants de patients estiment que le processus diagnostique doit être amélioré et ils sont en faveur de l'utilisation des analyses évaluées. Bien que l'ensemble de l'information recueillie ne permette pas de statuer sur la contribution de ces analyses au diagnostic des personnes qui présentent des symptômes persistants sans antécédent de maladie de Lyme avérée, elle suggère un apport limité et la nécessité de poursuivre la recherche afin de développer des analyses de laboratoire plus adéquates.

Approches thérapeutiques par des anti-infectieux

Le recours à des traitements anti-infectieux prolongés simples ou combinés est souvent évoqué par ceux qui sont d'avis que les symptômes qui perdurent chez les personnes sans antécédent de maladie de Lyme avérée sont dus à une infection active par les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* qui n'aurait 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.

Les seules études repérées par la recherche systématique de la littérature scientifique qui ont évalué les traitements anti-infectieux prolongés ont été conduites chez des personnes avec un antécédent de maladie de Lyme avérée. Les niveaux de preuve scientifique relatifs à l'efficacité et l'innocuité de tels traitements ont donc été jugés insuffisants pour le contexte des personnes qui n'ont pas un tel antécédent (voir [INESSS, 2021d] pour plus de détails).

Comme il a été mentionné précédemment, les organisations qui publient des recommandations ne se sont pas prononcées spécifiquement pour les personnes sans antécédent de maladie de Lyme avérée. Alors que les 24 sociétés savantes françaises et l'Infectious Diseases Society of America sont en défaveur du recours à des traitements anti-infectieux pour cette clientèle, 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 [Lantos *et al.*, 2021; Gocko *et al.*, 2019; HAS, 2018]. Pour sa part, l'International Lyme and Associated Diseases Society est en faveur des traitements anti-infectieux prolongés simples ou combinés et elle mentionne que ceux-ci doivent être individualisés [Cameron *et al.*, 2014].

La perspective des cliniciens a été décrite à la sous-section précédente. Brièvement, ils ont des opinions partagées concernant les traitements anti-infectieux prolongés, qui semblent varier en fonction de leur expérience et de la littérature qu'ils privilégient. Des cliniciens consultés qui prescrivent de tels schémas thérapeutiques ont précisé que ce type de traitement parviendrait à réduire significativement les symptômes de la majorité de leurs patients. Il y aurait toutefois une certaine proportion de patients chez qui ces traitements agiraient moins bien ou qui les abandonneraient à cause de l'intensité des effets indésirables ressentis.

La perspective des patients a elle aussi été décrite à la sous-section précédente. De façon générale, les représentants des associations de patients sont en faveur des traitements anti-infectieux prolongés simples ou combinés, mais ils soulignent l'importance de déployer des efforts de recherche afin de documenter leur effet. Selon l'ensemble des témoignages reçus, ces traitements parviendraient à réduire les symptômes chez plusieurs personnes, mais ils seraient souvent difficiles à supporter et la récupération ne serait pas complète pour tous. En effet, selon les propos recueillis, l'état de certaines personnes nécessiterait des traitements de soutien à long terme.

En résumé, l'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas 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 sans antécédent de maladie de Lyme avérée. Par ailleurs, les organisations qui publient des recommandations et les cliniciens ont des avis partagés concernant ce type de schéma thérapeutique. Les cliniciens qui les prescrivent basent leur choix sur l'expérience qu'ils ont acquise avec le temps. Les représentants des associations de patients souhaitent un accès plus facile à ce type de traitement, bien que la majorité reconnaissent que l'usage de tels schémas thérapeutiques devrait être réservé à un contexte de recherche pour en documenter l'efficacité et l'innocuité. Même si l'ensemble de l'information recueillie ne permet pas de statuer à propos de l'efficacité et de l'innocuité des traitements anti-infectieux prolongés pour cette clientèle, elle suggère qu'il y aurait un intérêt à conduire des études mieux conçues et à colliger des données à cet égard.

Autres options thérapeutiques pharmacologiques ou non pharmacologiques

Comme il a été mentionné précédemment, certaines personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants se tournent vers d'autres options thérapeutiques que les anti-infectieux (voir [INESSS, 2021d] pour plus de détails).

Seules deux études de très faible valeur scientifique qui portaient sur des options thérapeutiques autres que des anti-infectieux chez des personnes qui présentaient des symptômes persistants sans antécédent de maladie de Lyme avérée ont été repérées. Les traitements évalués étaient des injections intraveineuses d'immunoglobulines seules dans une étude [Marzec *et al.*, 2017] ou combinées à un anti-inflammatoire dans l'autre étude [Theoharides et Stewart, 2016]. La première rapporte le cas d'une personne qui a reçu des traitements intraveineux durant plusieurs années et a développé des infections bactériennes graves en cours de traitement, à trois reprises. La deuxième rapporte le cas d'une personne qui s'est dite complètement soulagée de ses symptômes après neuf mois d'un tel traitement. Les niveaux de preuve scientifique concernant l'efficacité et l'innocuité des injections intraveineuses d'immunoglobulines ont toutefois été jugés insuffisants étant donné que des traitements différents ont été administrés dans les deux études retenues et que chacune ne comptait qu'un seul cas.

Ni les organisations qui publient des recommandations, ni les cliniciens, ni les patients ne se sont prononcés spécifiquement à propos du contexte des personnes sans antécédent de maladie de Lyme avérée. Leur position est donc décrite à la sous-section précédente. Brièvement, le manque de données probantes est souligné par la Haute Autorité de Santé [HAS, 2018], et la majorité des cliniciens consultés sont en défaveur du recours à ce type de traitement. Ceux qui prescrivent de telles thérapies optent généralement pour des produits naturels et la phytothérapie, et ils se tournent moins vers les autres options thérapeutiques énumérées précédemment, puisque l'efficacité et la sécurité de celles-ci n'ont pas été suffisamment étudiées. Selon les représentants des associations de patients, certaines personnes sont prêtes à essayer toutes sortes de thérapies dans le but d'améliorer leur état de santé, et les bienfaits rapportés par leurs membres semblent très variables.

En résumé, l'information recueillie au sujet des options thérapeutiques autres que celles basées sur les anti-infectieux dans le contexte des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants sans antécédent de maladie de Lyme avérée n'a pas fourni de renseignements supplémentaires à ceux indiqués pour les personnes avec un tel antécédent. Alors qu'il n'est pas possible de statuer à propos des bienfaits et de la sécurité de ces approches, il pourrait y avoir un intérêt à conduire des études et à colliger des données pour certaines d'entre elles qui semblent relativement sécuritaires.

Programme d'exercice physique et psychothérapie cognitivo-comportementale

Comme il a été mentionné à la sous-section précédente, les programmes d'exercice physique et la psychothérapie cognitivo-comportementale ont fait leurs preuves pour soulager les symptômes persistants associés à d'autres pathologies (p. ex. [Larun *et al.*, 2017; Price *et al.*, 2008]).

La revue non systématique de la littérature scientifique n'a pas permis de repérer d'études qui auraient abordé ces approches thérapeutiques dans le contexte des personnes présentant des symptômes persistants sans antécédent de maladie de Lyme avérée. Le niveau de preuve scientifique a donc été jugé insuffisant.

La position des organisations qui publient des recommandations, des cliniciens et des patients est détaillée à la sous-section précédente étant donné qu'ils ne se sont pas prononcés spécifiquement pour le contexte des personnes sans antécédent de maladie de Lyme avérée. Brièvement, la Haute Autorité de Santé est d'avis que les programmes d'exercices d'aérobie et la psychothérapie cognitivo-comportementale devraient faire l'objet d'études cliniques contrôlées. Par ailleurs, selon le point de vue de patients qui ont suivi un programme d'exercices physiques, ce type d'approche ne serait pas approprié à l'état de santé des personnes qui ont des symptômes persistants et qui éprouvent notamment une fatigue intense. Le développement de programmes adaptés et la mesure de leurs effets sur l'état de santé des personnes atteintes d'une telle condition seraient des avenues à explorer selon des parties prenantes consultées.

En résumé, aucune information supplémentaire à celle décrite pour le contexte des personnes qui ont un antécédent de maladie de Lyme avérée n'a été repérée relativement aux programmes d'exercice physique et à la psychothérapie cognitivo-comportementale. Bien qu'il ne soit pas possible de statuer sur l'efficacité de telles approches chez les personnes qui présentent des symptômes systémiques persistants sans antécédent de maladie de Lyme avérée, le développement de programmes adaptés et la mesure de leurs effets sur l'état de santé des personnes atteintes d'une telle condition pourraient être des avenues à explorer.

Persistence des symptômes sans un antécédent de maladie de Lyme avérée : que retenir?

Comme pour le groupe précédent, les connaissances scientifiques actuellement disponibles ne permettent pas de statuer sur la plausibilité que les symptômes systémiques généraux et persistants rapportés par des personnes sans antécédent de maladie de Lyme avérée puissent être dus aux bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* Par ailleurs, les propos recueillis auprès des parties prenantes démontrent une certaine confusion relativement aux agents pathogènes qui sont considérés comme agents étiologiques potentiels pour les symptômes rapportés. Cette confusion et l'incertitude scientifique révélée sont à l'origine de positions différentes de la part des organisations qui publient des recommandations et de divergences d'opinions de la part des cliniciens et des patients. L'incertitude à propos de la condition des patients fait aussi en sorte que la conduite d'études scientifiques robustes pour évaluer l'utilité clinique des approches diagnostiques ainsi que l'efficacité et l'innocuité des approches thérapeutiques pose un certain défi. Outre le besoin de poursuivre les efforts de recherche sur l'étiologie des symptômes, les analyses de laboratoire, les traitements anti-infectieux et les autres options thérapeutiques, aucune conclusion ne peut être tirée à ce stade.

3. IMPACT DE LA CONDITION DES PATIENTS SUR LEUR QUALITÉ DE VIE

Comme les sections précédentes l'ont mis en évidence, il demeure de nombreuses inconnues concernant l'étiologie derrière le tableau clinique des personnes qui présentent des symptômes persistants associés ou non à un antécédent de maladie de Lyme avérée, de même qu'en ce qui a trait aux analyses et approches thérapeutiques qui peuvent soutenir leur prise en charge. Malgré ces incertitudes, de nombreuses personnes souffrent d'un ensemble de symptômes parfois très incapacitants et se tournent vers le réseau de la santé en quête de réponses et surtout de solutions. La présente section aborde brièvement l'impact de ces symptômes sur la qualité de vie des personnes indépendamment de la présence ou non d'un antécédent de la maladie de Lyme avérée, et ce, selon la littérature scientifique et la perspective des différentes parties prenantes consultées. Le détail de l'information résumée ici est présenté dans l'état des connaissances portant 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].

La revue systématique de la littérature scientifique a permis de repérer plusieurs études qui ont démontré l'impact des symptômes persistants sur la qualité de vie des personnes. Plusieurs recensent le type des symptômes ressentis sur les plans physique et cognitif ainsi que leur amplitude [Brown, 2018; Weinstein *et al.*, 2018; Oczko-Grzesik *et al.*, 2017; Rebman *et al.*, 2017a; Rebman *et al.*, 2017b; Dersch *et al.*, 2015; Johnson *et al.*, 2014; Aucott *et al.*, 2013; Chandra *et al.*, 2013; Ljostad et Mygland, 2012]. De façon générale, les symptômes persistants semblent affecter le bien-être émotionnel des personnes, mais environ seulement la moitié des études repérées démontrent une association significative entre ces symptômes et la dépression ou l'anxiété [Brown, 2018; Oczko-Grzesik *et al.*, 2017; Rebman *et al.*, 2017a; Dersch *et al.*, 2015; Wormser *et al.*, 2015; Ali *et al.*, 2014; Aucott *et al.*, 2013; Chandra *et al.*, 2013; Csallner *et al.*, 2013; Ljostad et Mygland, 2012]. De plus, les études repérées suggèrent que les personnes qui présentent des symptômes persistants vivent des frustrations à cause de leurs symptômes qui ne diminuent pas, démontrent des inquiétudes excessives relativement à leur santé, craignent pour leur santé à long terme et se demandent si elles seront un jour guéries [Rebman *et al.*, 2017a; Ali *et al.*, 2014; Csallner *et al.*, 2013]. Par ailleurs, l'état de santé physique et mentale des personnes qui présentent des symptômes persistants limiterait non seulement leurs activités professionnelles, mais aussi leurs activités sociales, récréatives et celles de la vie quotidienne comme leur capacité à préparer les repas [Rebman *et al.*, 2017a; Ali *et al.*, 2014; Johnson *et al.*, 2014; Aucott *et al.*, 2013]. Ainsi, des personnes décrivent dans ces études comment elles modifient leur participation à des activités en fonction de leur état de santé, la difficulté qu'elles ont à accepter leurs nouvelles limites et le fait que leur vie n'est plus comme avant [Rebman *et al.*, 2017a]. La réalisation des projets de vie serait elle aussi compromise en raison de l'impact financier des absences prolongées au travail ou à l'école et des coûts associés aux thérapies entreprises [Brown, 2018; Ali *et al.*, 2014; Csallner *et al.*, 2013].

Finalement, quelques études rapportent que, dans certains cas, l'entourage des patients ne perçoit pas l'importance des symptômes ou il les nie complètement. Certains patients seraient vus comme des personnes qui se plaignent et exagèrent, ce qui affecterait le soutien par leur entourage et serait à l'origine de ruptures [Brown, 2018; Rebman *et al.*, 2017a; Ali *et al.*, 2014]. De façon générale, les quatorze études retenues étaient de faible qualité méthodologique. De plus, elles ont été menées sur des populations hétérogènes. Bien que la majorité aient été conduites aux États-Unis, certaines ont aussi été menées en Europe et en Océanie et l'applicabilité de leurs résultats au contexte québécois pourrait être affectée.

« Les tâches au quotidien comme faire à manger tout est l'enfer. Le moindre effort essayer de me concentrer, faire une recherche comme n'importe quoi qui te demande de suivre de quoi. Tu n'as plus de cohésion, il n'y a rien qui marche. C'est sur tous les niveaux : monétaire, le social, tout en prend son rhume. »

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

Les consultations auprès des patients et des représentants des associations de patients de même que les histoires de cas recueillies auprès de diverses parties prenantes consultées ont corroboré l'ensemble des résultats issus de la littérature scientifique. Par ailleurs, des éléments nouveaux ont aussi été mis en lumière, dont certains liés à la santé physique et au bien-être émotionnel qui sont propres au contexte québécois, notamment :

- le développement d'une hypersensibilité au froid pour certains et des rechutes plus fréquentes ou intenses lors des saisons froides pour plusieurs personnes;
- l'impression de passer d'un obstacle à l'autre et d'être en combat perpétuel pour l'amélioration de leur état de santé de même que pour avoir recours à diverses formes d'aide ou de soins adaptés;
- le sentiment de coûter très cher au système de santé québécois compte tenu des nombreux tests et examens paracliniques qu'elles subissent et des multiples rendez-vous avec des médecins spécialistes;
- le souhait de maintenir un lien avec le système public de santé, notamment à cause de la sécurité financière qui accompagne la prise en charge par un système étatisé de santé;
- la crainte d'un signalement à la Direction de la protection de la jeunesse pour les parents qui ne se contentent pas des réponses offertes par le système de santé québécois et qui recherchent un accompagnement médical différent résultant en l'usage de traitements anti-infectieux prolongés ou d'autres options thérapeutiques, pharmacologiques ou non.

Les consultations et histoires de cas recueillies ont révélé l'ampleur que peuvent prendre les limites fonctionnelles découlant des symptômes persistants. De plus, elles ont mis en lumière la détresse qu'éprouvent ces personnes dont l'état de santé ne s'améliore pas, voire ne cesse de se détériorer, malgré de nombreuses consultations avec des professionnels de la santé et la prise de différents médicaments qui s'avèrent souvent inefficaces pour les soulager. Il semble que cette situation ferait notamment en sorte qu'elles craignent de ne plus jamais revenir à leur état de santé initial et qu'elles en viennent à ressentir le besoin d'agir pour sauver leur vie. La recherche d'autres options que celles offerte par le système de santé québécois, y compris le recours à des cliniciens pratiquant hors Québec, serait une façon pour ces personnes de répondre à ce besoin en plus de leur apporter le réconfort d'avoir trouvé une cause probable à leurs symptômes et l'espoir d'une guérison. Plusieurs semblent toutefois garder un doute quant à leur état de santé, mais disent continuer sur cette avenue faute d'une meilleure option.

« Les personnes atteintes et leur famille n'ont plus de vie, elles sont en état de survie à la recherche d'un moyen de guérir et d'avoir enfin une vie normale sans souffrance physique. »

Source : un représentant d'une association de patients dont un proche est atteint de symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme.

De façon générale, les enfants semblent vivre, à leur échelle, le même type de difficultés que les adultes. Inévitablement, le reste de leur famille est entraîné avec eux. Alors que des enfants se voient dans l'incapacité de fréquenter l'école durant des périodes plus ou moins longues selon l'intensité de leurs symptômes, l'accès à des ressources d'aide pédagogique pour éviter qu'ils n'accumulent trop de retard poserait certains défis. Aux dires des personnes consultées, il semble que les symptômes de la maladie deviennent souvent une partie intégrante de la vie des enfants et qu'ils forment même leur personnalité. Contrairement aux enfants, les personnes qui auraient développé les symptômes à l'âge adulte vivraient dans l'espoir de retrouver leur personnalité initiale.

L'impact financier découlant de l'état de santé altéré semble varier en fonction de la sévérité des limites fonctionnelles dans les activités professionnelles ou scolaires. Il varierait aussi en fonction du choix de recourir ou non à un accompagnement médical à l'extérieur du Québec et de l'utilisation d'autres thérapies non couvertes par le régime d'assurance médicaments ou par le régime d'assurance maladie du Québec. Selon les témoignages reçus, l'absence de reconnaissance de l'état de santé des personnes ferait en sorte que certaines d'entre elles ne pourraient pas bénéficier de services adaptés (p. ex. accès à une chaise roulante), d'aide gouvernementale ou de prestations d'assurances privées. Il a été souligné que certaines personnes qui ont été atteintes dans la fleur de l'âge verraient leur capacité à subvenir à leurs besoins financiers réduite pour le reste de leur vie.

Selon les propos recueillis, l'isolement des personnes aux prises avec des symptômes systémiques généraux et persistants, qu'elles aient ou non un antécédent de maladie de Lyme avérée, constituerait un impact non négligeable en termes de qualité de vie.

Cet isolement surviendrait non seulement à cause de l'effet des incapacités fonctionnelles sur la participation aux activités professionnelles, sociales et scolaires, mais aussi en raison de l'incompréhension des autres face aux symptômes ressentis par la personne atteinte et de la crainte qu'elle a d'être jugée. La situation serait aggravée par les désaccords concernant les démarches entreprises par la personne atteinte.

« À la maison, je n'arrêtais pas de dire à ma blonde : ça n'a pas d'allure. On va aller faire notre testament. Je te jure dans trois mois, je ne suis plus là. Le couple aussi c'était dur. »

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

Impact de la condition des patients sur leur qualité de vie : que retenir?

L'ensemble de l'information recueillie à partir de la littérature scientifique mais aussi auprès de patients et de proches aidants en contexte québécois démontre que, indépendamment de la cause de leurs symptômes persistants, la qualité de vie 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, semble fortement affectée.

4. PRISE EN CHARGE ET CONTINUUM DE SOINS

Les travaux menés mettent en évidence différentes questions et incertitudes qui entourent la compréhension de l'état de santé des personnes présentant des symptômes systémiques généraux et persistants et l'étendue de l'impact de ceux-ci sur leur qualité de vie. Bien que les symptômes rapportés semblent avoir des origines différentes d'une personne à l'autre, il demeure toutefois possible que certaines d'entre elles aient reçu un traitement sous-optimal à la suite d'un diagnostic de maladie de Lyme, expliquant ainsi la persistance des symptômes. De la même façon, il subsiste la possibilité, de l'ordre d'environ 10 % à 15 % selon les données recueillies, que certaines des personnes n'aient pas reçu un diagnostic approprié parce que la maladie de Lyme n'a pas été considérée ou qu'elle a été exclue sur la seule base d'un résultat négatif de la sérologie. L'importance d'un diagnostic précoce et d'une prise en charge rapide et optimale prend tout son sens dans ce contexte. Cette section porte un regard sur la prise en charge des personnes qui présentent des symptômes systémiques et persistants, sans égard à la présence ou non d'antécédents de maladie de Lyme avérée étant donné leurs similitudes, notamment sur les plans de leur état de santé, de leur qualité de vie et de leur expérience de soins. Une synthèse de différents modèles de prise en charge des populations visées par les travaux, qui ont été mis en application à l'extérieur du territoire québécois, est par la suite présentée. Elle est complétée par un exemple de modèle de prise en charge au Québec pour des conditions complexes non circonscrites.

4.1. Prestation de soins et services

Pour assurer une prestation de soins et services de qualité, les usagers devraient pouvoir bénéficier d'un ensemble de services fluide et intégré qui réduirait la fragmentation du parcours de soins. Or, les personnes suspectées d'avoir la maladie de Lyme et celles qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants avec ou sans antécédent de maladie de Lyme avérée peuvent être, à différents degrés, confrontées à des ruptures dans la continuité des soins et services, ce qui peut avoir des répercussions sur l'évolution de leur état de santé physique et mentale.

Comme les travaux publiés en 2019 l'ont précisé, plus le diagnostic de maladie de Lyme est posé tardivement, plus les probabilités de complications persistantes sont élevées [INESSS, 2019c]. Dans un tel cas, l'état de santé de l'utilisateur peut se détériorer au point de nécessiter d'autres services plus spécialisés. La situation pourrait s'avérer encore plus difficile lorsqu'une personne présente des symptômes systémiques généraux et persistants sans antécédent avéré de maladie de Lyme.

Les enjeux soulevés au cours des travaux concernant la prestation de soins et services au regard de l'accessibilité, de l'approche clinique et de la qualité des soins sont détaillés ci-dessous.

4.1.1. Accessibilité des soins et services

Accès à un professionnel de la santé

L'accès à un professionnel de la santé en première ligne qui serait apte à reconnaître la maladie de Lyme assez précocement fait partie des conditions gagnantes pour contrer un diagnostic tardif et les conséquences qui en découlent. L'organisation de la première ligne s'est beaucoup améliorée ces dernières années. Elle rend plus accessibles les soins et services à la population, notamment par la création des groupes de médecine familiale (GMF), des GMF universitaires (GMF-U) et des supercliniques¹³, puis par l'ajout d'infirmières praticiennes spécialisées en première ligne (IPSPL) qui peuvent maintenant diagnostiquer puis traiter différentes maladies depuis la modification récente apportée par le projet de loi 43¹⁴. Selon les propos recueillis auprès des cliniciens consultés, les omnipraticiens, les IPSPL et les médecins qui pratiquent à l'urgence disposeraient des connaissances et des outils nécessaires pour établir le diagnostic de la maladie de Lyme au stade localisé et déterminer la prise en charge thérapeutique, même si les acquis seraient variables à l'échelle provinciale. Ces professionnels devraient aussi être en mesure de reconnaître les atteintes évocatrices des stades disséminés et, le cas échéant, de discuter avec un médecin spécialiste pour décider de la prise en charge thérapeutique appropriée à la présentation clinique. Lorsque des questions subsistent, un échange ponctuel avec un collègue expérimenté ou un médecin spécialiste peut aider à dénouer l'impasse et à poser plus rapidement le diagnostic comparativement à orienter le patient vers un médecin spécialiste. En plus de pouvoir consulter des collègues au sein de leur propre installation, les cliniciens peuvent avoir recours à d'autres canaux pour engager ce type d'échanges, notamment au sein des Centres intégrés de santé et de services sociaux affiliés ou non à une université (CISSS/CIUSSS) et des Réseaux universitaires intégrés de santé et services sociaux (RUISSS). Ces canaux semblent toutefois méconnus des professionnels en première ligne, qui fonctionneraient plutôt par réseau de contacts selon les témoignages recueillis.

Alors que le premier volet des travaux avait mis en lumière une certaine méconnaissance des professionnels de la santé relativement à divers aspects du diagnostic de la maladie de Lyme [INESSS, 2019a], il y aurait, selon les commentaires recueillis dans le cadre des présents travaux, une certaine amélioration depuis la dernière année (2019-2020). En effet, les médecins spécialistes consultés sont d'avis que les cliniciens de première ligne des secteurs à haut risque ont tendance à penser plus rapidement à la maladie de Lyme parmi les conditions possibles, et ce, même lorsque l'érythème migrant est moins typique ou en présence de manifestations des stades disséminés. D'ailleurs, les cas déclarés au registre des maladies à déclaration

¹³ Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Groupe de médecine de famille (GMF), GMF-U et super-clinique (GMF-Réseau) [site Web]. Disponible à : <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/soins-et-services/groupe-de-medecine-de-famille-gmf-et-super-cliniques-gmf-reseau/>.

¹⁴ Assemblée nationale du Québec. Projet de loi n° 43. Loi modifiant la Loi sur les infirmières et les infirmiers et d'autres dispositions afin de favoriser l'accès aux services de santé. Disponible à : <http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=5&file=2020C6F.PDF>.

obligatoire (MADO) ont augmenté en 2019 pour atteindre 500 cas¹⁵. Cependant, il a été estimé par un des cliniciens répondants des Centres de répartition des demandes de service¹⁶ (CRDS) consultés que de 30 % à 40 % des demandes d'orientation d'un patient vers la deuxième ligne pour un avis sur le diagnostic de maladie de Lyme étaient rejetées dans sa région parce que le professionnel de première ligne n'avait pas fait les examens de base pour établir ou exclure le diagnostic.

À l'exception des cas typiques, dans une certaine proportion des cas, la maladie semble plus complexe à reconnaître du fait de sa présentation clinique atypique ou parce que la sérologie demeure négative malgré un tableau clinique compatible. Cette complexité entraîne des retards dans l'établissement du diagnostic. Il y a aussi des situations où la prise en charge peut s'avérer complexe quand des symptômes persistent après l'antibiothérapie [INESSS, 2019a]. L'accès en temps opportun aux médecins spécialistes devient particulièrement important dans ces situations.

Selon les propos de cliniciens consultés, certains médecins spécialistes feraient preuve de plus de réticence à recevoir des personnes chez qui la maladie de Lyme est suspectée. Cette résistance serait particulièrement fréquente lorsque la suspicion est complémentée par un résultat négatif de la sérologie ou lorsque la demande d'orientation vers un microbiologiste-infectiologue proviendrait d'un médecin de famille, et ce, malgré ce qui est proposé dans les recommandations de l'INESSS publiées en 2019 [INESSS, 2019c]. Diverses raisons expliqueraient cette résistance, notamment la non-reconnaissance du rôle complémentaire de la sérologie dans le processus diagnostique de la maladie de Lyme et le peu d'intérêt pour les cas atypiques. De plus, certains ne se sentiraient pas assez outillés pour prendre en charge les personnes visées par la requête de consultation. Conséquemment, un des médecins répondants des CRDS a souligné le fait qu'il doit répartir les consultations parmi un bassin restreint de médecins spécialistes qui acceptent de prendre en consultation ce type de clientèle dans sa région.

Il a également été mentionné par des cliniciens que les délais pour accéder à certaines spécialités sont encore longs dans plusieurs régions et que le temps associé aux niveaux de priorité des CRDS n'est pas toujours adéquat. Cela dépendrait parfois de la priorité indiquée sur le formulaire par le médecin demandeur. Comme il a été souligné précédemment, le bassin restreint de médecins spécialistes qui acceptent les cas atypiques de la maladie de Lyme qui leur sont adressés peut aussi nuire à l'accès en temps opportun à un microbiologiste-infectiologue. Dans des milieux non universitaires, l'orientation de la microbiologie-infectiologie vers la neurologie serait aussi parfois un défi selon des témoignages reçus de cliniciens, ce qui soulève un problème de fluidité des services malgré l'entrée dans le système de santé.

¹⁵ Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Maladie de Lyme [site Web]. Disponible à : <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/zoonoses/maladie-lyme/surveillance-de-la-maladie/>.

¹⁶ Les CRDS ont été mis sur pied pour soutenir le travail des médecins de famille et des IPSPL en leur garantissant l'accès priorisé aux médecins spécialistes pour l'évaluation de leurs patients et en donnant l'assurance à ces derniers que la demande reçue est orientée et priorisée adéquatement (MSSS. L'accès priorisé aux services spécialisés [site Web]. Disponible à : <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/soins-et-services/l-acces-priorise-aux-services-specialises/>).

De même, l'accès aux services sociaux et de réadaptation lorsque des incapacités fonctionnelles persistantes ou permanentes ont été objectivées semble aussi poser un défi. Les corridors de services complémentaires tels que la réadaptation et la prise en charge de la douleur chronique, disponibles dans leur région respective, ne semblent pas bien connus des cliniciens consultés, à l'exception des rhumatologues.

En résumé, l'information recueillie suggère que les cliniciens de première ligne devraient être en mesure de prendre adéquatement en charge les personnes atteintes au stade localisé, et ceux de deuxième ligne les personnes atteintes aux stades disséminés et celles qui présentent des symptômes qui perdurent malgré un traitement approprié. Les praticiens révèlent toutefois un problème relativement à l'orientation des patients, particulièrement ceux qui présentent une sérologie négative, de la première ligne vers la deuxième ligne et entre médecins spécialistes. L'accès aux services sociaux et de réadaptation lorsque des incapacités fonctionnelles persistantes ou permanentes ont été objectivées semble aussi poser un défi.

4.1.2. Approche clinique

Comme cela a été abordé dans les travaux publiés en 2019, le diagnostic de la maladie de Lyme repose sur le risque d'exposition aux tiques, sur l'ensemble du tableau clinique, y compris la présence de manifestations évocatrices et l'exclusion de diagnostics différentiels possibles. Les symptômes de cette maladie peuvent s'apparenter à une multitude d'autres conditions cliniques, ce qui complexifie le diagnostic si l'évaluation n'est pas minutieuse et ne tient pas compte de l'ensemble du tableau clinique. Bien que les tests sérologiques puissent compléter le tableau clinique lorsqu'ils sont indiqués, un résultat négatif ne devrait pas à lui seul servir à exclure le diagnostic lorsque le tableau clinique est compatible avec la maladie de Lyme aux stades disséminés. La présence des principaux signes évocateurs de la maladie de Lyme aide au diagnostic et guide le choix de l'antibiothérapie.

La démarche clinique peut se complexifier lorsqu'une personne présente des symptômes systémiques généraux et persistants au moment de la consultation, puisque ces manifestations cliniques ne sont généralement pas considérées comme évocatrices de la maladie de Lyme [INESSS, 2019d]. Pour ces personnes, il n'existe aucun protocole diagnostique ni thérapeutique standardisé. Toutefois, certaines organisations ont indiqué des pistes pour améliorer l'expérience de soins de ces usagers.

Approche diagnostique

Récemment, la Haute Autorité de Santé et les 24 sociétés savantes françaises ont publié des recommandations relativement aux approches diagnostiques à préconiser pour les personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme [Gocko *et al.*, 2019; HAS, 2018]. Les organisations ont des positions différentes. Ainsi, dans le contexte de ce qu'elle nomme symptomatologie/syndrome persistant(e) polymorphe après une possible piqûre de tique,

la Haute Autorité de Santé recommande d'effectuer un bilan étiologique complet (infectieux et non infectieux) orienté selon les symptômes du patient et les données obtenues lors de l'interrogatoire et de l'examen clinique complet. Elle préconise d'objectiver les différents symptômes rapportés par des tests validés, dans la mesure du possible. Les 24 sociétés savantes françaises énoncent quant à elles que le processus diagnostique devrait inclure un interrogatoire minutieux et un examen complet. Une approche globale tenant compte du contexte, de l'environnement du patient et de son parcours y est préconisée. Il est mentionné que l'examen clinique doit être attentif et complet. Plus particulièrement, des examens rhumatologique, neurologique, dermatologique et psychiatrique devraient être effectués. Les auteurs soulignent qu'en présence de signes objectifs les patients doivent être dirigés vers les spécialités appropriées ou vers des médecins spécialisés dans la prise en charge de la douleur qui décideront de l'approche thérapeutique à employer. S'il n'y a pas de signes objectifs, ils recommandent d'envisager le diagnostic de symptomatologie somatique persistante; la façon d'aborder ce diagnostic avec le patient est détaillée. Ces positions contrastent avec celles de l'International Lyme and Associated Diseases Society qui sont plus vagues compte tenu de la grande place accordée au jugement clinique [Cameron *et al.*, 2014]. Pour sa part, l'Infectious Diseases Society of America, dans son guide publié en novembre 2020, prend la même position que les 24 sociétés savantes, à savoir qu'un examen clinique approfondi devrait être effectué chez les personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme, mais la prise en charge de cette clientèle ne fait cependant l'objet d'aucune recommandation [Lantos *et al.*, 2021].

Comme il a été mentionné à la [section 2.1](#), les cliniciens du comité consultatif estiment que les symptômes systémiques généraux et persistants qui perdurent durant plusieurs mois, voire des années, sont peu compatibles avec la maladie de Lyme et qu'ils reflètent probablement des conditions cliniques infectieuses ou non infectieuses très variées. Le processus diagnostique appliqué en présence de tels symptômes dépendrait beaucoup de l'expérience et de l'intérêt du médecin pour les cas complexes. Pour leur part, 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 sont d'avis que l'étiologie des symptômes de leurs patients est souvent infectieuse. Certains ont toutefois précisé que leur clientèle était particulière étant donné que les personnes qui les consultent ont souvent rencontré plusieurs cliniciens antérieurement. Ainsi, les résultats de divers tests et examens ont déjà été obtenus, et différents diagnostics ont déjà été exclus. En plus d'inclure une évaluation du risque d'exposition aux tiques et d'exclure plusieurs conditions possibles, la démarche diagnostique de ces cliniciens vise à rechercher des signes mesurables suggérant que les symptômes ressentis par la personne ne sont pas psychosomatiques.

Traitement d'épreuve

Dans son rapport, la Haute Autorité de Santé formule des recommandations relativement aux approches thérapeutiques à préconiser pour les personnes qui ont ce qu'elle nomme symptomatologie/syndrome persistant(e) polymorphe après une possible piqûre de tique [HAS, 2018]. En effet, si le bilan n'aboutit à aucun diagnostic précis, un traitement antibiotique d'épreuve de 28 jours peut être proposé. Si ce dernier s'avère inefficace, un enrôlement dans un protocole de recherche, mené dans un centre spécialisé dans les maladies vectorielles à tiques, est préconisé [HAS, 2018]. Pour leur part, les 24 sociétés savantes françaises recommandent aux médecins de ne pas proposer une antibiothérapie juste 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 comme la sélection de bactéries résistantes aux antibiotiques administrés [Gocko *et al.*, 2019; Jaulhac *et al.*, 2019].

La revue systématique de la littérature scientifique n'a pas permis de repérer d'études qui auraient évalué la contribution du traitement d'épreuve au diagnostic des personnes présentant des symptômes systémiques généraux et persistants [INESSS, 2021d]. Néanmoins, le traitement d'épreuve est souvent prescrit par 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, et cela afin de confirmer ou d'infirmier l'étiologie infectieuse des symptômes. Certains d'entre eux ont d'ailleurs relaté des histoires de cas de personnes qui avaient reçu un diagnostic de psychosomatisme et dont la qualité de vie s'est fortement améliorée par la thérapie anti-infectieuse au point de pouvoir retourner au travail et à une vie plus normale. Même si l'effet placebo est souvent évoqué dans ces cas-là, le fait que ces personnes retrouvent leur place dans la société après l'antibiothérapie confirme l'étiologie infectieuse, selon certains. Les traitements proposés varient d'un clinicien à l'autre et ils sont choisis selon leur expérience et le tableau clinique du patient. Il en résulte une prise en charge hétérogène, à l'image de la complexité de la clientèle. Ces cliniciens ont ajouté que la survenue d'une réaction de type Jarisch-Herxheimer au cours du traitement est fréquente chez leurs patients, et certains ont spécifié qu'ils l'interprètent comme une preuve supplémentaire de l'étiologie infectieuse des symptômes du patient. La revue systématique de la littérature scientifique n'a toutefois pas permis de repérer d'études qui auraient évalué la contribution de cette réaction au diagnostic [INESSS, 2021d].

Des cliniciens du comité consultatif ainsi que d'autres cliniciens consultés sont d'avis que le traitement d'épreuve pourrait être utile chez certaines personnes, mais qu'il devrait faire partie d'un cadre de recherche et être bien balisé. Cependant, certains ont spécifié qu'il serait actuellement difficile de travailler dans un tel cadre, particulièrement dans les hôpitaux régionaux. Ils ont aussi ajouté que, étant donné leur nombre, il n'était présentement pas réaliste d'attendre de pouvoir inclure les patients qui consultent pour une possible maladie de Lyme dans un projet de recherche afin de les traiter.

L'ensemble des cliniciens consultés, indépendamment de leur pratique, étaient d'avis que le traitement d'épreuve ne devrait pas relever de la première ligne.

Attitude et temps consacré à la consultation

Dans leur guide de pratique clinique, les 24 sociétés savantes françaises conseillent de réserver un temps prolongé pour la première consultation ou d'en prévoir plusieurs. Elles accordent aussi une grande place à l'attitude que devrait avoir le médecin envers son patient et à la façon dont devraient être tenues les consultations avec celui-ci. Brièvement, il est recommandé aux médecins de démontrer de l'ouverture, d'avoir une écoute attentive et d'être empathique face à leurs patients. Il est aussi recommandé d'éviter les simplifications abusives et stigmatisantes et d'expliquer au patient pourquoi, du point de vue médical, l'hypothèse de la maladie de Lyme ne peut être retenue pour expliquer les symptômes présentés [Gocko *et al.*, 2019].

Selon les cliniciens consultés, un des enjeux majeurs relatifs à la prise en charge des personnes présentant des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme est le temps alloué aux consultations étant donné que l'histoire clinique est souvent complexe et qu'une évaluation minutieuse du dossier est requise pour faire, au besoin, des investigations supplémentaires en vue d'établir le bon diagnostic. Cet enjeu associé au temps fait l'objet de recommandations précises de la part des 24 sociétés savantes françaises, comme il a été indiqué précédemment [Gocko *et al.*, 2019]. Selon des propos recueillis auprès des cliniciens, il semble que certains médecins spécialistes québécois feraient effectivement preuve de plus de réticence à recevoir cette clientèle en raison du temps requis pour la consultation. La majorité des cliniciens qui se spécialisent, notamment, dans la prise en charge des personnes qui présentent de tels symptômes disent allouer entre 60 et 90 minutes à une consultation. Ainsi, les consultations avec cette clientèle s'inscrivent mal dans le système de santé actuel où il existe une certaine pression relative au nombre de consultations cliniques effectuées par les médecins au sein de leur établissement, et ce, malgré la disponibilité de codes de facturation particuliers pour les situations d'une complexité inhabituelle.

En résumé, les approches diagnostiques et thérapeutiques en présence de manifestations évocatrices de la maladie de Lyme sont établies et reposent essentiellement sur l'antibiothérapie. Le problème survient lorsque seuls des symptômes systémiques généraux qui perdurent depuis plusieurs mois, voire des années, sont présents au moment de la consultation. Les organisations qui publient des recommandations et les cliniciens consultés ont des avis partagés sur la façon de prendre en charge les personnes qui présentent de tels symptômes, qu'elles aient ou non un antécédent de maladie de Lyme avérée. L'absence de protocoles diagnostiques, thérapeutiques et de réadaptation fait en sorte que la prise en charge de ces personnes est actuellement très hétérogène. Par ailleurs, il semble que les consultations avec cette clientèle nécessitent beaucoup de temps et qu'elles s'inscrivent mal dans le système de santé actuel.

4.1.3. Qualité des soins et services

Expérience de soins des patients

Les travaux antérieurs de l'INESSS qui portaient sur les personnes atteintes d'une maladie de Lyme clairement démontrée et présentaient des symptômes aux stades disséminés ont mis en évidence une assez bonne perception du système de santé et une expérience de soins somme toute satisfaisante malgré les quelques difficultés rencontrées [INESSS, 2021b; INESSS, 2019a]. De façon assez contrastée, les personnes consultées dans le cadre du présent volet des travaux et qui présentaient des symptômes systémiques généraux et persistants depuis plusieurs mois ou années, avec ou sans antécédent de maladie de Lyme avérée, ont dit ne pas se sentir bien soutenues, voire se sentir abandonnées par le système de santé québécois. De l'avis des représentants des associations de patients, ces sentiments seraient d'ailleurs partagés par plusieurs personnes. Selon les renseignements recueillis, l'expérience de soins de ces personnes est caractérisée par l'abondance de consultations auprès de médecins de diverses spécialités et une relativement longue période d'errance médicale (de quelques mois à plusieurs années, souvent plus de deux ans).

« [...], j'ai été voir deux cardiologues, trois neurologues pis en tout cas tout le catalogue des -logues. J'étais rendu à l'infectiologue. »

Source : un représentant d'une association de patients qui a des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme.

« Les médecins me référaient. J'ai vu des cardiologues, deux gastro-entérologues, deux ou trois ORL, des médecins internes, des microbiologistes et plus qu'un, mais il n'y a aucun de ces médecins qui n'ont jamais parlé ensemble. Eux se font tous leur propre idée indépendamment. Je les voyais dans le même hôpital et ils ne sont même pas capables de se parler pour essayer de comprendre ce qui se passe dans mon corps. »

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

Les représentants des associations de patients ont souligné le fait que ces consultations multiples entraînent souvent des diagnostics changeants et, conséquemment, la prescription de différents médicaments. Selon eux, l'innocuité de certains de ces médicaments n'est pas meilleure que celle des traitements anti-infectieux prolongés. Ils ajoutent par ailleurs que, malgré la prise de ces médicaments, certaines personnes ne voient pas d'amélioration notable de leur état de santé et d'autres voient même leur condition se dégrader au cours de cette période. Ces propos ont été corroborés par les histoires de cas recueillies auprès des différentes parties prenantes.

Alors que les personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants semblent comprendre que leur condition est peu connue, les données recueillies suggèrent qu'elles n'acceptent pas que le système de santé ne puisse rien

faire pour elles et que, conséquemment, leur état de santé se détériore au point de ne plus être capables de travailler ou d'aller à l'école.

« 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.

Certaines personnes ont indiqué avoir la perception de ne pas avoir été écoutées par les professionnels de la santé qu'elles ont rencontrés et que la collecte d'information faite par ces derniers a été incomplète ou non objective.

« Aussitôt que tu dis Lyme à un médecin, les yeux leur roule ou ils font un soupir et la porte se ferme. Ou certains médecins ne savent pas quoi faire avec cette information. »

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

« Dès que vous avez le mot Lyme dans un dossier médical, les médecins sont complètement fermés. Il y a comme une fin de non-recevoir dès que le sujet [suspicion de maladie de Lyme] est abordé. »

Source : un représentant d'une association de patients qui a des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme.

« Même il y a un mois quand j'ai eu des problèmes cardiaques. Là j'en parle même plus parce qu'à chaque fois que tu parles de Lyme, la porte se ferme. J'ai passé toute la journée à l'hôpital. Ils m'ont passé un électro à l'effort, des tests emboli pulmonaire, Ils m'ont scanné. À la fin de la journée, j'ai dit au médecin que depuis 2014, je ne feel pas et je suis pas mal sûr que c'est la Lyme. Aussitôt que j'ai dit ça, le médecin m'a dit : je vais te laisser gérer ça tout seul. Prends tes médicaments pour la pression. »

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

Ces personnes ont attribué leur perception au scepticisme manifesté par certains médecins relativement à la maladie de Lyme dite chronique. Plusieurs ont mentionné avoir l'impression qu'elles sont constamment en train de faire face à de nouvelles embûches dans leur parcours de soins et d'être en combat perpétuel pour améliorer leur condition et leur qualité de vie.

D'autres personnes qui ont participé aux entrevues ont souligné le fait que la perte de confiance qu'elles éprouvent envers le système de santé a pour conséquence qu'elles ont tendance à éviter de consulter un professionnel de la santé, même dans des

situations graves non associées aux symptômes attribués à la maladie de Lyme. Cette réticence à l'égard du système de santé a aussi été évoquée par les représentants des associations de patients.

Finalement, les représentants des associations de patients ont dit avoir la perception que des médecins spécialistes établissent un diagnostic de psychosomatisme lorsqu'ils sont au bout de leurs ressources ou lorsqu'une personne présente plusieurs symptômes systémiques généraux simultanément. Ce diagnostic aurait pour effet de stigmatiser les patients dans leur parcours de soins. Selon les témoignages reçus, le diagnostic de psychosomatisme, qui serait souvent réfuté par un psychologue ou un médecin de famille, semble être un point de bascule majeur vers la consultation de cliniciens qui se spécialisent notamment dans la prise en charge des personnes présentant des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme ou le recours à des analyses faites par certains laboratoires privés et à des options thérapeutiques publicisées dans les sites Web des groupes d'intérêts et dans différents médias sociaux.

« J'ai rencontré plusieurs médecins spécialistes et aucun ne parvenait à trouver ce que j'avais. À un moment donné, j'ai rencontré un rhumatologue. Il m'a demandé ce que je pensais avoir. J'ai dit : Je n'ai pas perdu l'option de la maladie de Lyme. Sa face a changé. Tout a changé à partir de ce moment-là. Il a marqué en grosses lettres majuscules : PSYCHOSOMATIQUE. »

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

« Un des nombreux médecins spécialistes que j'ai consulté a écrit dans mon dossier que j'étais psychosomatique. Le médecin spécialiste suivant que j'ai rencontré ne m'a même pas posé une question. Il a dit : C'est marqué ici psychosomatique. Je lui ai expliqué que je n'avais jamais été psychosomatique, que ça ne me ressemblait pas. [...] Je ne suis pas médecin, mais dans mon entourage un de mes meilleurs amis est médecin. [...] J'ai dit : Tu me connais, on fait des activités de plein air ensemble depuis des années, est-ce que tu penses que je fais de la psychosomatisme? Il a répondu : Je ne peux pas imaginer que tu fasses de la psychosomatisme. »

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

Besoins exprimés par les cliniciens au regard de la prestation de soins

Comme il a été mentionné précédemment, les cliniciens du comité consultatif estiment que les symptômes systémiques généraux et persistants qui perdurent durant plusieurs mois voire plusieurs années sont peu compatibles avec la maladie de Lyme, que les personnes aient ou non un antécédent de maladie de Lyme. Selon eux, les personnes qui présentent de tels symptômes ont des conditions cliniques très variées et ils sont donc d'avis que les besoins relatifs à l'amélioration de la prise en charge de cette clientèle sont distincts de ceux chez qui la maladie de Lyme est suspectée ou avérée.

Selon leurs propos, la consolidation des connaissances des professionnels de la santé au sujet de la maladie de Lyme devrait être une priorité.

Dans le but d'améliorer davantage la reconnaissance et le diagnostic de la maladie de Lyme et de promouvoir l'usage optimal des tests sérologiques et des antibiotiques dans ce contexte, les cliniciens consultés ont rappelé l'importance de renforcer la formation de base des futurs professionnels de même que la formation continue des professionnels de la santé au cours des prochaines années. D'ailleurs, il a été rappelé par certaines des personnes consultées que cette piste d'action s'inscrit bien dans le cadre des règlements et normes des ordres professionnels sur la formation continue obligatoire, qui tentent de préserver ainsi la qualité de l'exercice et de parfaire les connaissances des professionnels de la santé^{17,18,19}. Pour répondre au besoin de formation continue concernant la maladie de Lyme, plusieurs des cliniciens consultés ont suggéré de rendre à nouveau disponible la formation en ligne sur l'environnement numérique d'apprentissage, qui offrait notamment des crédits de niveau 3, en l'actualisant selon les plus récents travaux menés par l'INSPQ et l'INESSS. La mobilisation des connaissances et la mise à la disposition des cliniciens d'outils cliniques à l'issue des travaux de l'INESSS en 2019 semblent d'ailleurs avoir eu des répercussions positives sur la compréhension des résultats de la sérologie par les professionnels de la santé en première ligne, selon les experts du Laboratoire de santé publique du Québec consultés.

Avec l'expertise qu'ils ont développée depuis quelques années, les médecins spécialistes de l'Estrie et de la Montérégie consultés sont d'avis que les personnes présentant des symptômes qui perdurent, y compris une persistance d'arthrite franche, après un traitement contre la maladie de Lyme peuvent être prises en charge adéquatement par la deuxième ligne et qu'une orientation vers la troisième ligne n'est pas nécessaire. Ils ont toutefois communiqué le besoin de pouvoir échanger de façon systématique avec leurs collègues afin de partager leur expérience et leur démarche diagnostique et thérapeutique. Cet espace de travail permettrait aussi de consolider leur expertise et d'actualiser leur pratique selon l'avancement des connaissances, puisqu'en ce moment ils travaillent souvent en vase clos, à l'extérieur d'un centre hospitalier universitaire ou d'un RUISSS. Ils ne se sont pas prononcés sur la forme que pourrait prendre cet espace collaboratif en réseau, mais ils sont d'avis que celui-ci devrait :

- 1) favoriser, en utilisant les moyens technologiques disponibles, les échanges entre les médecins spécialistes, et ce, indépendamment de l'endroit où ils pratiquent,
- 2) être une ressource pour les cliniciens de première et deuxième ligne dans l'ensemble du territoire québécois,
- 3) augmenter la conscientisation face à la maladie de Lyme et
- 4) contribuer à établir le portrait clinique au Québec en colligeant des données cliniques.

Selon les commentaires recueillis, la disparité et l'hétérogénéité liées aux différents logiciels de soins de santé utilisés au Québec représenteraient cependant un enjeu majeur dans

¹⁷ Collège des médecins du Québec (CMQ). Formation continue obligatoire des médecins [site Web]. Disponible à : <http://www.cmq.org/page/fr/formation-continue-obligatoire-intro.aspx>.

¹⁸ Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ). Formation continue [site Web]. Disponible à : <https://www.opq.org/fr-CA/pharmaciens/formation-continue/>.

¹⁹ Ordre des infirmières et infirmiers du Québec (OIIQ). Norme de formation continue [site Web]. Disponible à : <https://www.oiiq.org/formation/norme-de-formation-continue>.

l'élaboration de ce type d'initiative et pourraient limiter le partage de l'information à travers tout le continuum de soins.

Pour les médecins spécialistes que l'INESSS a consultés, le recours à une troisième ligne serait utile lorsque les symptômes persistent au-delà du délai attendu après une antibiothérapie et que les incapacités fonctionnelles du patient perdurent. Il y aurait aussi une valeur ajoutée lorsque la personne présente des symptômes systémiques généraux et persistants, mais où les investigations effectuées en deuxième ligne n'appuient pas ce diagnostic et que des examens complémentaires et plus spécialisés sont requis. Alors que certains médecins spécialistes de deuxième ligne croient qu'une offre de services tertiaires-quatérinaires existe déjà pour prendre en charge cette clientèle, les consultations menées auprès d'autres parties prenantes ont mis en lumière le fait que les services offerts aux personnes souffrant de conditions complexes sans étiologie circonscrite sont sous-optimaux.

Enfin, de l'avis de plusieurs cliniciens, indépendamment de leur pratique, la recherche doit se poursuivre afin de pouvoir mieux circonscrire la condition des personnes qui présentent des symptômes généraux et persistants, qu'elles aient ou non un antécédent de maladie de Lyme avérée. L'établissement d'un portrait/répertoire clinique complet, qui ne tiendrait pas uniquement compte des cas répondant à la définition nosologique du registre des maladies à déclaration obligatoire, pourrait faciliter la prise de décision clinique, selon les propos des cliniciens consultés.

Dans l'éventualité où la création d'une banque de données serait envisagée, il a été mentionné qu'il serait avantageux qu'elle soit compatible avec les banques du Réseau de recherche canadien sur la maladie de Lyme²⁰ (CLyDRN, de l'anglais Canadian Lyme Disease Research Network) étant donné qu'il est à prévoir que certaines personnes pourraient effectivement avoir la maladie de Lyme ou l'avoir eue antérieurement.

En résumé, l'expérience de soins 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, semble marquée par l'errance médicale et la consultation de plusieurs médecins spécialistes. Ces consultations multiples entraînent des diagnostics changeants, mais aussi la prise de différents médicaments parfois durant de longues périodes et sans que des bienfaits sur l'état de santé physique en soient retirés. Ainsi, selon les propos recueillis, ces personnes ne semblent pas placées au centre d'une prise en charge intégrée. Par ailleurs, l'information recensée auprès des cliniciens démontre la nécessité d'une mise à niveau des connaissances des professionnels de la santé et des services sociaux et du rehaussement de la formation de base des futurs cliniciens

²⁰ Le CLyDRN est un réseau de recherche pancanadien subventionné par les Instituts de recherche en santé du Canada. Les travaux du réseau reposent sur quatre piliers, soit le diagnostic, la prévention et la diminution du risque, la recherche sur les sciences cliniques et les services de santé ainsi que l'engagement des patients et de la communauté, la formation et le transfert de connaissances.

concernant la maladie de Lyme. De plus, une offre de service de troisième ou quatrième ligne serait essentielle pour cette clientèle, selon les cliniciens consultés.

Prestation de soins et services : que retenir?

Les travaux ont mis en évidence la nécessité de consolider les connaissances sur la maladie de Lyme pour assurer, notamment, un diagnostic précoce de la maladie et le choix de l'antibiothérapie appropriée en temps opportun. De plus, ils révèlent que la prise en charge des personnes présentant des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme est actuellement très hétérogène, fragmentée et peu satisfaisante. Par ailleurs, les besoins relatifs à leur prise en charge semblent mal s'inscrire dans l'offre actuelle de services du système de santé. Une organisation mieux adaptée et mieux intégrée des services permettrait de satisfaire aux besoins à la fois des cliniciens et des patients.

4.2. Modèles de prise en charge

Dans le but de répertorier les meilleures pratiques au regard de la prise en charge des clientèles visées par les travaux, une recherche systématique de la littérature a été menée pour trouver les positions, lignes directrices, pratiques, stratégies et structures établies au Canada et à l'international. L'information a été bonifiée par des consultations avec certains responsables de centres d'expertise au sein d'un système public de santé de même qu'avec un responsable de l'Institut John Hopkins aux États-Unis. La pratique individuelle des cliniciens qui se spécialisent, notamment, dans la prise en charge des personnes qui ont des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme y est également relatée.

4.2.1. Position des organisations qui ont publié des recommandations sur l'organisation des soins

Un seul document contenant des recommandations sur l'organisation des soins pour la prise en charge des personnes ciblées par les présents travaux a été repéré, soit celui de la Haute Autorité de Santé (HAS).

Dans son document de recommandations sur les bonnes pratiques, la HAS a recommandé en 2018 une stratégie d'optimisation de la prise en charge des patients dans le but de diminuer la souffrance physique et psychologique qu'éprouvent les personnes atteintes de maladies vectorielles à tiques, de favoriser un diagnostic étiologique précoce et des traitements adaptés, de créer une prise en charge multidisciplinaire et pluriprofessionnelle individualisée, de réduire les délais d'attente, de lutter contre l'errance médicale, d'affiner les thérapies, d'évaluer les pratiques, de

développer des protocoles de recherche clinique et de travailler en collaboration au niveau national. Pour atteindre ces objectifs, l'organisation a recommandé que soient créés des centres spécialisés hospitaliers régionaux (au moins un par région) pour les patients présentant un SPPT (symptomatologie/syndrome persistant(e) polymorphe après une possible piqûre de tique) avec les missions suivantes : réaliser des consultations complexes spécialisées, organiser un hôpital de jour, tenir des réunions de concertation pluridisciplinaire pour les cas complexes, donner des consultations à distance, conduire des travaux de recherche (sur les co-infections, les diagnostics différentiels, le profil des patients présentant un SPPT, les tests de laboratoire, la réponse au traitement d'épreuve, l'impact des traitements testés) et enfin conduire des actions d'enseignement. La HAS a recommandé au ministère de la Santé que ces centres spécialisés soient munis d'un comité de direction composé, entre autres, de médecins spécialistes venant du centre lui-même, mais également de médecins libéraux partenaires ainsi que de représentants d'associations de soutien de malades atteints d'une maladie vectorielle à tiques.

4.2.2. Expériences hors Québec

4.2.2.1. France

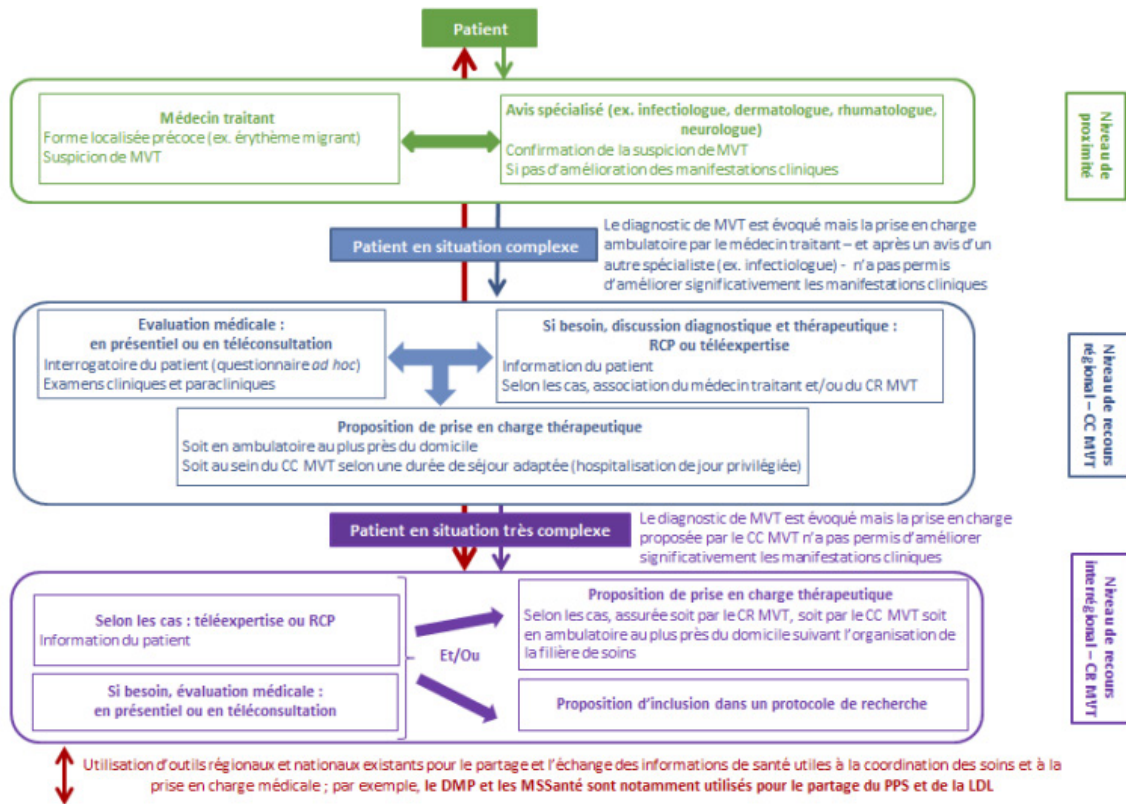
À la suite de la publication des recommandations de la HAS, la direction générale de la santé en France a lancé en 2019 un plan national de lutte contre la maladie de Lyme et les autres maladies transmissibles par les tiques. Ce plan comprend cinq grands axes stratégiques qui se subdivisent en plusieurs actions et qui prévoient, entre autres, trois niveaux de prise en charge adaptés et gradués selon la complexité de la situation clinique rencontrée. L'objectif de cette stratégie est double : il consiste à proposer une prise en charge spécialisée par une équipe pluridisciplinaire et améliorer les connaissances sur les différentes formes de maladies vectorielles à tiques.

Modèle de prise en charge

Le parcours du patient et l'organisation de la filière de soins française privilégient une prise en charge de proximité ([figure 2](#)) [Ministère des Solidarités et de la Santé, 2018]. Le premier niveau, qui constitue l'axe essentiel de la démarche diagnostique, est donc assuré par le médecin traitant de ville qui voit généralement les cas plutôt typiques et assez simples de la maladie de Lyme (p. ex. présence d'un érythème migrant). Dans les situations où la prise en charge en première ligne n'a pas permis d'obtenir de résultats satisfaisants, le patient peut alors être dirigé vers le centre de compétence hospitalier le plus proche où une approche pluridisciplinaire est proposée afin de confirmer ou d'infirmer un diagnostic de maladie de Lyme en établissant, dans la mesure du possible, un diagnostic différentiel. Dès qu'il y a une suspicion de la maladie, peu importe si la sérologie est positive ou négative, les patients, à la demande de leur médecin traitant, peuvent être vus en consultation, généralement par un infectiologue. Par la suite, selon les symptômes et la situation clinique, plusieurs examens complémentaires peuvent être prescrits et faits à même le centre de compétence (p. ex. sérologie, ponction lombaire ou articulaire, biopsie cutanée). Les centres de compétence sont nommés sur une base

volontaire et on ne leur alloue pas de moyens financiers spécifiques. Le troisième niveau est assuré par cinq centres de référence qui proposent quant à eux une aide à la prise en charge des « cas très complexes » et des cas pour lesquels la prise en charge antérieure n'a pas permis de résoudre les difficultés.

Figure 2 Modèle d'organisation de la prise en charge des maladies vectorielles à tiques en France



Source : Ministère des Solidarités et de la Santé, 2018.

Sigles : CC : centre de compétences; CR : centre de référence; RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire.

Centres de référence

Les cinq centres de référence ont été désignés en juillet 2019 et ils sont opérationnels, pour la plupart, depuis décembre 2019. Désignés sur la base de la qualité scientifique de leur dossier, de leur capacité à travailler de manière pluridisciplinaire et de l'importance donnée à la démocratie sanitaire, les cinq centres sélectionnés couvrent l'ensemble du territoire français²¹ et reçoivent un financement particulier pour la mise en œuvre et l'opérationnalisation du programme.

Avant d'obtenir la désignation officielle de centre de référence spécialisé en maladies vectorielles à tiques (MVT), ces différents établissements intégraient déjà une structure

²¹ CHU de Clermont-Ferrand associé au CHU de Saint-Étienne (régions Auvergne/Rhône-Alpes), CHU de Marseille (région Provence-Alpes-Côte d'Azur), CHU de Rennes (région Bretagne), CHU de Strasbourg associé au CHU de Nancy (régions Lorraine/Alsace) et le Groupe hospitalier intercommunal de Villeneuve-Saint-Georges associé au CHU de Créteil (région de l'Île-de-France).

et une unité spécialisée pour prendre en charge ce type de clientèle. La nomination officielle en tant que centre d'expertise devrait permettre éventuellement de mieux structurer l'offre de service existante, de faciliter les échanges entre collègues et, avec le financement reçu, d'établir une base de données nationale afin de colliger les différents renseignements cliniques (p. ex. : signes cliniques, symptômes, diagnostics, traitements) de tous les patients qui y seront adressés.

Les centres de référence MVT doivent également planifier des réunions de concertation pluridisciplinaire pour les cas très complexes, organiser des projets de recherche clinique et mettre en œuvre des programmes de formation. Bien qu'ils n'en soient encore qu'au début, ces établissements d'expertise sont appelés à travailler en synergie ainsi qu'avec tous les centres de compétence hospitaliers de leur région respective afin de structurer la nouvelle organisation des soins.

Les objectifs sont d'offrir la possibilité de bénéficier d'un diagnostic rigoureux et standardisé de cette maladie sur l'ensemble du territoire, de limiter l'errance médicale et de placer le patient au centre de la prise en charge offerte par différents intervenants (infectiologues, neurologues, rhumatologues, internistes, dermatologues, algologues²², pédiatres, microbiologistes, psychiatres et psychologues). Cette organisation des services vise à assurer une prise en charge dans la filière de soins appropriée, et ce, peu importe le diagnostic, que le patient soit atteint de la maladie de Lyme ou encore lorsqu'un diagnostic différentiel est établi.

Clientèles visées

Selon les consultations menées auprès des trois centres de référence MVT, tous les patients qui souffrent de symptômes compatibles avec une maladie de Lyme et pour qui il y a suspicion d'exposition aux bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* (antécédent de piqûre de tique), et ce, quel que soit leur statut sérologique en lien avec la maladie de Lyme, sont admissibles à une consultation. Pour ce faire, les patients doivent par contre avoir été orientés par un médecin (généraliste ou spécialiste). Ce dernier doit également faire parvenir aux centres de référence MVT le dossier médical complet du patient (p. ex. : histoire de la maladie et liste des résultats aux examens cliniques effectués) et joindre au dossier une lettre qui indique les raisons pour lesquelles un recours tertiaire est jugé nécessaire.

Les centres de référence MVT sont censés répondre aux besoins de l'ensemble de la population, autant les adultes que les enfants. Tandis que certains établissements possèdent un centre de pédiatrie associé et peuvent donc offrir des consultations aux enfants qui présentent des symptômes inexpliqués ou qui sont compatibles avec une maladie de Lyme, d'autres doivent plutôt réorganiser le continuum de soins en se tournant vers des centres spécialisés à vocation pédiatrique et inclure, au besoin, des pédiatres spécialisés en douleur, des pédopsychiatres ou encore des pédopsychologues aux réunions de consultation pluridisciplinaire de leur établissement.

²² Algologues : médecins spécialisés dans la prise en charge de la douleur. Non reconnus par le Collège des médecins du Québec.

Modalités des rencontres et prise en charge diagnostique

Les modalités des rencontres varient d'un centre de référence MVT à un autre, mais de manière générale, le service d'infectiologie est la porte d'entrée de tous les patients qui y sont adressés. Le temps d'attente varie généralement en fonction de l'urgence de la situation et des signes cliniques rapportés. Globalement, tous les patients qui sont orientés vers un tel centre de référence sont vus à l'intérieur de trois mois²³; toutefois, dans certaines situations, les cas plus urgents peuvent être vus plus rapidement, parfois même dans les 48 heures. Le patient est vu en première intention par un infectiologue qui décide, ou non, en fonction de la complexité de la situation, de demander un avis complémentaire. Tous les patients qui sont vus au centre de référence ne font donc pas l'objet d'une consultation pluridisciplinaire. Chaque consultation dure en moyenne une heure et demie. Cependant, dans certains cas, les patients peuvent être convoqués pour quelques heures voire une journée entière pour rencontrer, selon leurs besoins et la complexité de leur dossier, plusieurs spécialistes (p. ex. : rhumatologue, neurologue, psychologue) en plus de se soumettre aux examens complémentaires manquants au dossier (p. ex. : prise de sang, imagerie). Une fois les consultations et les examens complétés, une synthèse diagnostique et thérapeutique, à laquelle est généralement convié le médecin traitant (physiquement ou par audio ou téléconférence), est alors présentée et discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire. À l'issue de cette consultation, le patient est revu par l'infectiologue, en moyenne de quinze jours à un mois après sa visite initiale, et on lui propose un suivi personnalisé. En fonction des décisions et du diagnostic établi, un autre spécialiste peut également être désigné pour continuer à suivre le patient. Le nombre de nouveaux patients vus par semaine varie d'un centre de référence à l'autre selon le nombre d'infectiologues qui y sont associés et le temps que ceux-ci consacrent à la clientèle du centre. D'après les trois centres consultés, les infectiologues consacrent en moyenne, par semaine, une à deux demi-journées à cette clientèle et voient entre 8 et 16 nouveaux patients.

Selon les responsables des centres de référence MVT consultés, seulement 15 % des patients qui leur sont adressés en ressortent avec une confirmation d'un diagnostic de maladie de Lyme, une statistique qui corrobore les résultats des études de cohortes rétrospectives repérées. En effet, l'expérience de trois centres hospitalo-universitaires français et d'un centre médical universitaire d'Amsterdam qui ont pris en charge, avant 2018, plus de 1 000 patients qui avaient consulté pour une maladie de Lyme présumée a montré que moins de 15 % des patients évalués ressortaient avec la confirmation d'un diagnostic de maladie de Lyme; 9,6 % (n = 29/301) à Paris [Haddad *et al.*, 2019], 13,5 % (n = 45/355) à Besançon [Bouiller *et al.*, 2019] et 15 % (n = 69/468) à Nancy [Jacquet *et al.*, 2019; Nassar-Sheikh Rashid *et al.*, 2018]. Les auteurs soulignent qu'un diagnostic différentiel, généralement associé à d'autres maladies infectieuses ou encore à des maladies rhumatologiques, auto-immunes, psychologiques ou neurologiques, a été établi dans la majorité des cas. Le même constat a été révélé par les responsables des centres de référence MVT consultés, qui ont ajouté que beaucoup de troubles fonctionnels (p. ex. : fibromyalgie, syndrome post-infectieux) sont aussi présents et que,

²³ Délai d'attente qui risque de s'allonger en raison des retards engendrés par la pandémie de COVID-19.

contrairement à ce qui est véhiculé dans la littérature, moins de 10 % des patients auraient un diagnostic psychiatrique franc (p. ex. dépression sévère ou troubles psychotiques). Dans certains cas, un diagnostic de maladie de Lyme peut également être exclu sans toutefois qu'un autre diagnostic puisse être établi.

« Il est vrai que les patients entrent au centre par la porte du Lyme, mais dans la plupart des cas, ils ressortent par une porte différente et sont suivis par un autre spécialiste en fonction du diagnostic établi. Les centres de référence permettent aux patients de passer à travers une structure pluridisciplinaire tout en restant au même endroit. Les patients se sentent donc mieux encadrés, ce qui diminue l'errance médicale et l'anxiété qui y est associée. »

Source : un responsable d'un des centres de référence MVT de la France.

Prise en charge thérapeutique et suivi

Selon l'information recueillie, les traitements proposés par les centres de référence MVT sont individualisés au cas par cas et peuvent comprendre, dans certaines situations, une monothérapie (doxycycline et parfois ceftriaxone) de 28 jours. Les traitements peuvent parfois être prolongés au-delà de cette période (deux mois au maximum), notamment lorsqu'il y a présence d'arthralgie ou lorsqu'il semble y avoir des effets bénéfiques, mais non optimaux, de l'antibiothérapie. Même si aucun traitement anti-infectieux combiné n'est offert, des anti-inflammatoires peuvent tout de même être prescrits de manière concomitante dans certaines situations. Si un diagnostic de la maladie de Lyme est posé et qu'un traitement antibiotique est amorcé, le patient sera généralement suivi par l'infectiologue du centre de référence MVT sur une période qui peut aller jusqu'à 2 à 3 ans, à moins que la situation clinique du patient n'évolue de manière favorable entre-temps. Dans les situations où les traitements d'antibiothérapie sont inefficaces ou si un autre diagnostic est établi, le patient pourra être suivi par un spécialiste approprié en fonction des symptômes rapportés. Bien qu'il soit interdit en France (autrement que dans un contexte de COVID-19) d'effectuer une première consultation médicale à l'aide de la télémédecine, ce type de technologie est désormais utilisé par certains médecins qui exercent dans les centres de référence MVT afin d'effectuer la réévaluation et le suivi des patients.

De manière générale, la plupart de ces centres de référence sont affiliés à un centre de réadaptation. Dans la mesure où les patients l'acceptent, un continuum de soins comprenant, entre autres, des programmes de réadaptation physique à l'effort ainsi que des thérapies cognitives peuvent être entrepris. Certains centres souhaitent également mettre en application des programmes de réadaptation sportive personnalisés pour ce type de clientèle dans le but de contrer les effets néfastes engendrés par la douleur chronique propre à leur condition et ceux liés à l'anxiété provoquée par l'errance médicale.

Recherche et formation

Tous les centres de référence ont reçu comme mandat d'assurer la collecte de données cliniques afin de développer la recherche et l'enseignement. Pour ce faire, il est prévu de créer une base de données nationale commune aux cinq centres de référence MVT, qui permettra de colliger les données cliniques de tous les patients qui y sont adressés, et ce, peu importe leur profil. Selon les responsables des centres qui ont été questionnés, la création de ce registre/observatoire permettra de colliger les données relatives aux symptômes et signes, les résultats des analyses et tests complémentaires, les diagnostics établis, les traitements administrés et leur effet de même que l'évolution des patients (amélioration, échecs, devenir des patients, etc.). Le but est ici de « ratisser large » afin de faire éventuellement de la recherche plus ciblée à partir de ces banques de données. Comme l'a précisé un des responsables interrogés, pour l'instant, la recherche est basée majoritairement sur des études observationnelles descriptives. Avec la nouvelle base de données, des études de cohortes rétrospectives comparatives pourront être réalisées pour vérifier si de l'information intéressante pourrait ressortir, notamment en lien avec la neuroborréliose.

Par leur mission, les centres de référence MVT doivent également développer et offrir plusieurs types de formation. Il a été mentionné par les responsables consultés qu'un programme universitaire, monté conjointement avec les vétérinaires et les médecins responsables de ces centres de référence, a été récemment développé dans la région de l'Île-de-France et il est offert à tous les types de professionnels intéressés (p. ex. : médecins généralistes, vétérinaires, biologistes, infirmières, pharmaciens). Plusieurs autres programmes de formation destinés aux médecins de ville, de type formation médicale continue ou *e-learning*, sont également offerts périodiquement pour améliorer les connaissances et favoriser un diagnostic précoce, afin d'éviter, dans la mesure du possible, que les patients atteints de la maladie de Lyme se retrouvent en consultation hospitalière avec une forme disséminée de la maladie.

Évaluation des résultats et de la performance

Même s'il est encore trop tôt pour faire une évaluation et un suivi des résultats et de la performance des différents centres de référence MVT, il semble, selon les responsables consultés, que certains indicateurs fournissent déjà de l'information précieuse sur la qualité de la prestation des soins et services offerts jusqu'à présent. Des questionnaires anonymisés portant sur la satisfaction et destinés aux patients ainsi qu'aux médecins qui ont orienté des patients vers ces centres sont notamment utilisés pour évaluer la qualité des soins et le niveau de satisfaction au regard de différents aspects techniques et organisationnels (p. ex. accessibilité des soins et services en temps opportun et efficience), mais également relationnels (p. ex. approche centrée sur le patient). Le taux de satisfaction des patients varie d'un centre à l'autre, mais il tourne généralement autour de 50 % selon les responsables des centres de référence MVT consultés. Conscients qu'ils n'ont pas encore répondu à tous les besoins, ils estiment que, somme toute, un pas important a été fait dans la bonne direction pour optimiser le continuum de soins des cas les plus complexes, homogénéiser l'offre de service et diminuer l'errance médicale.

4.2.2.2. Ailleurs au Canada

Récemment, le gouvernement du Manitoba a annoncé l'établissement d'un service de soins collaboratif visant à améliorer les services de santé destinés aux personnes qui présentent des symptômes de la maladie de Lyme et autres maladies émergentes transmises par les tiques. Le service de soins collaboratif, basé sur le programme ECHO (*Extension for Community Healthcare Outcomes*), permettra d'établir la liaison entre les différents spécialistes et les équipes de première ligne. Créée initialement en 2003 par l'Université du Nouveau-Mexique pour soutenir les médecins en région dans le traitement de l'hépatite C, cette plateforme permet de développer des séances interactives où les médecins de première ligne présentent à des pairs des cas réels anonymisés. Les participants sont alors invités à commenter les cas et à formuler des suggestions quant au diagnostic et à la prise en charge thérapeutique.

Dans le cadre du programme collaboratif annoncé par le gouvernement du Manitoba, l'équipe multidisciplinaire sera composée d'un infectiologue, d'un neurologue, d'un spécialiste en médecine interne, d'un rhumatologue, d'un psychiatre et d'un physiatre. Un pédiatre pourra être consulté au besoin puisque, selon le responsable interrogé, les cas de maladie de Lyme chez les enfants au Manitoba semblent jusqu'à présent plutôt rares. L'offre de service, qui devait être opérationnelle au printemps ou à l'été 2020, sera ouverte à tous les patients orientés par un médecin de famille et qui présentent des symptômes et signes de la maladie de Lyme, des symptômes persistants post-traitement ou des symptômes systémiques inexplicables depuis plus de trois mois compatibles avec une maladie de Lyme, et ce, peu importe le profil sérologique. Selon l'information recueillie lors de l'échange avec le responsable, chaque patient sera d'abord évalué par une infirmière qui remplira un formulaire afin de colliger différentes données cliniques dans un but éventuel de recherche. Par la suite, le patient sera vu par un interniste qui documentera plusieurs aspects de l'histoire clinique et qui prescrira, au besoin, des tests de laboratoire et autres examens paracliniques. Selon la complexité du cas, l'interniste pourra prendre la décision de recourir ou non à l'équipe multidisciplinaire, dont les membres se réuniront une fois par mois. En raison de la complexité des cas, le programme collaboratif, lorsqu'il sera complètement fonctionnel, prévoit suivre de dix à douze patients par mois.

Le centre de santé de l'hôpital BC Women's Hospital situé en Colombie-Britannique²⁴ offre depuis le début de 2019 un nouveau modèle de soins axé sur le traitement et la prise en charge des personnes qui souffrent de maladies chroniques complexes, dont celles atteintes du syndrome de la fatigue chronique, de la fibromyalgie ou encore les personnes qui présentent des symptômes persistants compatibles avec la maladie de Lyme, et ce, quel que soit leur statut sérologique. Le nouveau programme vise à dispenser une éducation en groupe et un soutien à l'autogestion, tout en continuant d'offrir des visites médicales pour le suivi de la clientèle. Malgré plusieurs tentatives, il a été impossible de contacter les personnes responsables, ce qui limite ainsi l'information qui peut être rapportée relativement à cette nouvelle offre de soins et services. Selon

²⁴ BC Women's Hospital. Complex Chronic Diseases Program (CCDP) [site Web]. Disponible à : <http://www.bcwomens.ca/our-services/specialized-services/complex-chronic-diseases-program>.

certaines cliniciens consultés qui se spécialisent, notamment, dans la prise en charge des personnes qui ont des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme, l'approche adoptée par la Colombie-Britannique ne serait pas idéale et ne semble pas avoir réussi, jusqu'à présent, à combler les besoins et à répondre aux attentes des patients.

4.2.2.3. Autres approches de prise en charge

En plus des centres de référence en France, du programme collaboratif annoncé par le gouvernement du Manitoba et du nouveau programme de soins axé sur la prise en charge des maladies chroniques complexes adopté récemment par la Colombie-Britannique, une recherche manuelle a permis de retracer d'autres modèles de centres d'expertise ou cliniques qui prennent en charge des personnes chez qui la maladie de Lyme est soupçonnée, dont quatre aux États-Unis et six en Europe (Autriche, Pays-Bas, Allemagne, Royaume-Uni) ([annexe F](#)). Ces centres ont tous des particularités différentes. Certains sont des cliniques privées, d'autres exercent au sein d'un système public et sont affiliés à des établissements de recherche. La clientèle est souvent ciblée sur la maladie de Lyme, mais certains centres sont plutôt consacrés à une médecine alternative ou intégrative; seuls les National Institutes of Health (NIH) ont un programme pour les cas sans diagnostic. La vocation de recherche est absente des cliniques privées. Le travail en multidisciplinarité, tel qu'il existe dans les centres de référence MVT en France et dans le service de soins collaboratif du Manitoba, est commun aux centres qui se trouvent au sein des systèmes publics de santé. Dans les cliniques privées et les centres affiliés aux établissements de recherche comme les NIH et l'Institut Johns Hopkins, des infirmières ou gestionnaires de cas sont mises à contribution, en plus des équipes de recherche. Dans certaines installations, le patient est orienté vers le centre par un médecin alors que, dans d'autres, les patients peuvent « s'autoréférer » en remplissant un formulaire disponible sur le site Web de l'établissement.

Certains 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 et avec qui l'INESSS a communiqué sont affiliés à des centres hospitaliers universitaires ou à des hôpitaux non affiliés tandis que d'autres pratiquent davantage en clinique privée ou, de manière plus individuelle, dans des cliniques spécialisées qu'ils ont eux-mêmes fondées.

4.2.2.4. Enjeux soulevés et éléments facilitants selon les expériences hors Québec

Bien que les cinq centres français de référence MVT soient opérationnels depuis peu, les responsables sont en mesure de tirer certains grands constats, notamment en ce qui concerne différents enjeux rencontrés ou encore des éléments qui ont facilité la mise en application de cette nouvelle offre de soins.

Ils ont notamment évoqué que la nomination officielle en tant que centre d'expertise et l'enveloppe budgétaire qui y est associée ont permis, entre autres, de mieux structurer l'offre de service qui était déjà proposée dans certains établissements en désignant

notamment des infirmières ou des supersecrétaires responsables de contacter et de rassurer les patients, de prendre des rendez-vous et de colliger plusieurs données cliniques qui serviront éventuellement à des fins de recherche. Des questionnaires de satisfaction pour les patients et les médecins qui leur adressent des patients ont également été élaborés dans certains centres MVT pour, le cas échéant, bonifier l'offre de soins et mieux répondre aux besoins. Selon les commentaires recueillis, la pluridisciplinarité est également fondamentale et nécessaire à la prise en charge des cas complexes, de même qu'à la réussite et la pérennité de cette offre de services. Une approche pluridisciplinaire très précoce chez l'enfant est particulièrement essentielle pour éviter l'errance médicale durant de nombreuses années et diminuer l'angoisse des parents, laquelle ajoute souvent à la complexité de la prise en charge.

Selon les commentaires recueillis des responsables des centres de référence MVT consultés, un des enjeux majeurs a été de réussir à convaincre des médecins de plusieurs spécialités différentes de travailler ensemble et de se réunir autour de dossiers complexes. La façon d'y parvenir a été de démontrer à ces médecins spécialistes que, la maladie de Lyme n'est que la porte d'entrée et que les patients ne sont pas nécessairement attachés à ce diagnostic. La problématique liée au recrutement des spécialistes a également été expérimentée par le Manitoba, et le gouvernement de cette province était, au moment de l'entrevue en mars 2020, à la recherche d'un financement additionnel pour accélérer le processus.

« *Créativité, innovation et flexibilité devraient être les mots d'ordre.* »

Source : un responsable d'un des centres de référence MVT de la France

Toujours selon les propos des responsables des centres MVT, le critère de réussite le plus important serait de se concentrer sur une approche individualisée et centrée sur le patient. Il va de soi également, selon eux, qu'un financement adéquat devra être alloué pour assurer le succès de ce type de structure. Il a aussi été mentionné lors de ces consultations que le développement d'une approche collaborative qui réunirait toutes les parties prenantes, y compris les patients, les associations de patients, mais également les cliniciens qui pratiquent une médecine plus intégrative, serait important²⁵.

En résumé, il existe différents modèles de prise en charge de la maladie de Lyme ailleurs au Canada et dans le monde, mais souvent les pratiques sont en solo ou dans des cliniques privées qui acceptent de prendre en charge des personnes qui ont des symptômes systémiques généraux et persistants en présence, ou non, d'un antécédent de maladie de Lyme avérée. Alors que le modèle de la Colombie-Britannique vise à former des groupes de personnes qui présentent des symptômes incapacitants afin de les soutenir dans leur vie quotidienne, les modèles du Manitoba et de la France, pour leur

²⁵ Le terme « médecine intégrative » est employé pour désigner le recours simultané à la médecine conventionnelle et aux médecines alternatives (non conventionnelles) dans le suivi d'un patient.

part, sont axés sur la recherche d'un diagnostic pour orienter les personnes dans la filière de soins appropriée, et ce, peu importe le diagnostic établi (maladie infectieuse ou non). L'expérience de la France est récente, mais elle demeure le meilleur exemple de prise en charge hiérarchisée et structurée dans un système public de santé. Les centres de référence qui y ont été implantés offrent, pour les cas complexes, une investigation clinique approfondie sans pression de temps et la possibilité d'une évaluation complémentaire multidisciplinaire. La prise en charge thérapeutique est ensuite choisie en fonction du diagnostic établi ou suspecté, et le suivi des personnes est individualisé.

4.2.3. Exemples de modèles de prise en charge au Québec pour des conditions complexes non circonscrites

Il existe au Québec des modèles d'organisation de soins et services qui ont fait leurs preuves dans le cas de certaines problématiques de santé et qui assurent à l'utilisateur un accès, en temps opportun, au bon professionnel et au bon endroit pour une prise en charge adaptée à sa réalité (p. ex. secteurs de la traumatologie, du cancer, des troubles neurocognitifs majeurs). Le succès de ces modèles repose en partie sur le fait que ces problématiques de santé, bien qu'elles soient complexes et graves, sont clairement définies et qu'un diagnostic a été établi. Il y a peu de modèles d'organisation des soins et services au Québec pour des conditions dont l'étiologie n'est pas bien circonscrite et où les symptômes perdurent et affectent la qualité de vie des gens selon les cliniciens consultés. Le modèle de la gestion de la douleur chronique en est un.

L'établissement d'un continuum de services hiérarchisés destinés à la clientèle atteinte de douleurs chroniques a été amorcé il y a plus d'une dizaine d'années par la désignation de quatre centres d'expertise associés à chacun des RUISSS (Université Laval, de Montréal, McGill et de Sherbrooke). Ces centres d'expertise en gestion de la douleur chronique (CEGDC) sont généralement composés d'un centre hospitalier universitaire possédant une clinique de la douleur, d'un centre de réadaptation spécialisé dans le domaine ainsi que d'autres établissements partenaires pour compléter l'offre de services surspécialisés. Les différents établissements se partagent les soins cliniques, l'enseignement, le transfert des connaissances ainsi que la recherche et l'évaluation des technologies et des modes d'intervention. Les CEGDC sont des centres tertiaires en gestion de la douleur chronique, c'est-à-dire qu'ils ont pour mission de traiter les cas les plus lourds et les plus complexes. Selon la consultation menée auprès des coordonnateurs et responsables de ces centres, chaque consortium doit également mettre sur pied un réseau hiérarchisé pour le relier aux ressources régionales et locales de première et de deuxième ligne dans le domaine de la douleur chronique. Cet arrimage semble cependant à géométrie variable selon les régions, puisque le nombre de centres régionaux secondaires ou de deuxième ligne répondant aux critères de désignation établis par le ministère de la Santé et des Services sociaux est parfois limité. Bien que la plupart des « référents » soient des médecins spécialistes, certains centres

d'expertise acceptent les consultations provenant de médecins de famille spécialisés en douleur ou encore de médecins associés à des centres de réadaptation. D'après l'information recueillie, la clientèle des CEGDC est variable d'un RUISSS à l'autre, et certains centres acceptent en consultation uniquement les adultes. Plusieurs centres ont également développé des algorithmes de prise en charge, notamment pour la douleur lombaire, la douleur neuropathique et le syndrome de la douleur régionale complexe. Bien qu'un algorithme de prise en charge de la fibromyalgie ait initialement été développé, l'offre de service pour ce type de clientèle semble désormais limitée, voire inexistante, dans certains centres. Les demandes de consultation sont priorisées en fonction de critères préétablis tels que : la condition clinique du patient, les soins et services déjà disponibles pour le patient et les expertises particulières, par exemple pour les cas de neuromodulation. Le temps d'attente varie selon la priorisation. Les cas urgents sont généralement vus entre un et trois mois, les cas semi-urgents entre six et douze mois et certains cas considérés comme étant moins urgents peuvent attendre souvent plusieurs mois, voire des années avant d'obtenir une consultation dans une des cliniques spécialisées selon ce qui a été rapporté par les coordonnateurs et responsables consultés.

Après plus de dix ans de fonctionnement, certains enjeux associés à la mise en œuvre ont été soulevés par les différents coordonnateurs et responsables consultés. Ils mentionnent notamment que, malgré l'existence d'un formulaire « de référence » normalisé, les critères de priorisation et d'admissibilité sont variables d'un CEGDC à l'autre et ils ne permettent pas d'uniformiser l'offre de services à travers les différents RUISSS. L'arrimage des soins et des services de la première à la troisième ligne est également parfois difficile. Bien que l'offre de service des centres d'expertise semble assez bien connue de la première et de la deuxième ligne selon les coordonnateurs et responsables consultés, le défi est désormais d'établir un réseau bidirectionnel et d'assurer un retour et un encadrement en première ligne ou encore vers le spécialiste « référent » puisque, en raison de la complexité des cas, certains médecins se sentent peu outillés pour assumer le suivi de ce type de clientèle. Le manque de ressources pour soutenir les médecins de famille dans la prise en charge et le suivi de ces patients semble également poser un problème. L'accès aux services en psychologie ou encore en réadaptation est également souvent très limité dans le secteur public, et les patients atteints de douleurs chroniques doivent généralement se tourner vers les services en cliniques privées, ce qui peut, à la longue, devenir très coûteux.

Hormis quelques très rares cas au fil des années, il semble que les CEGDC ne sont pas un lieu vers lequel sont orientées les personnes ciblées par les présents travaux et qui souffrent, notamment, de douleur chronique.

En résumé, même si certains médecins spécialistes consultés croient qu'une offre de services tertiaires et quaternaires existe déjà pour prendre en charge la clientèle visée par les travaux, les continuums de soins établis au Québec pour répondre aux besoins de clientèles plus complexes, dont les centres d'expertise en gestion de la douleur chronique, ne permettent pas un accompagnement médical adapté aux personnes qui présentent des symptômes généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme, qu'elles aient ou non un antécédent de maladie de Lyme avérée.

4.2.4. Perspective des cliniciens

Pour la grande majorité des cliniciens consultés, indépendamment de leur pratique, les personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants devraient pouvoir bénéficier d'un bilan étiologique et d'une prise en charge adaptée à leur spécificité, et ce, quel que soit leur statut sérologique pour la maladie de Lyme. Le problème de l'accès à ce type de service semble être beaucoup plus large dans sa portée et toucher tous les syndromes systémiques (p. ex. : fatigue chronique, fibromyalgie). Il a été mentionné qu'au Québec et au Canada les systèmes de santé ne sont pas bien organisés pour faciliter la prise en charge multidisciplinaire qui comprend également la réadaptation et la santé mentale. Il semble que la création d'une modalité ou d'un espace de travail qui permettrait de tenir compte des besoins complexes de cette clientèle, du temps de consultation nécessaire et de la collaboration requise sur les plans interprofessionnel et interdisciplinaire est fondamentale.

Questionnés au sujet des modèles de prise en charge hors Québec présentés à la section correspondante, les cliniciens consultés ont émis des commentaires généralement très favorables et ont particulièrement aimé l'aspect virtuel du service de soins collaboratif du Manitoba. Contrairement à ce qui a été fait en France et au Manitoba, ils étaient toutefois d'avis que cette structure devait avoir une vision neutre et non axée sur la maladie de Lyme ou les maladies vectorielles à tiques étant donné que l'étiologie des symptômes de ces personnes n'est pas circonscrite d'après l'état actuel des connaissances. Certains ont ajouté que, même s'il est plausible que certaines personnes soient effectivement atteintes de la maladie de Lyme, le fait de mettre l'accent sur cette maladie ne fera que détourner l'attention de la problématique plus large des personnes dont l'état a une présentation complexe.

La majorité des cliniciens consultés étaient d'avis que, si le Québec se dotait de tels centres d'expertise, ces derniers devraient être axés sur l'évaluation des maladies complexes et être désignés comme centres tertiaires, c'est-à-dire avoir pour mission une prise en charge diagnostique et thérapeutique des cas plus lourds et complexes pour qui la première et la deuxième ligne ne disposent pas de toutes les ressources requises. Les centres devraient également être chapeautés par des équipes universitaires et être intégrés à même les RUISSS afin d'assurer une rigueur scientifique et de fournir une structure de recherche établie.

Par ailleurs, il a été évoqué par les cliniciens consultés que les demandes de consultation dans ces éventuels centres ne devraient pas passer par les centres de répartition des demandes de service et devraient plutôt être priorisées en fonction de critères d'orientation et de priorisation qui seraient clairement préétablis. En revanche, il a été noté que l'obtention de ressources financières serait essentielle, notamment pour inclure à l'équipe médicale des infirmières-pivots, des coordonnateurs ou encore des gestionnaires de cas pour mieux encadrer les patients et optimiser la prise de rendez-vous, la collecte de données et la gestion des arrêts de travail, des prestations d'aide gouvernementale et des assurances privées, lesquelles sont des activités chronophages pour les médecins.

La création d'une base de données cliniques informatisée et d'une biobanque, au sein du ou des centres créés, serait indispensable selon les cliniciens consultés pour assurer un volet de recherche et développer des connaissances et des données probantes sur des zones d'incertitude scientifique comme l'étiologie des symptômes et les traitements. D'ailleurs, il y aurait déjà des chercheurs-cliniciens au Québec qui s'intéressent à la maladie de Lyme et aux maladies complexes, notamment au RUISSS de Sherbrooke, et qui pourraient potentiellement être intéressés à mieux comprendre l'étiologie des symptômes systémiques généraux et persistants et la façon de les traiter. À l'exemple de ce qui a été fait en France, la création d'un formulaire standardisé servant ultimement à alimenter une base de données cliniques informatisée intéresse fortement les cliniciens consultés, à condition de disposer des ressources nécessaires à cet exercice.

La spécialité médicale qui devrait être la porte d'entrée pour la première évaluation de ces patients n'a pas été précisée par les cliniciens du comité consultatif avec qui l'INESSS a collaboré, mais tous s'entendent pour dire que le ou les centres devraient être appuyés par des médecins spécialistes curieux et intéressés à démystifier des tableaux cliniques atypiques, qui démontrent un intérêt pour le travail en interprofessionnalité et en multidisciplinarité, lequel pourrait être facilité par les moyens technologiques disponibles pour y intégrer des experts qui ne sont pas physiquement présents. Pour les cas les plus complexes, il conviendrait d'y réunir, par exemple, des internistes, microbiologistes-infectiologues, neurologues, rhumatologues, dermatologistes, pédiatres, physiatres, immunologistes, pharmaciens et infirmières. L'ajout, au besoin et au cas par cas, d'un toxicologue ou d'un médecin spécialiste de l'environnement à l'occasion des réunions de concertation pourrait parfois être utile, d'une part parce que les personnes en errance médicale se questionnent sur ce sujet et d'autre part parce que les médecins ont souvent peu de connaissances à cet égard. Pour combler le manque de services et diminuer l'errance médicale, il conviendrait également d'y intégrer les équipes déjà présentes au sein des CIUSSS/CISSS qui ont l'habitude de travailler avec une clientèle complexe présentant une diversité d'incapacités (p. ex. spécialiste de la cognition, spécialiste de la douleur, psychologue, neuropsychologue, psychiatre, pédopsychiatre, ergothérapeute, physiothérapeute, spécialistes en réadaptation). Certains ont dit entrevoir des difficultés pour le recrutement des différents spécialistes compte tenu du fait que ces derniers devront s'affranchir de toutes les images négatives et des débats qui entourent la maladie de Lyme. La crainte de l'opinion publique et de celle de leurs pairs a semblé un enjeu important chez les

cliniciens consultés. Certains sont d'avis que la collaboration de médecins 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 serait à considérer dans la nouvelle structure. Cela permettrait, d'une part, de prévenir une pratique parallèle ainsi que des consultations en double et, d'autre part, de favoriser l'acceptation d'une telle structure par les patients et leurs associations.

En résumé, la création d'un ou de plusieurs centres de référence qui traiteraient les maladies complexes et seraient rattachés à un RUISSS pourrait permettre l'amélioration de l'offre de services pour les personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants, qu'elles aient ou non un antécédent de maladie de Lyme avérée. Ce type de centre pourrait également aider des personnes affligées par d'autres syndromes systémiques diffus. Cette modalité organisationnelle pourrait favoriser l'évaluation clinique approfondie sans pression de temps, la prise en charge multidisciplinaire et interprofessionnelle qui tiendrait compte de l'ensemble de la condition du patient, la continuité des soins coordonnée par un gestionnaire de cas ainsi que la participation à des initiatives de recherche et la collecte de données dans le but de contribuer à l'avancement des connaissances.

4.2.5. Perspective des patients

Selon les commentaires de patients et des représentants des associations de patients consultés, la prise en charge diagnostique et thérapeutique des personnes ciblées par les présents travaux devrait être flexible et individualisée au cas par cas, selon les besoins de chacun. Les représentants des associations de patients sont bien au fait des modèles offerts en France, par les cliniques privées aux États-Unis et en Allemagne ainsi que des pratiques individuelles des cliniciens qui se spécialisent notamment dans la prise en charge des personnes avec des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme. Même s'ils ne considèrent pas que le modèle français répond parfaitement aux besoins des personnes qu'ils représentent, ils sont d'avis qu'il constitue un pas dans la bonne direction. De plus, bien qu'ils soient conscients que la création d'un ou de plusieurs centres d'expertise ne pourra pas répondre à tous les besoins, ils croient tout de même qu'une telle offre de service au Québec pourrait permettre un suivi unifié et diminuer l'errance médicale. En outre, ils sont d'avis que la disponibilité de relais à travers l'ensemble du territoire pourrait favoriser un service rapide, adéquat et de proximité. Par ailleurs, les patients et les représentants des associations de patients sont aussi sensibles à l'importance de colliger des données pour faire avancer l'état actuel des connaissances scientifiques. Devant la complexité de l'organisation d'une telle offre de soins, plusieurs ont cependant exprimé la crainte que de tels changements ne puissent jamais réellement voir le jour.

Modèles de prise en charge : que retenir?

Il semble que le Québec ne dispose pas de corridors de soins et services clairement définis pour prendre en charge la maladie de Lyme, et encore moins pour les personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à celle-ci. Par ailleurs, les travaux ont mis en lumière une problématique relative à l'offre de service du système public de santé, qui toucherait l'ensemble des personnes dont le tableau clinique est complexe et sans étiologie circonscrite, dont le syndrome de fatigue chronique et la fibromyalgie. Des modèles intéressants de prise en charge ont été repérés, dont celui de la France. Au-delà de leur appellation liée à la maladie de Lyme, les centres de référence français proposent une investigation clinique approfondie et parfois multidisciplinaire afin d'orienter les personnes dans la filière de soins appropriée, et ce, peu importe le diagnostic établi. En favorisant une approche individualisée, ces centres semblent répondre à certains besoins des usagers et ils pourraient limiter l'errance médicale selon les propos recueillis auprès des coordonnateurs.

DISCUSSION

Le présent document avait comme objectif principal d'apporter, sur la base des connaissances disponibles au moment des travaux, 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 d'analyses de laboratoire au processus diagnostique des personnes présentant de tels symptômes ainsi que sur les avantages et les risques associés aux traitements anti-infectieux prolongés simples ou combinés administrés dans ce contexte. L'exercice devait aussi dresser un état de la situation québécoise sur la prise en charge des personnes qui souffrent de symptômes systémiques généraux et persistants attribués à cette maladie, qu'elles aient ou non un antécédent de maladie de Lyme avérée, mais également de façon plus large sur la prise en charge des personnes chez qui un diagnostic de maladie de Lyme est suspecté ou avéré. Ce portrait et les consultations effectuées auprès de diverses parties prenantes devaient servir finalement à déterminer des leviers ainsi que des pistes d'action pour améliorer la prise en charge et l'expérience de soins de ces personnes en s'inspirant, notamment, de modèles mis en application ailleurs au Canada et dans d'autres pays.

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 cet avis, même si elles y sont présentées en détail.

Bilan des principaux constats

Ici 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 différentes démarches et recherches personnelles, et ce, qu'elles aient ou non un antécédent de maladie de Lyme avérée. L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet cependant 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 des symptômes qui perdurent chez les personnes qui ont un antécédent de maladie de Lyme avérée. Elle ne permet pas non plus de statuer sur la plausibilité que l'infection n'ait pas été diagnostiquée chez les personnes qui n'ont pas d'antécédent de maladie de Lyme avérée, en raison, par exemple, d'un résultat négatif de la sérologie, de la transmission des bactéries indépendamment des tiques ou de la présence d'infections concomitantes qui affecteraient le cours de la maladie. De plus, l'ensemble de l'information recueillie suggère que la condition de ces personnes n'est pas bien circonscrite, que les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* ne sont pas les seuls agents étiologiques possibles dans la persistance des symptômes observés, et que d'autres mécanismes de nature non infectieuse ainsi que d'autres conditions cliniques pourraient aussi être impliqués. L'incertitude scientifique entourant la question des symptômes persistants et de la

maladie de Lyme se traduit 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]). Il est à souhaiter que l'évolution des connaissances permettra de développer une compréhension commune de cette maladie et des conditions cliniques qui lui sont attribuées ainsi que de proposer une définition claire pour guider la prise en charge de cette clientèle.

Malgré l'incertitude importante entourant la question étiologique, les travaux ont révélé l'étendue de l'impact des symptômes sur la qualité de vie des personnes concernées. L'information recueillie suggère notamment que l'expérience de soins est caractérisée par l'abondance de consultations auprès de médecins de diverses spécialités, ce qui se traduit par une longue période d'errance médicale. Cette problématique semble en grande partie due au fait que les symptômes rapportés par les patients ne sont pas spécifiques et peuvent être attribués à différentes conditions cliniques. Les données recueillies suggèrent par ailleurs qu'environ de 10 % à 15 % des personnes qui n'ont pas d'antécédent de maladie de Lyme avérée auraient en réalité contracté la maladie dans le passé sans qu'un diagnostic ait été établi. Or, comme il a été rapporté dans les premiers travaux, plus le diagnostic est établi tardivement, plus les probabilités de complications persistantes sont élevées. Ce phénomène semble également vrai, selon l'information recueillie, si le traitement des personnes atteintes de la maladie de Lyme est prodigué tardivement ou de façon non optimale. Par ailleurs, la prise en charge des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme est complexifiée par l'absence de protocoles diagnostiques, thérapeutiques et de réadaptation standardisés. Une organisation de services structurée permettant l'identification rapide de la maladie ou son diagnostic différentiel, et favorisant une prise en charge adaptée et optimale, prendrait dans ce contexte tout son sens.

L'expérience relative à la prise en charge de la maladie de Lyme est relativement récente. Compte tenu de l'épidémiologie, au Québec, cette expertise se concentre surtout en Estrie et en Montérégie. Un petit nombre de cliniciens y ont développé un intérêt pour le suivi des patients qui ont une présentation clinique atypique et de ceux dont les symptômes persistent après l'antibiothérapie. Considérant que cette maladie est en progression au Québec (du sud au nord) et que les Québécois se déplacent de région en région ou voyagent entre les provinces ou à l'extérieur du pays, des cas de maladie de Lyme risquent de se manifester de plus en plus à l'extérieur des zones endémiques et des régions plus à risque. Malgré un effet positif de la sensibilisation et des outils cliniques mis à la disposition des intervenants en première ligne, les besoins de mise à

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.

niveau des connaissances chez tous les professionnels de la santé qui pourraient devoir prendre en charge une personne avec la maladie de Lyme, peu importe le stade ou la présentation clinique, ainsi que le rehaussement de la formation de base des futurs professionnels de la santé et des services sociaux concernant cette maladie sont encore bien présents. En plus d'une meilleure sensibilisation des professionnels de la santé pour qu'ils reconnaissent cette maladie lorsqu'elle se présente aux stades localisé ou disséminés, la connaissance des conditions qui requièrent une consultation en spécialité et le degré de priorisation à y accorder devraient, selon les propos recueillis, aider à éviter les diagnostics tardifs qui peuvent être lourds de conséquences. Pour renforcer les capacités de la deuxième ligne, la création d'un espace collaboratif en réseau, qui permettrait aux médecins expérimentés de l'Estrie et de la Montérégie de partager leur expérience ainsi que leur démarche diagnostique et thérapeutique, a été déterminée comme une piste d'action à étudier. Ce réseau, ou toute autre offre de service accessible selon différentes modalités (p. ex. téléphone, téléconsultation ou téléexpertise, plateforme collaborative), pourrait également soutenir à distance les professionnels en première ligne et les médecins spécialistes moins familiarisés avec la maladie de Lyme partout au Québec.

Au-delà des pistes d'action indiquées pour rehausser la capacité des réseaux de première et deuxième ligne, les travaux ont mis en évidence la pertinence de proposer une organisation de service qui permettrait d'améliorer considérablement la prise en charge et l'expérience de soins des personnes présentant des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme. Une telle amélioration du suivi clinique contribuerait à diminuer la souffrance physique et psychologique qu'éprouve ce type de clientèle. Par ailleurs, une prise en charge multidisciplinaire plus adaptée et individualisée pourrait aider à réduire les délais d'attente et, surtout, à lutter contre l'errance médicale. Bien que l'expérience de la France soit récente, elle semble être actuellement le meilleur exemple de prise en charge dans un système public, dont le système de santé québécois pourrait s'inspirer. L'aspect virtuel du service de soins collaboratif du Manitoba est également inspirant pour mobiliser des collaborations interétablissements et interrégionales. Ces modèles rejoignent beaucoup les besoins soulevés par les cliniciens et gestionnaires consultés. Ces derniers mentionnent toutefois que la force d'une telle offre de service devrait reposer sur le maintien d'une vision neutre et non axée sur la maladie de Lyme ou des maladies vectorielles à tiques, et cela pour deux raisons principales. D'une part, il est attendu qu'un diagnostic différent de celui de la maladie de Lyme sera établi dans la majorité des cas et, d'autre part, l'offre de service recherchée serait également très pertinente pour d'autres maladies complexes dont le diagnostic n'est pas clairement établi. Le ou les centres auraient également avantage, selon les commentaires recueillis, à être chapeautés par des équipes universitaires et associés aux RUISSS afin d'assurer une rigueur scientifique, de fournir une structure de recherche établie et d'assurer la formation initiale et continue des différents professionnels de la santé. Pour profiter de l'expérience acquise à travers d'autres types de services apparentés, des collaborations pourraient être envisagées avec les Centres de référence spécialisés pour les maladies vectorielles à tiques de la France et avec les Centres d'expertise en gestion de la douleur chronique du Québec ou

avec d'autres services et initiatives novatrices complémentaires, dont ceux qui s'intéressent aux maladies rares, à la santé mentale et à la réadaptation.

Enfin, la poursuite des efforts de recherche serait, selon les différentes parties prenantes consultées, un élément important pour faire avancer les connaissances et ultimement pouvoir mieux prendre en charge les personnes qui présentent une maladie de Lyme atypique ou dont les symptômes perdurent après l'antibiothérapie. Par exemple, une collaboration avec le réseau pancanadien pour la recherche sur la maladie Lyme (CLyDRN) subventionné par les Instituts de recherche en santé du Canada pourrait être envisagée. De plus, des équipes pourraient entreprendre ou participer à des projets de recherche concernant des zones d'incertitude mises en évidence par différents travaux.

Forces et limites

Avec la recherche rigoureuse et systématique de la littérature scientifique, mais aussi la collecte et la mise en commun de différentes perspectives par le biais de la consultation de diverses parties prenantes, les travaux ont permis de bien saisir l'expérience vécue par les patients, d'une part, et par les cliniciens et gestionnaires d'autre part. La collaboration des patients s'est faite à 4 niveaux : 2 patients étaient membres du comité consultatif et ont participé à l'appréciation de la preuve et à l'élaboration des recommandations, 8 personnes ont été consultées par le biais d'entrevues semi-dirigées, et des panels consultatifs ont été formés avec des représentants de l'Association québécoise de la maladie de Lyme et d'Enfance Lyme Québec. La collecte d'histoires de cas tirées de documents fournis par ces associations et celles évoquées lors des discussions avec les patients partenaires, les cliniciens et les représentants des associations de patients ont complété cette recension. De plus, des cliniciens spécialisés, notamment, dans la prise en charge des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme et qui pratiquent au Québec, en Ontario, en Colombie-Britannique, aux États-Unis et en France ont contribué à documenter la perspective des cliniciens sur différents aspects, y compris leur approche diagnostique et thérapeutique dans la prise en charge globale de ces patients. La perspective des cliniciens a aussi été recensée par les cliniciens du comité consultatif, les représentants des ordres et fédérations professionnels, puis des responsables de centres d'expertise sur les maladies vectorielles à tiques en France et le service de soins collaboratifs du Manitoba. Enfin, la perspective des décideurs et gestionnaires a été recueillie auprès des représentants des autorités ministérielles siégeant au comité de suivi, des coordonnateurs et responsables des centres d'expertise en gestion de la douleur chronique du Québec et des gestionnaires membres de différents comités d'excellence clinique de l'INESSS. Bien que l'approche qualitative de consultation des parties prenantes ajoute une dimension importante à la démarche d'évaluation, elle comprend toujours sa part de biais, et le risque associé, et demeure incomplète à plusieurs égards.

Une revue systématique des documents qui présentent des positions sur l'existence ou non de la forme dite chronique de la maladie de Lyme et des recommandations sur des modèles organisationnels pour prendre en charge ces conditions 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 ayant publié des recommandations concernant la maladie de Lyme aux stades localisés et disséminés qui se sont positionnées sur le syndrome post-traitement de la maladie de Lyme et sur la maladie de Lyme dite chronique. Les travaux se distinguent aussi de ceux réalisés par d'autres organisations par le fait qu'ils intègrent la perspective de diverses parties prenantes qui ont des positions différentes par rapport à la plausibilité que des symptômes systémiques persistants puissent être attribués à la maladie de Lyme ainsi que des pratiques différentes dans le cas des cliniciens. Bien que ces consultations aient été faites auprès d'un nombre restreint de personnes, les données vont souvent dans le même sens et corroborent celles présentées dans d'autres publications, dont le rapport au Congrès étatsunien du Tick-Borne Disease Working Group de 2018 [TBDWG, 2018]. Les forces et limites de ces consultations sont davantage détaillées dans les états des connaissances publiés simultanément à cet avis [INESSS, 2021b; INESSS, 2021d].

Les principaux constats issus des revues systématiques de la littérature scientifique sont présentés au sein de cet avis, mais ils sont davantage étayés dans les trois états des connaissances publiés simultanément avec ce document ainsi que dans les documents publiés en 2019 [INESSS, 2021a; INESSS, 2021b; INESSS, 2021d; INESSS, 2019a; INESSS, 2019c]. La limite commune à ces revues systématiques concerne les niveaux de preuve scientifique qui ont principalement été jugés faibles ou insuffisants compte tenu, notamment, des devis, du nombre limité de sujets et des limites méthodologiques des études disponibles au moment de la réalisation des travaux.

Concernant la recension des modèles d'organisation des soins et services, la revue systématique n'a permis de retracer qu'un seul document, soit celui de la Haute Autorité de Santé, tandis que la recherche manuelle a quant à elle permis de repérer quelques autres modèles de prise en charge déployés au Manitoba, en Colombie-Britannique, en Europe et aux États-Unis. Alors que le modèle du Manitoba n'avait pas encore commencé ses activités lors de la consultation en mars 2020, celui de la France était fonctionnel depuis à peine quelques mois. De plus, en raison de la pandémie de COVID-19 qui faisait rage en Europe au moment où les entrevues ont été réalisées, seulement trois des cinq centres de référence sur les maladies vectorielles à tiques en France ont pu être consultés, et aucun des centres de compétences hospitaliers (deuxième niveau dans l'organisation des soins en France, voir la [figure 2](#)) n'a été en mesure de répondre à la demande d'entrevue. Il est donc difficile d'avoir un portrait de l'offre de service globale en fonction des différents niveaux de prise en charge sur l'ensemble du territoire français. Toutefois, en combinant les données issues de la revue de la littérature et les renseignements recueillis lors des consultations avec différentes parties prenantes, des obstacles et des facilitateurs concernant l'établissement de telles structures ont pu être repérés.

Il n'est actuellement pas possible de savoir combien de personnes ont contracté la maladie de Lyme au Québec étant donné que ce ne sont pas tous les cas diagnostiqués qui correspondent aux définitions nosologiques ou, même, qui sont déclarés [INESSS, 2019a]. Étant donné que la condition des personnes qui présentent des symptômes

systemiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme n'est pas circonscrite, il est également impossible de connaître avec précision le nombre de personnes concernées. Il aurait toutefois été important de connaître ces renseignements pour guider les discussions à propos de l'amélioration de la prise en charge de ces personnes et permettre d'évaluer le volume potentiel des besoins.

L'exclusion, au moment de la recherche de la littérature scientifique, des dimensions économiques, légales, éthiques et juridiques est une autre limite de ces travaux. Toutefois, des renseignements sur des aspects légaux, éthiques et juridiques ont été recueillis soit au sein de la littérature grise consultée ou par le biais des consultations menées.

Retombées potentielles des travaux

Les présents travaux ont permis de démontrer que les personnes qui présentent des symptômes systemiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme, en présence ou non d'un antécédent de maladie de Lyme avérée, ont des besoins bien réels et que le système de santé actuel ne semble pas en mesure d'y répondre. La mise en œuvre des recommandations proposées pourrait assurer la consolidation des connaissances sur la maladie de Lyme au Québec, favoriser l'amélioration des connaissances sur la condition des personnes qui présentent des symptômes systemiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme et diminuer leur errance médicale. Par ailleurs, la prise en charge optimale des patients dans la filière de soins appropriée devrait permettre d'améliorer leur expérience de soins et prévenir, notamment, leur recherche d'autres options à l'extérieur du Québec.

PROCESSUS DÉLIBÉRATIF ET RECOMMANDATIONS

L'ensemble des données scientifiques, de l'information contextuelle et la perspective des cliniciens et des patients recueillis dans le cadre des présents travaux ont fait l'objet d'échanges avec les membres du Comité d'excellence clinique en usage optimal du médicament auxquels se sont joints trois membres d'autres comités d'excellence clinique (en services sociaux, en santé et en dépistage). Cette approche mixte a permis de renforcer et de diversifier l'expertise et les perspectives du comité délibératif, notamment en ce qui a trait à l'organisation des services. Les constats ainsi que l'ébauche de recommandations qui ont émergé de l'intégration de l'ensemble de l'information recueillie et des discussions avec les membres des comités consultatifs et de suivi ont été partagés avec les membres du comité d'excellence clinique en vue de leurs délibérations.

Position du comité d'excellence clinique

À la lumière de l'ensemble de l'information recueillie et analysée dans le cadre des travaux, les membres du comité d'excellence clinique ont reconnu le besoin de consolider les connaissances des professionnels de la santé à propos de la maladie de Lyme aux stades localisé et disséminés. Ils ont également jugé pertinent de mettre à profit l'expertise développée en Estrie et en Montérégie pour soutenir les professionnels de la santé moins expérimentés par rapport à cette maladie. Aucun enjeu de faisabilité ni d'acceptabilité n'a été soulevé par les membres au regard de la question de la formation et de la sensibilisation.

Compte tenu de l'état actuel des connaissances scientifiques, les membres du comité d'excellence clinique étaient d'avis qu'il était impossible de prendre position à propos de l'existence d'une forme chronique de la maladie de Lyme. Dans leurs échanges, les membres de ce comité ont insisté sur la nécessité d'encourager la recherche pour mieux comprendre la condition de ces patients et améliorer, le cas échéant, leur prise en charge clinique. De leur point de vue, c'est en améliorant les connaissances relatives à la physiopathologie que des tests diagnostiques adéquats pourront être développés et des thérapies efficaces et sécuritaires pourront être identifiées. Les membres des comités ont également souligné que les devis devront être choisis judicieusement en fonction des questions de recherche et des hypothèses à valider afin que des données probantes puissent en résulter. De plus, il a été souligné que certains besoins cliniques des personnes présentant des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme pourraient être comblés par le suivi et l'encadrement médical offerts dans le cadre d'études cliniques.

Une portion importante des discussions et délibérations a porté sur la pertinence de proposer une offre de service destinée aux personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme. À cet égard, les membres du comité d'excellence clinique ont reconnu de façon assez unanime que les personnes ciblées par les travaux peuvent avoir des symptômes très incapacitants et

que le système n'est pas toujours en mesure de les soutenir adéquatement. Bien que plusieurs membres reconnaissent la pertinence de rendre disponible une offre de service pour mieux répondre aux besoins exprimés par les patients et les cliniciens, ils ont exprimé un malaise important concernant les enjeux d'équité et d'accessibilité. En effet, lors de leurs échanges, les membres du comité ont souligné le fait que d'autres personnes dont l'état de santé n'est pas du tout lié à une suspicion de maladie de Lyme vivent des difficultés similaires d'accès à des services adaptés à leur condition – p. ex. les personnes atteintes de fibromyalgie, de fatigue chronique, de douleur chronique ou d'un traumatisme craniocérébral léger. Ces personnes peuvent rarement compter sur une association qui les représente et fait entendre leur voix autant que celle sur la maladie de Lyme. Ainsi, de l'avis des membres, la création d'une offre de service serait plus acceptable si elle s'ouvrait plus largement à d'autres personnes qui présentent des tableaux cliniques complexes sans diagnostic clairement établi.

Après cette délibération, l'équipe de projet a précisé les constats et révisé certaines recommandations à la lumière des échanges et suggestions des membres du comité d'excellence clinique. La révision renforce la recommandation au regard du développement de la recherche en ciblant, notamment : la compréhension de la physiopathologie et l'implication clinique potentielle d'infections concomitantes ou d'autres étiologies non infectieuses dans la symptomatologie; le développement d'outils et d'approches diagnostiques, puis l'identification de thérapies efficaces et sécuritaires appropriées à la condition de santé des populations visées par les présents travaux.

En ce qui a trait aux constats, la révision a aussi mis en relief le fait qu'il existe d'autres conditions complexes et chroniques également associées à des besoins de services adaptés et pour lesquelles l'offre actuelle dans le système de santé et de services sociaux du Québec semble sous-optimale. Étant donné que le mandat confié à l'INESSS portait sur la maladie de Lyme et les symptômes persistants attribués à celle-ci, et que les travaux n'ont pas exploré, ni du côté de la littérature ni du côté des consultations, l'ensemble des autres conditions cliniques qui pourraient également profiter d'une offre de service rehaussée, les recommandations portant sur le développement d'une offre de service demeurent centrées principalement sur les personnes visées par les présents travaux. Même si les recommandations proposées ne permettent pas de résoudre tous les problèmes d'iniquité, l'INESSS juge qu'un premier pas vers l'avant dans ce dossier pavera peut-être la voie à l'amélioration éventuelle des services pour d'autres clientèles sans diagnostic clairement établi, qui ont aussi des besoins manifestes.

Lors de la consultation suivante (par courriel), les membres du comité d'excellence clinique étaient, pour la très grande majorité, à l'aise avec les nouvelles propositions de recommandations, même si certains ont réitéré leur malaise concernant l'iniquité potentielle par rapport à d'autres conditions cliniques complexes. Les membres du comité se sont ralliés très fortement autour de la nécessité de mettre l'accent sur le développement de la recherche et de soutenir l'offre de services cliniques par un encadrement scientifique rigoureux. Faisant écho au modèle français, avec une approche globale lors des phases d'investigation clinique, certains membres ont réaffirmé que l'offre de service proposée semble raisonnable et ouverte à une population

relativement large. Différentes suggestions d'ajustements mineurs aux constats et recommandations ont permis à l'équipe de projet de finaliser l'avis.

Constats finaux

Les constats énumérés ci-dessous s'appliquent au 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. Ils découlent de l'intégration des données scientifiques, contextuelles et expérientielles recueillies.

- La plausibilité d'une forme chronique de la maladie de Lyme est une source de débats dans la société et dans la communauté médicale.
- Bien que de nombreuses hypothèses soient avancées pour soutenir la plausibilité que la maladie de Lyme puisse être à l'origine de symptômes systémiques généraux et persistants, l'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas de confirmer ni d'infirmer un rôle direct ou indirect des bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* ni celui d'infections concomitantes dans l'étiologie des symptômes persistants.
- Les sociétés savantes ont des positions différentes quant au rôle direct ou indirect que pourraient avoir les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* dans l'étiologie de symptômes persistants, et ce, qu'il y ait ou non un antécédent de maladie de Lyme avérée. Les agences d'évaluation des technologies de la santé évitent de se prononcer étant donné l'absence de définition claire de la condition des patients ou elles proposent une nouvelle entité dans laquelle ces bactéries ne sont plus considérées comme les seuls agents étiologiques possibles.
- Les cliniciens consultés ont aussi des avis partagés quant au rôle que pourraient avoir les bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* dans l'étiologie des symptômes persistants, qu'il y ait, ou non, des antécédents de maladie de Lyme avérée. Certains soutiennent la vraisemblance d'une certaine forme persistante de l'infection, alors que d'autres estiment que la maladie de Lyme peut être causée par d'autres agents pathogènes ou infections concomitantes, ou ils croient davantage que les personnes ont différentes conditions dont l'origine n'est pas nécessairement infectieuse ou para-infectieuse. Par ailleurs, certains ont évoqué la plausibilité que l'infection par les bactéries du complexe ou d'autres facteurs aient un rôle déclencheur et entraînent une cascade complexe d'interactions, qui serait à l'origine des manifestations (p. ex. syndrome auto-inflammatoire).
- Les tests sérologiques qui servent à compléter le tableau clinique dans le contexte de la maladie de Lyme semblent avoir des limites importantes, dont leur dépendance par rapport à la mise en place d'une réponse immunitaire et le fait que les tests commerciaux ne sont pas conçus pour détecter toutes les génoespèces du complexe *B. burgdorferi s.l.*

- Parmi les autres approches et analyses de laboratoire évaluées dans les présents travaux, aucune n'est spécifique aux bactéries du complexe *B. burgdorferi s.l.* Alors que certaines renseignent sur l'état du système immunitaire de la personne, d'autres informent sur l'étiologie, à savoir si elle est infectieuse ou non. Aucune étude qui aurait évalué la contribution de ces approches et analyses de laboratoire au processus diagnostique des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme n'a été repérée par la recherche systématique de la littérature scientifique.
- Les essais cliniques relatifs aux traitements anti-infectieux prolongés, simples ou combinés, suggèrent que ces traitements 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 qui avaient eu une maladie de Lyme avérée, compromettent toutefois le niveau de certitude à l'égard de ces résultats. De plus, les résultats sont difficilement généralisables à l'ensemble des personnes ayant des symptômes persistants attribués à la maladie de Lyme puisque certaines n'ont pas d'antécédent de maladie de Lyme avérée.
- Différentes approches thérapeutiques, pharmacologiques ou non, sont proposées dans la littérature, dans les sites Web des groupes d'intérêts et dans les différents médias sociaux pour soulager les symptômes persistants, prévenir les récurrences, renforcer le système immunitaire ou traiter une infection active. Toutefois, peu d'entre elles ont fait l'objet d'une publication scientifique, tant chez les personnes qui ont un antécédent de maladie de Lyme avérée que chez celles qui n'en ont pas.
- Malgré l'incertitude scientifique qui règne sur les plans de l'étiologie des symptômes persistants et des approches diagnostiques et thérapeutiques à privilégier, les travaux ont révélé les certitudes suivantes :
 - il y a un besoin de rehausser et de consolider les connaissances sur la maladie de Lyme au Québec afin de favoriser un diagnostic et une prise en charge précoce pour éviter les complications;
 - la qualité de vie des adultes et des enfants qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme peut être fortement affectée par des symptômes parfois très incapacitants, ce qui amène aussi des défis à relever pour les proches qui fournissent des soins et du soutien;
 - l'expérience de soins de ces personnes est souvent caractérisée par une longue période d'errance médicale;

- le diagnostic de maladie de Lyme pourrait ne pas avoir été considéré ou avoir été écarté à tort chez certaines de ces personnes (de 10 % à 15 %), mais un diagnostic différent devrait être établi pour la majorité des autres à la suite d'une investigation clinique approfondie;
 - la prise en charge de cette clientèle est actuellement très hétérogène et souvent fragmentée;
 - certaines de ces personnes, insatisfaites de la réponse offerte par le système de santé québécois, entreprennent des démarches personnelles afin de pallier cette situation;
 - comme c'est le cas pour d'autres problématiques complexes et souvent chroniques (p. ex. fibromyalgie, fatigue chronique, etc.), il semble que l'offre de service soit sous-optimale et peu intégrée dans le système de santé et de services sociaux du Québec pour les adultes et enfants qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme. Leurs besoins s'inscrivent difficilement dans l'organisation existante.
- Des modèles intéressants de prise en charge ont été repérés, dont celui de la France. Au-delà de leur appellation liée à la maladie de Lyme, les centres de référence français offrent, pour les cas complexes, une investigation clinique approfondie sans pression de temps et la possibilité d'une évaluation complémentaire multidisciplinaire. Globalement, ces centres favorisent la prise en charge du patient dans la filière de soins appropriée avec un suivi individualisé, et ce, peu importe le diagnostic établi (maladie infectieuse ou non, p. ex. syndrome auto-inflammatoire, auto-immun, etc.).

Recommandations de l'INESSS

À la lumière de l'ensemble des constats, l'INESSS formule quatre recommandations visant à soutenir le développement et l'utilisation des connaissances scientifiques et cliniques ainsi que l'amélioration de la prise en charge diagnostique et thérapeutique des adultes et enfants qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme, qu'ils aient ou non un antécédent de maladie de Lyme avérée.

Dans un premier temps, compte tenu des répercussions associées à un diagnostic tardif ou à un sous-diagnostic de la maladie de Lyme, l'INESSS réitère, par le biais d'une recommandation, l'importance de rehausser la sensibilisation et les connaissances des professionnels de la santé à propos de cette maladie. Une deuxième recommandation est formulée, visant essentiellement à mettre à profit l'expertise développée par certains cliniciens, notamment en Estrie et en Montérégie, pour soutenir les cliniciens moins familiarisés avec la maladie de Lyme.

RECOMMANDATIONS AU REGARD DE L'AMÉLIORATION GÉNÉRALE DES CONNAISSANCES ET DE L'EXPERTISE RELATIVES À LA MALADIE DE LYME AUX STADES LOCALISÉ ET DISSÉMINÉS	CONSENSUS
1. Afin de poursuivre les efforts pour sensibiliser les professionnels de la santé aux manifestations cliniques de la maladie de Lyme aux stades localisé et disséminés et de s'assurer que les traitements dont l'efficacité a été démontrée puissent être offerts le plus tôt possible dans le décours de la maladie : <ul style="list-style-type: none">• les ordres professionnels, fédérations et associations concernées devraient développer et offrir à leurs membres des activités de formation ciblées sur ces sujets;• les établissements d'enseignement, notamment les facultés de médecine, de pharmacie et de soins infirmiers des différentes universités québécoises, devraient s'assurer qu'une formation mise à jour est à la disposition de leurs étudiants.	Unanime
2. Dans l'optique de renforcer l'expertise en deuxième ligne puis de soutenir les services de première ligne en ce qui a trait à la maladie de Lyme aux stades localisé et disséminés, des modalités structurantes devraient être établies. Convenues entre le MSSS et les organisations médicales et ordres professionnels concernés, ces modalités pourraient notamment inclure la promotion d'activités de réseautage et de soutien par les pairs par l'entremise d'une plateforme collaborative interprofessionnelle et multidisciplinaire (p. ex. communauté de pratique).	Unanime

Dans un deuxième temps, étant donné toute l'incertitude scientifique qui règne sur le plan de l'étiologie des symptômes et de la physiopathologie, et puisqu'une meilleure compréhension pourrait éventuellement permettre d'améliorer la prise en charge diagnostique et thérapeutique des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme, l'INESSS énonce une recommandation qui vise à sensibiliser le ministère de la Santé et des Services sociaux et les instances de gouvernance concernées à la nécessité de soutenir la recherche à cet égard. Cette recommandation réaffirme du même coup le besoin de poursuivre la recherche sur la maladie de Lyme aux stades localisé et disséminés, qui avait été révélé à l'occasion des premiers travaux.

RECOMMANDATION AU REGARD DE L'AMÉLIORATION DES CONNAISSANCES RELATIVES À LA MALADIE DE LYME AUX STADES LOCALISÉ ET DISSÉMINÉS AINSI QU'AUX SYMPTÔMES SYSTÉMIQUES GÉNÉRAUX ET PERSISTANTS ATTRIBUÉS À CETTE MALADIE	CONSENSUS
<p>3. Compte tenu de l'état actuel des connaissances scientifiques, tous les efforts devraient être consentis par les instances de gouvernance de la recherche pour soutenir la communauté scientifique, y compris les cliniciens, dans le développement et la mise en œuvre de protocoles de recherche respectant les normes d'excellence et de qualité afin :</p> <ul style="list-style-type: none"> • de permettre le développement de tests diagnostiques plus sensibles et spécifiques pour la maladie de Lyme aux stades localisé et disséminés et de produire des données probantes sur des traitements offerts dans ce contexte; • de documenter le profil des Québécois atteints de la maladie de Lyme, que leur cas réponde ou non à la définition nosologique du registre MADDO; • de mieux comprendre la physiopathologie des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme et l'implication clinique potentielle d'infections concomitantes (transmises par les tiques et opportunistes) ou d'autres étiologies non infectieuses (p. ex. toxicologie, auto-inflammation, auto-immunité); • de développer des outils diagnostiques et d'élaborer des approches diagnostiques appropriées à l'état de santé des personnes concernées; • d'identifier des schémas thérapeutiques efficaces et sécuritaires, notamment en développant des données probantes en appui aux thérapies qui sont parfois proposées sur une base empirique. 	<p style="text-align: center;">Unanime</p>

Enfin, dans le but d'améliorer la prise en charge diagnostique et thérapeutique de la clientèle ciblée par les travaux tout en facilitant la réalisation de projets de recherche et le réinvestissement des connaissances développées, l'INESSS formule une recommandation qui vise la mise en place d'une offre de service structurée qui permettrait de répondre aux besoins de la clientèle concernée et de favoriser la synergie entre les équipes de recherche et les cliniciens.

RECOMMANDATION AU REGARD DE L'OFFRE DE SOINS ET SERVICES POUR LES PERSONNES QUI PRÉSENTENT DES SYMPTÔMES SYSTÉMIQUES GÉNÉRAUX ET PERSISTANTS ATTRIBUÉS À LA MALADIE DE LYME	CONSENSUS
<p>4. Afin d'améliorer l'expérience de soins et de diminuer l'errance médicale des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme tout en soutenant l'intégration de la recherche et de la pratique clinique, le MSSS devrait favoriser la mise en place d'une offre de soins et de services au sein d'un ou de certains centres de référence désignés, lesquels présenteraient certaines caractéristiques importantes, notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> • assurer une investigation clinique approfondie axée sur une approche diagnostique globale et des évaluations complémentaires multidisciplinaires concertées lorsque cela est indiqué; • être développés au sein d'un établissement exerçant une mission universitaire, qui est en mesure de mener des travaux de recherche et de collecter des données cliniques en contexte réel de soins; • travailler en étroite collaboration avec les équipes de recherche au Québec, ailleurs au Canada et à l'international, qui mènent des travaux sur les symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme, avec ou sans antécédent de maladie de Lyme avérée; • être accessible à la clientèle adulte et pédiatrique ciblée par les présents travaux (c.-à-d. symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme avec ou sans antécédent de maladie de Lyme avérée); • valoriser le travail en interprofessionnalité et en multidisciplinarité et le faciliter par les moyens technologiques disponibles; • favoriser le recours à des schémas thérapeutiques sécuritaires et soutenus par des données probantes, lorsque cela est possible, et sinon s'assurer que toute thérapie expérimentale est balisée dans un cadre de recherche; • assurer la continuité avec les services médicaux, psychosociaux et de réadaptation en fonction des symptômes, des incapacités et des besoins compromis des patients; • soutenir la première et la deuxième lignes de services partout au Québec en établissant un réseau d'échanges bidirectionnel et en développant des outils appropriés (p. ex. services de téléexpertise). 	<p>Forte majorité</p>

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. De plus, elle n'a pas permis de statuer sur la contribution de nouvelles approches et analyses de laboratoire à l'établissement du diagnostic ni sur les avantages et les risques d'un traitement anti-infectieux prolongé, simple ou combiné, dans ce contexte. Les zones d'incertitude mises en lumière soutiennent le besoin que des travaux de recherche soient menés pour mieux comprendre l'étiologie de ces symptômes, développer des outils diagnostiques et identifier des schémas thérapeutiques efficaces et sécuritaires. Néanmoins, l'information colligée par le biais de différentes sources a mis en lumière que des personnes, avec ou sans antécédent de maladie de Lyme avérée, présentent un ensemble de symptômes et d'incapacités pour lequel le système de santé actuel semble offrir peu d'options. La bonification voire le développement d'une nouvelle offre de service destinée aux populations visées par les travaux permettrait d'améliorer l'accès aux soins, la fluidité et la satisfaction de l'utilisateur tout au long de son parcours de soins.

RÉFÉRENCES

- Ali A, Vitulano L, Lee R, Weiss TR, Colson ER. Experiences of patients identifying with chronic Lyme disease in the healthcare system: A qualitative study. *BMC Fam Pract* 2014;15:79.
- 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.
- Aucott JN, Rebman AW, Crowder LA, Kortte KB. Post-treatment Lyme disease syndrome symptomatology and the impact on life functioning: Is there something here? *Qual Life Res* 2013;22(1):75-84.
- 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 tigecycline against persistent *Borrelia burgdorferi*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(2):643-51.
- 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.
- 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.
- 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 RRL, 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.
- Bouiller K, Klopfenstein T, Chirouze C. Consultation for presumed Lyme borreliosis: The need for multidisciplinary management. *Clin Infect Dis* 2019;68(11):1974.
- 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.

- 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.
- Brown JD. A description of 'Australian Lyme disease' epidemiology and impact: An analysis of submissions to an Australian Senate Inquiry. *Intern Med J* 2018;48(4):422-6.
- Cabello FC, Godfrey HP, Bugrysheva JV, Newman SA. Sleeper cells: The stringent response and persistence in the Borreliella (*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.
- 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.
- Chandra AM, Keilp JG, Fallon BA. Correlates of perceived health-related quality of life in post-treatment Lyme encephalopathy. *Psychosomatics* 2013;54(6):552-9.
- 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.
- 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.
- 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.
- Csallner G, Hofmann H, Hausteiner-Wiehle C. Patients with "organically unexplained symptoms" presenting to a borreliosis clinic: Clinical and psychobehavioral characteristics and quality of life. *Psychosomatics* 2013;54(4):359-66.

- 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.
- Dersch R, Sarnes AA, Maul M, Hottenrott T, Baumgartner A, Rauer S, Stich O. Quality of life, fatigue, depression and cognitive impairment in Lyme neuroborreliosis. *J Neurol* 2015;262(11):2572-7.
- Di Domenico EG, Cavallo I, Bordignon V, D'Agosto G, Pontone M, Trento E, et al. The emerging role of microbial biofilm in Lyme neuroborreliosis. *Front Neurol* 2018;9:1048.
- 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, 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.
- Franck M, Ghozzi 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.
- 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.
- Gocko X, Lenormand C, Lemogne C, Bouillier 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.
- 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.
- Haddad E, Chabane K, Jaureguiberry S, Monsel G, Pourcher V, Caumes E. Holistic approach in patients with presumed Lyme borreliosis leads to less than 10% of confirmation and more than 80% of antibiotic failures. *Clin Infect Dis* 2019;68(12):2060-6.
- 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). 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; 2018. Dis­pon­ible à : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-06/fiche_rbp_4_sppt-v1-180618.pdf.
- 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.

- 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.
- 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.
- 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. Rapport rédigé par Geneviève Morrow. 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. État des connaissances rédigé par Hélène Guay, Geneviève Morrow et Paula L. Bush. 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). Utilité clinique des différents profils d'antigènes détectés par immunobuvardage dans le contexte de la maladie de Lyme aux stades disséminés. Avis rédigé par Geneviève Morrow. 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). 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; 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). Maladie de Lyme – stades local et disséminés. Situation actuelle et accompagnement vers le changement. Rapport rédigé par Geneviève Morrow. Québec, Qc : INESSS; 2019a. 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). 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; 2019b. 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). 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; 2019c. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Biologie_medicale/Lyme_Diag-traitement/INESSS_Rapport_Lyme_Rx-Dx.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; 2019d. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Biologie_medicale/Lyme_PPE/INESSS_Rapport_PPE.pdf.
- Jacquet C, Goehringer F, Baux E, Conrad JA, Ganne Devonec MO, Schmutz JL, et al. Multidisciplinary management of patients presenting with Lyme disease suspicion. *Med Mal Infect* 2019;49(2):112-20.
- 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, Bouillier 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>.
- Johnson L, Wilcox S, Mankoff J, Stricker RB. Severity of chronic Lyme disease compared to other chronic conditions: A quality of life survey. *PeerJ* 2014;2:e322.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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, McSweegan 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.
- Larun L, Brurberg KG, Odgaard-Jensen J, Price JR. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;4(4):CD003200.
- 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.
- Ljostad U et Mygland A. The phenomenon of 'chronic Lyme'; an observational study. *Eur J Neurol* 2012;19(8):1128-35.
- Locke JW. Complement evasion in *Borrelia* spirochetes: Mechanisms and opportunities for intervention. *Antibiotics (Basel)* 2019;8(2):80.
- 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.
- 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.
- Markowicz M, Kivaranovic D, Stanek G. Testing patients with non-specific symptoms for antibodies against *Borrelia burgdorferi* sensu lato does not provide useful clinical information about their aetiology. *Clin Microbiol Infect* 2015;21(12):1098-103.
- 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;66:607-9.
- 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, Mège 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 morrellons 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.

- Ministère des Solidarités et de la Santé. Instruction no DGS/VSS1/DGOS/PF2/2018/258 du 26 novembre 2018 relative aux modalités de reconnaissance des centres de référence et d'identification des centres de compétence pour la prise en charge des maladies vectorielles à tiques (MVT). Paris, France : Ministère des Solidarités et de la Santé; 2018. Disponible à : https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2019/19-01/ste_20190001_0000_0046.pdf.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *BMJ* 2009;339:b2535.
- 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.
- Nassar-Sheikh Rashid A, Boele van Hensbroek M, Kolader M, Hovius JW, Pajkrt D. Lyme Borreliosis in children: A tertiary referral hospital-based retrospective analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2018;37(2):e45-7.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lyme disease. NICE guideline [NG95]. Londres, Angleterre : NICE; 2018. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng95>.
- 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.
- Oczko-Grzesik B, Kepa L, Puszcz-Matlinska M, Pudlo R, Zurek A, Badura-Glabik T. Estimation of cognitive and affective disorders occurrence in patients with Lyme borreliosis. *Ann Agric Environ Med* 2017;24(1):33-8.
- 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.
- 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.
- 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, Monroe JA. The effect of artesunate on short-term memory in Lyme borreliosis. *Med Hypotheses* 2017;105:4-5.
- Rebman AW, Aucott JN, Weinstein ER, Bechtold KT, Smith KC, Leonard L. Living in limbo: Contested narratives of patients with chronic symptoms following Lyme disease. *Qual Health Res* 2017a;27(4):534-46.
- Rebman AW, Bechtold KT, Yang T, Mihm EA, Soloski MJ, Novak CB, Aucott JN. The clinical, symptom, and quality-of-life characterization of a well-defined group of patients with posttreatment Lyme disease syndrome. *Front Med (Lausanne)* 2017b;4:224.
- 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.e9-15.
- Sapi E, Gupta K, Wawrzyniak 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.
- Shapiro ED. Repeat or persistent Lyme disease: Persistence, recrudescence or reinfection with *Borrelia burgdorferi*? *F1000Prime Rep* 2015;7:11.
- 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.

- 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, 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Weinstein ER, Rebman AW, Aucott JN, Johnson-Greene D, Bechtold KT. Sleep quality in well-defined Lyme disease: A clinical cohort study in Maryland. *Sleep* 2018;41(5):zsy035.
- Wormser GP, Weitzner E, McKenna D, Nadelman RB, Scavarda C, Molla I, et al. Long-term assessment of health-related quality of life in patients with culture-confirmed early Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2015;61(2):244-7.

- 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, Klempner MS, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2006;43(9):1089-134.
- 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.
- Zomer TP, Barendregt JN, van Kooten B, van Bemmelen T, Landman GW, van Hees BC, Vermeeren YM. Non-specific symptoms in adult patients referred to a Lyme centre. *Clin Microbiol Infect* 2019;25(1):67-70.
- Zomer TP, Vermeeren YM, Landman GW, Zwerink M, van Hees BC, van Bemmelen T, van Kooten B. Depressive symptoms in patients referred to a tertiary Lyme center: High prevalence in those without evidence of Lyme borreliosis. *Clin Infect Dis* 2017;65(10):1689-94.

ANNEXE A

Guide d'entretien - modèles de prise en charge de la maladie de Lyme

Cette annexe présente le guide d'entretien qui a servi aux consultations virtuelles ou téléphoniques avec le responsable du service de soins collaboratif spécialisé pour la maladie de Lyme au Manitoba (Canada) et des responsables de trois des cinq centres de référence pour les maladies à transmission vectorielle (MVT) en France. Le guide présenté est celui utilisé à l'occasion de la rencontre avec le responsable du centre de référence des maladies vectorielles à tiques affilié au Centre hospitalier intercommunal de Villeneuve-Saint-Georges (CHIV).

Population ciblée
1. Quels sont les patients qui bénéficient d'une prise en charge adaptée par le centre spécialisé MVT du CHIV? p. ex. : a) Patients qui ont eu un diagnostic de maladie de Lyme et présentent des symptômes persistants post-traitement; b) Patients qui présentent un tableau clinique compatible (ou évocateur de la maladie de Lyme) avec une ML (p. ex. facteurs de risque, symptômes) et une sérologie négative; c) Patients qui présentent un tableau clinique peu évocateur de la maladie de Lyme, qui ont des symptômes polymorphes persistants non expliqués avec une sérologie de Lyme positive; d) Patients qui présentent un tableau clinique peu évocateur de la maladie de Lyme, qui ont des symptômes polymorphes persistants non expliqués avec une sérologie de Lyme négative.
2. Est-ce que le centre spécialisé MVT du CHIV prend en charge autant les enfants et les femmes enceintes que les adultes?
Fonctionnement des centres spécialisés MVT et PEC des patients
3. Qui sont les « référents » (médecins généralistes ou spécialistes, quelle proportion)? 3.1. Acceptez-vous des « autoréférences » de patients?
4. Y a-t-il des prérequis ou des étapes qui doivent avoir été suivies préalablement par les médecins « référents » avant de pouvoir orienter un patient vers le centre spécialisé MVT du CHIV? (p. ex. bilan sanguin ou autres examens paracliniques, traitements antibiotiques d'un érythème migrant ou traitement d'épreuve, etc.)
5. Avez-vous conçu un formulaire destiné aux « référents »? Le cas échéant, accepteriez-vous de le partager avec nous?
6. Lorsqu'un cas est « référé » au centre spécialisé MVT du CHIV, y a-t-il une personne (ou un groupe de personnes) qui évalue l'admissibilité du cas? (p. ex. infirmière, coordonnateur)
7. Quelles sont les raisons les plus fréquentes qui justifieraient le refus d'une consultation dans le centre spécialisé MVT du CHIV? 7.1. En cas de refus, vers quel autre corridor (ou quels autres corridors) de services les patients sont-ils généralement dirigés en France (p. ex. douleur chronique, fatigue chronique, maladies rares, etc.)?

Fonctionnement des centres spécialisés MVT et PEC des patients
<p>8. Lorsque la demande est acceptée, quel est le parcours de soins du patient? – p. ex., lors de la première consultation médicale, les patients sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> • évalués (par qui?) en fonction des symptômes rapportés par un spécialiste approprié; • vus, peu importe leur histoire clinique ou les symptômes évoqués, par deux spécialistes différents (interniste/neurologue ou infectiologue/généraliste). <p>8.1. Le suivi des avantages et des effets indésirables des médicaments prescrits est fait par qui (médecins du centre, infirmière du centre, « référent »)?</p>
<p>9. En général, est-ce que tous les cas évalués sont abordés aux réunions de concertation multidisciplinaire?</p> <p>9.1. Quels sont les enjeux dans la planification et l'organisation de ce type de rencontre?</p> <p>9.2. Est-ce que le médecin « référent » assiste aux rencontres de concertation?</p>
<p>10. En moyenne, combien de temps un patient doit-il attendre avant d'avoir un rendez-vous avec un médecin au centre spécialisé MVT du CHIV?</p>
<p>11. En moyenne, combien de nouveaux patients sont vus chaque semaine au centre spécialisé MVT du CHIV?</p>
<p>12. En moyenne, combien d'heures sont consacrées à un patient?</p> <p>12.1. Lors de la première évaluation?</p> <p>12.2. Tout au long du continuum de soins?</p>
<p>13. Offrez-vous un service de télémédecine pour les régions plus éloignées?</p>
<p>14. Selon la plausibilité clinique, est-ce qu'il arrive que des médecins du centre spécialisé MVT du CHIV prescrivent un traitement d'épreuve?</p> <p>14.1. Chez qui (prérequis)?</p> <p>14.2. En quoi consiste-t-il?</p> <p>14.3. Est-il balisé dans un cadre de recherche?</p>
<p>15. Selon la plausibilité clinique, est-ce qu'il arrive que des médecins du centre spécialisé MVT du CHIV prescrivent des anti-infectieux de façon non orthodoxe (p. ex. combinaison de plusieurs molécules, durée prolongée)?</p> <p>15.1. Est-ce balisé dans un cadre de recherche?</p>
<p>16. Est-ce que le centre spécialisé MVT du CHIV offre des services de réadaptation ou en santé mentale en complément aux services médicaux pour répondre aux besoins compromis des patients concernant leur qualité de vie?</p>

Recherche et formation

17. Est-ce que vous colligez des données cliniques dans une base de données informatisée pour, s'il y a lieu, broser un portrait clinique des populations que vous prenez en charge dans le centre spécialisé MVT du CHIV? Le cas échéant, pouvez-vous nous en expliquer le fonctionnement? Avez-vous conçu un formulaire standardisé que vous pourriez partager avec nous?

18. Y a-t-il des travaux de recherche qui sont conduits au centre spécialisé MVT du CHIV? Si oui, de quelle nature? (p. ex. co-infections, diagnostics différentiels, profil des patients qui se présentent, tests diagnostiques, traitements, etc.)

19. Y a-t-il des activités de formation qui sont offertes par le centre spécialisé MVT du CHIV et, si oui, à qui sont-elles destinées? (p. ex. professionnels exerçant dans les centres spécialisés MVT, praticiens exerçant en ambulatoire, etc.)

Mise en œuvre

20. Selon l'expérience des différents cliniciens qui exercent au centre spécialisé MVT du CHIV et les commentaires recueillis jusqu'à présent chez les patients :

20.1. Quels sont les conditions gagnantes ou les éléments facilitateurs à mettre en application pour une prise en charge réussie de ce type de clientèle?

20.2. Quels sont les enjeux et les barrières qui ont été mentionnés ou rencontrés jusqu'à présent?

21. Selon l'expérience et les commentaires recueillis jusqu'à présent, est-ce que le centre spécialisé MVT du CHIV semble répondre adéquatement aux besoins exprimés par :

21.1. Les patients?

21.2. Les différents spécialistes?

21.3. Les médecins généralistes (« référents »)?

ANNEXE B

Guide d'entretien - Centres d'expertise en gestion de la douleur chronique

Cette annexe présente le guide d'entretien qui a servi aux consultations virtuelles avec les coordonnateurs et responsables des quatre centres d'expertise en gestion de la douleur chronique du Québec.

Population ciblée
1. On sait qu'il y a quatre centres d'expertise en gestion de la douleur chronique (CEGDC) au Québec, qui prennent en charge quatre types de douleur chronique. Pourriez-vous nous parler un peu de leur mode de fonctionnement et nous indiquer quels types de professionnels de la santé y travaillent?
2. Pourriez-vous nous expliquer les principales clientèles prises en charge (type de douleur chronique, fibromyalgie, fatigue chronique, autres)?
3. À votre connaissance, parmi cette clientèle, trouve-t-on parfois : a) des patients qui ont des symptômes persistants post-traitement d'une maladie de Lyme diagnostiquée au Québec? b) des patients qui présentent des symptômes systémiques persistants post-traitement de la maladie de Lyme non expliqués (sérologie de Lyme positive selon le LSPQ)? c) des patients qui présentent un tableau clinique peu évocateur de la maladie de Lyme, qui ont des symptômes systémiques persistants non expliqués et une sérologie de Lyme négative, mais qu'ils attribuent à la maladie de Lyme?
4. Est-ce que le centre prend en charge autant les enfants et les femmes enceintes que les adultes?

Fonctionnement du centre
5. Qui sont les « référents » (médecins de famille ou spécialistes, dans quelle proportion)?
6. Y a-t-il des prérequis ou des étapes qui doivent avoir été suivies au préalable par les médecins « référents » avant de pouvoir orienter un patient vers le centre (p. ex. si le patient a vu plusieurs médecins spécialistes)?
7. Avez-vous conçu un formulaire à l'usage des « référents »? Le cas échéant, accepteriez-vous de le partager avec nous?
8. Lorsqu'un cas est orienté vers le centre, y a-t-il une personne ou un groupe de personnes qui évaluent l'admissibilité de ce cas (p. ex. infirmière, coordonnateur)?
9. Quelles sont les raisons invoquées le plus fréquemment pour justifier le refus d'une consultation dans le centre? 9.1. En cas de refus, vers quel autre corridor (ou quels autres corridors) de services les patients sont-ils généralement dirigés?
10. Lorsque la demande a été acceptée, quel est le parcours de soins du patient? P. ex., lors de la première consultation médicale, les patients sont : <ul style="list-style-type: none">• évalués (par qui?), en fonction des symptômes rapportés, par un spécialiste approprié;• rencontrés, peu importe leur histoire clinique ou les symptômes évoqués, par des spécialistes différents (p. ex., interniste/neurologue ou infectiologue/généraliste);

Fonctionnement du centre
<ul style="list-style-type: none"> le suivi des avantages et des effets indésirables des médicaments prescrits est fait par qui (médecins du centre, infirmière du centre, « référent »)?
<p>11. En général, est-ce que tous les cas évalués sont abordés aux réunions de concertation multidisciplinaire?</p> <p>11.1. Quels sont les enjeux dans la planification et l'organisation de ce type de rencontre?</p> <p>11.2. Est-ce que le médecin « référent » assiste aux rencontres de concertation?</p>
<p>12. En moyenne, combien de temps un patient doit-il attendre avant d'avoir un rendez-vous avec un médecin au centre?</p>
<p>13. En moyenne, combien d'heures sont consacrées à un patient :</p> <p>13.1. Lors de la première évaluation?</p> <p>13.2. Tout au long du continuum de soins?</p>
<p>14. Est-ce que le centre offre des services de réadaptation ou de santé mentale en complément aux services médicaux pour répondre aux besoins compromis des patients relativement à leur qualité de vie ou est-ce que vous les dirigez vers des corridors de services disponibles au Québec?</p>
<p>15. Croyez-vous que la prise en charge des patients avec des symptômes multisystémiques persistants sans étiologie circonscrite est adéquate au Québec et, le cas échéant, comment pourrait-on l'améliorer? Quelles sont les barrières? Quels sont les facteurs facilitants?</p>

ANNEXE C

Appréciation de l'ensemble de la preuve

L'analyse de l'ensemble de la preuve a pour objectif de rassembler, intégrer et synthétiser l'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles qui répondent à chacune des questions cliniques ou de pratique afin d'élaborer des recommandations.

Pour chacune des questions cliniques ou de pratique, l'ensemble de la preuve est exposé et apprécié selon les cinq critères suivants ([tableau C-1](#)).

- Le **niveau de preuve scientifique**, qui reflète la confiance dans les résultats des données scientifiques (voir l'annexe C du document d'annexes complémentaires de l'état des connaissances sur la plausibilité que la maladie de Lyme soit à l'origine de symptômes persistants [INESSS, 2021d]).
- L'**applicabilité de l'intervention** dans son contexte, à savoir la mesure dans laquelle les énoncés de preuve scientifique peuvent être appliqués à la pratique. Elle est évaluée à partir des données contextuelles et expérientielles. Certains facteurs organisationnels (disponibilité d'une équipe formée, de l'équipement spécialisé, de tests ou d'autres ressources) ou culturels (attitudes à l'égard des questions de santé, en particulier ceux qui compromettent l'observance des recommandations), par exemple, peuvent en restreindre l'applicabilité.
- L'**acceptabilité**, qui renvoie à l'acceptation par les personnes concernées des risques (ou inconvénients) et avantages associés à une intervention ou un traitement. Elle repose sur la prise en considération des données expérientielles, c'est-à-dire l'expérience, les valeurs et les préférences des professionnels, des patients, des usagers ou des proches aidants.
- L'**impact de l'application des interventions et les répercussions potentielles** de la mise en œuvre des recommandations envisagées sur la population cible, sur les pratiques et sur les ressources humaines, matérielles et organisationnelles.
- Le **rapport entre les avantages et les risques, à savoir** l'évaluation du niveau d'équilibre entre les avantages, les inconvénients, les risques et les coûts associés aux recommandations découlant de l'analyse de l'ensemble de la preuve.

Tableau C-1 Critères décisionnels pour l'appréciation de l'ensemble de la preuve

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

ANNEXE D

Formulation des recommandations

Les recommandations formulées sont reconnues comme des interventions souhaitables. Elles sont établies en considérant le schéma analytique de l'ensemble de la preuve dressé au préalable ([annexe C](#)) et le degré de consensus au sein du comité d'excellence clinique dans un processus délibératif. De plus, les recommandations sont formulées de façon à refléter la confiance dans le fait que les effets positifs d'une intervention l'emporteront sur les effets indésirables et dans le niveau attendu d'adoption de ces recommandations par les utilisateurs du guide (tableau D-1).

Tableau D-1 Formulaire d'appréciation des recommandations

Niveau de consensus basé sur l'ensemble de la preuve	Interprétation des recommandations	Directive pour la formulation de la recommandation
<p>Le groupe de travail est certain que l'intervention ou la décision :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ est associée à une obligation légale; ✓ peut avoir des conséquences sérieuses sur la santé ou le bien-être de la population si elle n'est pas appliquée. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour la pratique L'intervention <u>doit ou ne doit pas être appliquée</u> à l'ensemble des patients, usagers ou proches aidants. 	<p>La recommandation est formulée comme une norme ou une obligation, en utilisant le verbe « devoir ».</p>
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour les décideurs publics La recommandation <u>doit ou ne doit pas être appliquée</u> à l'ensemble des situations. 	
<p>Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé, que :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ pour la grande majorité des situations, des patients, usagers ou proches aidants, les avantages l'emportent sur les inconvénients, ou l'inverse; ✓ l'intervention ou le choix de la décision est efficient (coût-efficacité). 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour la pratique L'intervention <u>devrait ou ne devrait pas être appliquée</u> à la grande majorité des patients, usagers ou proches aidants, dans la majorité des situations. 	<p>La recommandation est formulée comme une instruction directe, en utilisant le verbe « devoir » à la forme conditionnelle, suivi d'un verbe d'action.</p> <p><i>Exemples : « l'intervention X devrait être offerte ... », « ...devrait être proposée... », « le clinicien devrait discuter... ».</i></p>
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour les décideurs publics La recommandation <u>devrait être appliquée</u> à l'ensemble des situations. 	
<p>Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé, que :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ pour la grande majorité des situations, des patients, usagers ou proches aidants, les avantages l'emportent sur les inconvénients, ou l'inverse; ✓ l'intervention ou le choix de la décision est efficient (coût efficacité); ✓ d'autres options d'intervention ou d'autres choix décisionnels tout aussi efficaces sont disponibles et peuvent être considérés. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour la pratique L'intervention <u>pourrait ou ne pourrait pas être appliquée</u> selon les circonstances cliniques, les valeurs ou les préférences des patients, usagers ou proches aidants. 	<p>La recommandation est formulée comme une instruction directe, en utilisant le verbe « pouvoir » à la forme conditionnelle, suivi du verbe « considérer ».</p> <p><i>Exemple : « ...l'intervention X pourrait être considérée... »; « l'usage de X pourrait être considéré... »</i></p>
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour les décideurs publics La recommandation <u>pourrait être appliquée</u> selon le contexte organisationnel. 	

Niveau de consensus basé sur l'ensemble de la preuve	Interprétation des recommandations	Directive pour la formulation de la recommandation
<p>Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé, que :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ malgré l'absence de preuve scientifique, la preuve issue des données expérientielles est suffisante pour l'élaboration d'une recommandation applicable à la plupart des patients, usagers ou proches aidants ou à certains choix décisionnels. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour la pratique L'intervention <u>est considérée</u> au cas par cas selon les circonstances cliniques, les préférences et les valeurs des patients, usagers ou proches aidants. ▪ Pour les décideurs publics Le choix décisionnel <u>est considéré</u> au cas par cas selon le contexte organisationnel. 	<p>Le verbe « considérer » est employé.</p>

ANNEXE E

Traitement des commentaires des lecteurs externes

La pertinence du contenu et la qualité scientifique globale des travaux ont été évaluées par trois lecteurs externes. Le guide ci-dessous leur a été fourni pour les aider dans leur évaluation. Leurs commentaires portant sur les aspects épidémiologiques, professionnels et organisationnels sont reproduits dans le [tableau E-1](#), alors que ceux relatifs aux aspects physiopathologiques, cliniques, technologiques (modalités diagnostiques) et thérapeutiques sont présentés à l'annexe D du document d'annexes complémentaires de l'état des connaissances sur la plausibilité que la maladie de Lyme soit à l'origine de symptômes persistants [INESSS, 2021d].

Dossier :

Lecteur :

Ce guide vise à vous assister dans votre travail de révision du document en présentant les différents éléments à examiner. Nous vous demandons d'y inscrire directement vos commentaires.

Merci de votre collaboration.

1. CONTENU GÉNÉRAL

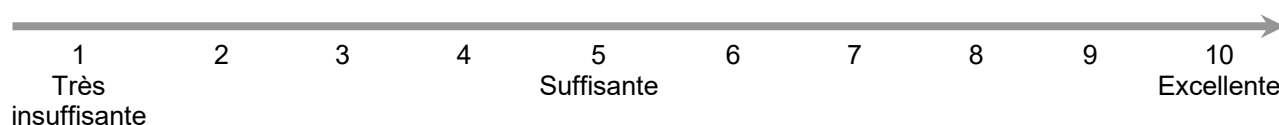
1. Le rapport est-il facile à lire? Les informations sont-elles bien présentées?
2. Le résumé est-il accessible pour un lecteur non spécialiste?
3. La méthodologie est-elle robuste?
4. Les éléments de réflexion sont-ils tous présents?
5. L'analyse des données est-elle concise et pertinente?
6. Les résultats de l'évaluation sont-ils clairement présentés?
7. Les conclusions sont-elles claires, en lien avec l'analyse qui précède?
8. Les recommandations sont-elles applicables dans le contexte actuel québécois?
9. Les références sont-elles complètes et d'actualité?

3. CONTENU SPÉCIFIQUE

Vous êtes invité à commenter plus en détail les sections pour lesquelles vous avez une expertise particulière.

4. QUALITÉ SCIENTIFIQUE

De façon globale, sur une échelle de 1 à 10, comment qualifieriez-vous la qualité scientifique de ce rapport?



___ / 10

5. TRANSFERT DE CONNAISSANCES

Vos réponses serviront à développer notre stratégie de transfert des connaissances suivant la publication de ce document.

1. Quels groupes **spécifiques**, parmi les cliniciens, professionnels de la santé, décideurs, ou la population en général, pourraient bénéficier des informations contenues dans cet avis?

Tableau E-1 Traitement des commentaires des lecteurs externes

COMMENTAIRES DU LECTEUR EXTERNE	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
D^r Alex Carignan, microbiologiste-infectiologue, CIUSSS de l'Estrie - CHUS	
<i>Commentaires généraux</i>	
<p>AC : <i>Voici une version commentée de cet excellent travail, très bien nuancée et qui résume parfaitement une situation très complexe.</i></p> <p>Par manque de temps étant donné la pandémie de COVID-19, le Dr Carignan n'a pas répondu aux questions du Guide de lecture.</p>	Aucune réponse requise.
<i>Résumé</i>	
<p>La communauté médicale est divisée quant à la possibilité que la maladie de Lyme puisse être à l'origine de symptômes systémiques généraux et persistants.</p> <p>AC : <i>La communauté médicale est-elle réellement divisée? Si c'est le cas, il faudrait appuyer cette donnée d'une référence (sondage, autre?)</i></p>	<p>Dans le contexte de la phrase, la communauté médicale se réfère à l'ensemble des médecins, indépendamment de leur pratique. Les résumés ne contiennent jamais de référence. Cette phrase est reprise dans la section sur la problématique dans l'introduction, mais aucune référence n'a été ajoutée puisque les divergences d'opinions se trouvent partout à travers le document et que les références correspondantes sont inscrites.</p>
<p>De plus, certaines personnes qui sont aux prises avec de tels symptômes et qui en recherchent la cause sortent du système de santé québécois conventionnel et se tournent vers des cliniciens pratiquant ailleurs ou ont recours à des analyses effectuées par des <u>laboratoires spécialisés privés</u> ou à des <u>traitements non orthodoxes</u> publicisés à travers les sites Web et les médias sociaux.</p> <p>AC : <i>Je ferais attention à l'usage du terme « spécialisé » utilisé dans ce contexte.</i></p> <p>AC : <i>Traitements alternatifs? Comme orthodoxe réfère à quelque chose de dogmatique</i></p>	<p>Les corrections suivantes ont été apportées un peu partout dans le texte :</p> <ul style="list-style-type: none"> • certains laboratoires privés; • autres options de traitement.
<p>Résultat (titre de section)</p> <p>AC : <i>« Résultats et discussion »?, puisque les paragraphes qui suivent ne relatent pas uniquement des résultats mais aussi leur interprétation.</i></p>	Ce changement n'a pas été fait pour demeurer cohérent avec les autres documents produits.
D^r Michael Libman, microbiologiste-infectiologue, CUSM	
<i>Commentaires généraux</i>	
<p><u>ML</u> : <i>In general, this is a fantastic piece of work. I would say that essentially all the relevant information has been included. Unfortunately, this means that it is very long, and will not be read by very many people. Nevertheless, it is an excellent review for those who will want to understand all the</i></p>	<p>Le document original a été « retravaillé » afin que l'information soit mieux synthétisée. Des renvois à l'état des connaissances sur la plausibilité que la maladie de Lyme soit à l'origine de symptômes persistants ont été ajoutés [INESSS, 2021d].</p>

COMMENTAIRES DU LECTEUR EXTERNE	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
<p><i>complexities of the topic, and the related debates. The writers have done an excellent job at trying to include summary points and tables. Nevertheless, it remains almost impossible to turn this discussion into a simple list of summary points that are truly informative. Therefore, this document is most likely to be read and used by those who are responsible for forming public policy around this problem, and by clinicians given the responsibility to improve services. It is not going to be that relevant for the majority of clinicians, who will need something quite different: algorithms for the diagnosis and management of patients with these types of chronic conditions.</i></p> <p><u>Réponses aux questions du Guide de lecture</u> Le résumé est-il accessible pour un lecteur non spécialiste? <i>In the end, this document appears to me to be aimed at administrators and clinicians responsible for organising the provision of services. It is far too technical, and too philosophical to be aimed at first or even second line clinicians.</i> La méthodologie est-elle robuste? <i>Yes, robust and exhaustive</i> Les éléments de réflexion sont-ils tous présents? <i>This is exceptionally complete.</i> L'analyse des données est-elle concise et pertinente? <i>Pertinent yes. Concise : certainly not, but nor should it be, in my opinion.</i> Les résultats de l'évaluation sont-ils clairement présentés? <i>Yes – the presentation, and the summary points and tables are very clear.</i> Les conclusions sont-elles claires, en lien avec l'analyse qui précède? <i>See below, section 2.</i> Les références sont-elles complètes et d'actualité? <i>Yes</i></p>	<p>Le document est effectivement destiné aux décideurs. Une fiche-synthèse récapitulant les constats des travaux a été produite pour outiller les professionnels de la santé.</p>
<p><u>Prise en charge et continuum de soins</u> Section 4 – général</p> <p>ML : <i>To me, what is most clear is that we do not have a big problem with clinicians not being familiar with the data on the diagnosis and management of Lyme. The data is in fact very limited, and the problem is rather the lack of confidence among clinicians that they are not “missing something”. The big problem is the prise en charge of anyone with this complex syndrome.</i></p> <p><i>Although this has become the focus of section 4, I am still not quite satisfied with the emphasis. I understand that the assigned mission is the question of chronic Lyme, and surrounding questions. But what is clear in</i></p>	<p>Une modification a été faite à la discussion pour faire ressortir que le diagnostic qui sera établi ne sera pas forcément celui de la maladie de Lyme et que la problématique se situe davantage sur le plan des tableaux cliniques complexes.</p> <p><u>Discussion – bilan des principaux constats</u> « Ces derniers mentionnent toutefois que la force d'une telle offre de service devrait reposer sur le maintien d'une vision neutre et non axée sur la maladie de Lyme ou des maladies vectorielles à tiques, pour deux raisons principales. D'une part, il est attendu qu'un diagnostic différent de</p>

COMMENTAIRES DU LECTEUR EXTERNE	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
<p><i>my mind, and from section 4, is that the real problem is the entire syndrome of chronic systemic systems such as fatigue, pain, cognitive difficulties, etc. As pointed out, many cases start with a label of Lyme, but when the evaluation is done, only a small fraction retain a diagnosis of Lyme. In fact, what is essentially the same syndrome is given a variety of labels – in my area, I have many identical cases, but they are told or believe they have a parasitic infection. If they are labelled fibromyalgia, they go to rheumatology. If they are labelled as immune deficient, they end in immunology. If there is a stronger neurologic component they get labelled with various neurodegenerative diseases, or multiple sclerosis, etc.</i></p> <p><i>Even if the mandate of this group is Lyme, what has been identified is a larger problem. We need an infrastructure to diagnose and manage this broad clinical syndrome. Lyme is probably implicated in only a small fraction in Quebec. Other infections account for another fraction. (If interested, you could look at the literature on chronic symptoms associated with Giardia that has come from Norway. There are many parallels with Lyme). Then there is the wide range of immunologic, malignant, inflammatory, psychiatric, and other causes, and the large fraction which we simply do not understand at all, and can only treat symptomatically. In effect, section 4 makes most of this quite clear. I would only make it more evident in the recommendations that the focus on Lyme only diverts from real, larger problem.</i></p> <p><i>What is not here at all, and perhaps is needed as a separate project, is some kind of clinical algorithm for first and second line practitioner for assessing the syndrome of chronic fatigue/pain/neurocognitive dysfunction. There would be at least the outline of a diagnostic approach, including which types of tests to do for which types of symptoms, and the basics of investigation when there are abnormalities on first level screening. To some extent, this comprises half of all of medicine. But if the basics were done, there would be less concern that something important was missed, and it would make directed consultation much easier. The Lyme part would actually be very short: and evaluation of the risk: symptoms, activities, physical findings, geography, and Lyme serology. When these suggest that Lyme is unlikely, it is most important that other avenues be properly explored before coming back to “atypical Lyme”. Most importantly, there needs to be help with deciding that there is no answer with the current state of knowledge, and investigation should stop and symptomatic management, perhaps with selected empiric treatments, should begin.</i></p>	<p>celui de la maladie de Lyme sera établi dans la majorité des cas et, d'autre part, l'offre de service recherchée serait également très pertinente pour d'autres maladies complexes dont le diagnostic n'est pas clairement établi. »</p>

COMMENTAIRES DU LECTEUR EXTERNE	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
<p>ML : <i>I completely agree with the philosophy of the French system of multi-disciplinary centres, with enough funding to provide time for evaluations, resources for testing, and resources for key services, which include especially rehabilitation and psychological counselling, (given that we will not be able to adequately relieve symptoms in many cases), and of course a standard system for data collection and eventual research. Quebec (and Canada) are not well equipped to handle multi-disciplinary problems in general, nor to provide rehab and psychological support. We are good at giving people drugs and surgery.</i></p>	<p>Aucune modification requise.</p>
<p>D^{re} Sophie Michaud, microbiologiste-infectiologue, Hôpital Brome-Missisquoi-Perkins</p>	
<p><i>Commentaires généraux</i></p>	
<p>Réponses aux questions du Guide de lecture Le résumé est-il accessible pour un lecteur non spécialiste? <i>Oui</i> La méthodologie est-elle robuste? <i>Oui</i> Les éléments de réflexion sont-ils tous présents? <i>Une proposition de plan thérapeutique pour la maladie de Lyme chronique aurait été intéressante pour les cliniciens qui traitent ces patients.</i> L'analyse des données est-elle concise et pertinente? <i>Oui</i> Les résultats de l'évaluation sont-ils clairement présentés? <i>Oui</i> <i>Malheureusement, on ne peut tirer de grandes conclusions en l'absence de données probantes, ce qui limite la portée de l'avis.</i> Les conclusions sont-elles claires, en lien avec l'analyse qui précède? <i>Oui</i> Les références sont-elles complètes et d'actualité? <i>Oui</i></p>	<p>Les recommandations cliniques au regard du diagnostic et du traitement des personnes qui présentent des symptômes systémiques généraux et persistants attribués à la maladie de Lyme faisaient partie des exclusions des travaux.</p> <p><u>Introduction – Aspects exclus</u> « Des revues systématiques sur différentes approches diagnostiques et thérapeutiques ont été effectuées, mais comme l'établissement du diagnostic et la détermination de la conduite thérapeutique de maladies complexes et multisystémiques appartiennent aux médecins spécialistes dont la gestion est faite au cas par cas, l'INESSS n'a pas élaboré de recommandations cliniques portant sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> • l'établissement du diagnostic des personnes qui ont des symptômes systémiques généraux et persistants ou celui d'autres infections à transmission vectorielle (p. ex. l'infection par <i>Borrelia miyamotoi</i>, <i>Babésia microti</i> ou <i>Bartonella sp.</i>); • une conduite thérapeutique pour traiter les personnes qui ont des symptômes systémiques généraux et persistants, qu'elle soit pharmacologique ou non pharmacologique. »

ANNEXE F

Modèles de centres d'expertise ou de cliniques pour la maladie de Lyme

L'information extraite dans le tableau F-1 provient des sites Web des centres ou cliniques, ou des articles scientifiques qui ont été repérés par le recherche systématique de la littérature au cours des travaux.

Tableau F-1 Caractéristiques de centres d'expertise ou de cliniques répertoriés dans la littérature

Pays	Province/États/Région	Service	Caractéristiques
Canada	Manitoba	Public	<p>Nom : Tick-born collaborative care service Particularité : clinique virtuelle offrant un service provincial Population : adulte (pas clair si mère-enfant inclus) avec symptômes avancés de la maladie de Lyme ou nouvelles maladies transmises par les tiques Objectif visé : aucune information à partir des références consultées Mission de recherche : manque de clarté à partir des références consultées Nombre de consultations visé : 10-12/mois Qui « réfère » (et comment) : aucune information à partir des références consultées Responsable de la première consultation : aucune information à partir des références consultées Équipe multidisciplinaire concernée : les spécialités non détaillées à partir des références consultées Identification d'indicateur et évaluation : aucune information à partir des références consultées Références consultées (février 2020) : Coopsammy E. 'Virtual clinic' of specialists focused on Lyme disease diagnosis, treatment expected to open early next year [site Web]. CBC, Nov 11, 2019. Disponible à : https://www.cbc.ca/news/canada/manitoba/tick-bourne-lyme-disease-service-1.5353395. Le Manitoba aura bientôt une « clinique virtuelle » pour mieux traiter la maladie de Lyme [site Web]. Radio-Canada, 12 novembre 2019. Disponible à : https://ici.radio-canada.ca/nouvelle/1386400/maladie-lyme-tique-sante-manitoba-traitement-diagnostic-medecine.</p>
	Colombie-Britannique	Public	<p>Nom : Complex Chronic Diseases Program (CCDP) Particularité : centre de santé de l'hôpital BC Women's Hospital Population : axé sur le traitement et la prise en charge des patients souffrant de maladies chroniques complexes, dont ceux atteints du syndrome de la fatigue chronique, de la fibromyalgie ou encore les patients présentant des symptômes persistants compatibles avec une maladie de Lyme, et ce, quel que soit leur statut sérologique Objectif visé : fournir des soins centrés sur les patients et les symptômes avec le soutien de notre équipe interprofessionnelle de prestataires de soins de santé Mission de recherche : aucune information à partir de la référence consultée Nombre de consultations visé : aucune information à partir de la référence consultée Qui « réfère » (et comment) : aucune information à partir de la référence consultée Responsable de la première consultation : aucune information à partir de la référence consultée Équipe multidisciplinaire concernée : oui, sans détail sur le site Web Identification d'indicateur et évaluation : aucune information à partir de la référence consultée Référence consultée (février 2020) : BC Women's Hospital. Complex Chronic Diseases Program (CCDP) [site Web]. Disponible à : http://www.bcwomens.ca/our-services/specialized-services/complex-chronic-diseases-program.</p>


Pays	Province/États/Région	Service	Caractéristiques
	Québec	Laboratoire privé	<p>Nom : Prelev</p> <p>Particularités : partenariat avec un laboratoire allemand pour offrir l'accès à certains tests plus complets et sensibles pour la maladie de Lyme, qui ne sont autrement pas disponibles actuellement au Canada. Ces tests pourraient s'avérer un outil intéressant pour appuyer votre médecin dans son diagnostic. Les souches utilisées pour effectuer les analyses incluent des souches européennes, asiatiques, nord-américaines et autres.</p> <p>Population : non déterminée</p> <p>Objectif visé : offrir la plus grande qualité de service dans les meilleurs délais et au meilleur coût</p> <p>Mission de recherche : non</p> <p>Nombre de consultations visé : s.o.</p> <p>Qui « réfère » (et comment) : besoin d'une ordonnance médicale</p> <p>Responsable de la première consultation : s.o.</p> <p>Équipe multidisciplinaire concernée : s.o.</p> <p>Identification d'indicateur et évaluation : s.o.</p> <p>Référence consultée (février 2020) : Prelev. Dépistage de la maladie de Lyme [site Web]. Disponible à : https://www.prelev.ca/index.php/fr/maladie-de-lyme.</p>
États-Unis	Maryland	Privé	<p>Nom : Johns Hopkins Lyme Disease Research Center</p> <p>Particularité : centre d'investigation clinique et de recherche</p> <p>Population : adulte (pas clair si mère-enfant inclus) à un stade localisé ou disséminé ou manifestation chronique de la maladie de Lyme</p> <p>Objectif visé : comprendre et traiter en urgence les diverses manifestations de la maladie de Lyme et traduire les recherches multidisciplinaires pionnières en amélioration des soins aux patients</p> <p>Mission de recherche : oui</p> <p>Nombre de consultations visé : aucune information à partir de la référence consultée</p> <p>Qui « réfère » (et comment) : médecins, surtout des omnipraticiens (médecin traitant)</p> <p>Responsable de la première consultation : Dr Aucott avec son infirmière</p> <p>Équipe multidisciplinaire concernée : pas d'équipe multidisciplinaire concernée</p> <p>Identification d'indicateur et évaluation : aucune information à partir de la référence consultée</p> <p>Référence consultée (février 2020) : Johns Hopkins Lyme Disease Research Center. Pioneering multidisciplinary research in Lyme disease [site Web]. Disponible à : https://www.hopkinslyme.org/.</p>
	Maryland	Département de la Santé et des Services sociaux des États-Unis	<p>Nom : NIH Undiagnosed Diseases Program</p> <p>Particularité : centre d'investigation clinique et de recherche</p> <p>Population : patients atteints de maladies mystérieuses, en errance diagnostique depuis longtemps</p> <p>Objectif visé : fournir des réponses aux patients atteints de maladies mystérieuses qui ont longtemps échappé au diagnostic; faire progresser les connaissances médicales sur les maladies rares et courantes</p> <p>Mission de recherche : oui</p> <p>Nombre de consultations visé : aucune information à partir de la référence consultée</p> <p>Qui « réfère » (et comment) : soumission via un formulaire Web</p> <p>Responsable de la première consultation : aucune information à partir de la référence consultée</p> <p>Équipe multidisciplinaire concernée : de nombreuses spécialités médicales d'autres centres et instituts de recherche du NIH apportent l'expertise nécessaire à la conduite du programme, notamment l'endocrinologie, l'immunologie, l'oncologie, la dermatologie, la dentisterie, la cardiologie et la génétique.</p> <p>Identification d'indicateur et évaluation : aucune information à partir de la référence consultée</p> <p>Référence consultée (février 2020) : Undiagnosed Diseases Network [site Web], https://www.genome.gov/Funded-Programs-Projects/Undiagnosed-Diseases-Network.</p>

Pays	Province/États/Région	Service	Caractéristiques
	Arizona	Privé	<p>Nom : Envita Medical Center Particularité : médecine intégrative Population : patients atteints de cancer, fibromyalgie, syndrome de fatigue chronique, maladies cardiaques, diabète, maladie de Lyme, maladies auto-immunes, infectieuses et chroniques Objectif visé : pour la maladie de Lyme, briser les barrières pour soigner les patients là où d'autres médecins ont échoué. La compréhension du concept de co-infection et des déséquilibres de l'homéostasie du corps est la raison pour laquelle nous sommes en mesure de constater des résultats bénéfiques chez les patients. Mission de recherche : aucune information à partir de la référence consultée Nombre de consultations visé : aucune information à partir de la référence consultée Qui « réfère » (et comment) : formulaire Web pour une soumission par les patients Responsable de la première consultation : premier contact avec un coordonnateur des soins, ensuite un médecin. Première consultation = au moins 2 heures Équipe multidisciplinaire concernée : aucune information à partir de la référence consultée Identification d'indicateur et évaluation : aucune information à partir de la référence consultée Référence consultée (février 2020) : Envita Medical Center: Cancer and Lyme disease treatment specialists [site Web]. Disponible à : https://www.envita.com.</p>
	Arizona	Privé	<p>Nom : Sunridge Medical Center Particularités : intégration de la médecine traditionnelle avec des remèdes alternatifs holistiques. Collabore avec le laboratoire Igenex Population : patients atteints de la maladie de Lyme, patients atteints de cancer Objectif visé : combler le fossé entre la médecine conventionnelle et la médecine alternative pour améliorer la santé des patients Mission de recherche : non Nombre de consultations visé : aucune information à partir de la référence consultée Qui « réfère » (et comment) : formulaire Web pour une soumission par les patients Responsable de la première consultation : premier contact avec un représentant des soins au patient. Première consultation d'une durée de 2 heures avec un médecin Équipe multidisciplinaire concernée : aucune information à partir de la référence consultée Identification d'indicateur et évaluation : aucune information à partir de la référence consultée Référence consultée (février 2020) : Sunridge Medical Center : America's premier center for alternative medicine [site Web]. Disponible à : https://sunridgemedical.com/.</p>
	Tennessee	Privé	<p>Nom : Biologix Center Particularités : associé ILADS, aucun médecin, que des docteurs dans une autre discipline (naturopathie, chiropractie, kinésithérapie) Population : maladie de Lyme chronique Objectif visé : traiter différemment la maladie de Lyme chronique Mission de recherche : non Nombre de consultations visé : aucune information à partir de la référence consultée Qui « réfère » (et comment) : formulaire Web pour une soumission par les patients Responsable de la première consultation : premier contact avec un coordonnateur des soins, ensuite un des docteurs du centre Équipe multidisciplinaire concernée : aucune information à partir de la référence consultée Identification d'indicateur et évaluation : aucune information à partir de la référence consultée Référence consultée (février 2020) : Biologix Center treats the root causes of chronic illness, not just the symptoms [site Web]. Disponible à : https://biologixcenter.com/.</p>

Pays	Province/États/Région	Service	Caractéristiques
France	<p>Île-de-France (Val-de-Marne)</p> <p>Alsace-Champagne-Ardenne Lorraine (Strasbourg)</p> <p>Auvergne-Rhône-Alpes (Clermont-Ferrand)</p> <p>Grand Est (Nancy)</p> <p>Bretagne (Rennes)</p> <p>Provence-Alpes-Côte d'Azur (Marseille)</p>	Public	<p><i>La HAS a émis une recommandation pour la création de centres et le Ministère de la santé français a désigné cinq centres de référence nationaux pour la prise en charge des maladies vectorielles à tiques et des centres de compétences régionales Désignés pour leur qualité scientifique et capacité à mener des projets de recherche clinique, capacité à travailler de manière pluridisciplinaire et importance donnée à la démocratie sanitaire</i></p> <p>Nom : Centre de référence pour les maladies vectorielles à tiques</p> <p>Particularité : Centre hospitalier universitaire</p> <p>Population : adulte (pas clair si mère-enfant inclus) avec symptômes compatibles avec une maladie de Lyme et possibilité d'exposition à la bactérie (antécédent de piqûre de tique ou sérologie positive)</p> <p>Objectif visé : Offrir la possibilité de bénéficier d'un diagnostic rigoureux et standardisé de la maladie de Lyme, de limiter l'errance et le nomadisme médical des patients, de mettre le patient au centre de la prise en charge par différents intervenants et de proposer une prise en charge dans la filière de soins appropriée, lorsque le patient est atteint de la maladie de Lyme ou lorsqu'un diagnostic différentiel est trouvé</p> <p>Mission de recherche : oui</p> <p>Nombre de consultations visé : 8/semaine</p> <p>Qui « réfère » (et comment) : médecin traitant</p> <p>Responsable de la première consultation : manque de clarté sur les sites Web. Semble être un microbiologiste-infectiologue, du moins pour le Centre de Val-de-Marne.</p> <p>Équipe multidisciplinaire concernée pour le Centre de Val-de-Marne : infectiologues, neurologues, rhumatologues, internistes, dermatologues, algologues, pédiatres, microbiologistes, psychiatres et psychologues ainsi que les médecins traitants (en présentiel ou par audioconférence)</p> <p>Identification d'indicateur et évaluation : aucune information à partir des références consultées</p> <p>Références consultées (février 2020) : Centre de référence de la maladie de Lyme, https://chiv.fr/structures/centre-de-referance-de-la-maladie-de-lyme/ ; Centre de référence Borrelia, http://www.chru-strasbourg.fr/Les-centres-de-referance/Borrelia ; Centre de référence des maladies vectorielles à tiques (CRMVT) - maladie de Lyme, https://www.chu-rennes.fr/prise-en-charge-specifique/centre-de-referance-des-maladies-vectorielles-a-tiques-crmvt-maladie-de-lyme-685.html ; CHU Gabriel Montpied – Maladies infectieuses et tropicales, https://www.chu-clermontferrand.fr/Internet/Pages/Presentation_Service/Service_2232.aspx.</p>
Pays-Bas	<p>Hollande-Septentrionale (Amsterdam)</p> <p>Gueldre (Apeldoorn)</p>	Public	<p>Nom : Amsterdam Multidisciplinary Lyme borreliosis Center ET Lyme Center Apeldoorn</p> <p>Population : adulte et pédiatrique avec suspicion de maladie de Lyme pour le premier; pour le deuxième, pas clair si les enfants sont inclus</p> <p>Particularité : centre universitaire ou de 2^e ligne</p> <p>Objectif visé : information non trouvée</p> <p>Mission de recherche : oui</p> <p>Nombre de consultations visé : aucune information à partir des références consultées</p> <p>Qui « réfère » (et comment) : omnipraticien ou pédiatre généraliste</p> <p>Responsable de la première consultation : aucune information à partir des références consultées</p> <p>Équipe multidisciplinaire concernée : infectiologues, neurologues, rhumatologues, dermatologues, psychiatres et omnipraticiens</p> <p>Identification d'indicateur et évaluation : aucune information à partir des références consultées</p> <p>Références consultées : Zomer <i>et al.</i>, 2019; Nassar-Sheikh Rashid <i>et al.</i>, 2018; Zomer <i>et al.</i>, 2017.</p>

Pays	Province/États/Région	Service	Caractéristiques
Autriche	Pannonie (Vienne)	Public	<p>Nom : au sein de l'Institute for Hygiene and Applied Immunology Particularité : associé à l'Université de Vienne Population : adulte (pas clair si mère-enfant inclus) avec suspicion de maladie de Lyme avec sérologie positive ou négative Objectif visé : aucune information à partir de la référence consultée Mission de recherche : oui Nombre de consultations visé : aucune information à partir de la référence consultée Qui « réfère » (et comment) : médecins ou « auto-référence » par le patient Responsable de la première consultation : non disponible Équipe multidisciplinaire concernée : aucune information à partir de la référence consultée Identification d'indicateur et évaluation : aucune information à partir de la référence consultée Référence consultée : Markowicz <i>et al.</i>, 2015.</p>
Allemagne	Hesse-Nassau (Francfort)	Privé	<p>Nom : Infusio Particularité : programme d'intégration de la maladie de Lyme (médecine intégrative) Population : maladie de Lyme Objectif visé : offrir des traitements qui optimisent le système immunitaire, réparent et inversent les dommages causés aux cellules et aident l'organisme à se guérir Mission de recherche : non Nombre de consultations visé : aucune information à partir de la référence consultée Qui « réfère » (et comment) : formulaire Web pour une soumission par les patients Responsable de la première consultation : aucune information à partir de la référence consultée Équipe multidisciplinaire concernée : aucune information à partir de la référence consultée Identification d'indicateur et évaluation : aucune information à partir de la référence consultée Référence consultée (février 2020) : Infusio. Lyme Disease Program [site Web]. Disponible à : https://www.infusio.org/programs/lyme-disease-treatment/.</p>

*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

