

Six versus 2 weeks treatment with doxycycline in European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non inferiority, double-blinded, randomized and placebo-controlled trial

Solheim, Lorentzen, Dahlberg et al J Neurol Neurosurg Psychiatry PMID 35896378

Six vs 2 semaines de traitement par Doxycycline pour la neuroborréliose de Lyme (LNB) en Europe : un essai multicentrique de non infériorité, en double aveugle, randomisé contrôlé contre placebo.

Contexte : en Europe les formes disséminées de maladies de Lyme sont principalement neurologiques. Les bêta-lactamines (péni G, C3G) et la Doxycycline ont une bonne diffusion au sein du LCR. Les recommandations françaises proposent de manière indistincte Ceftriaxone et Doxycycline pour le traitement des neuroborrélioses précoces ou tardives. L'objectif de ce travail était de comparer 2 vs 6 semaines de traitement par doxycycline pour les neuroborrélioses de Lyme en Europe.

Méthodes : il s'agissait d'un essai de non infériorité, randomisé, en double aveugle, contre placebo. Les patients avec une LNB ont été traités soit par Doxycycline 200mg une fois par jour pendant 2 semaines puis par placebo pendant 4 semaines, soit par Doxycycline 200mg par jour pendant 6 semaines. Les patients devaient présenter des symptômes neurologiques typiques, sans autre étiologie, associés à une méningite lymphocytaire ou à une production intratéchale d'IgG spécifiques anti-borrelia. Les groupes étaient comparés selon un score composite allant de 0 à 64 points (10 critères subjectifs et 22 objectifs). Les patients étaient évalués à 10 semaines, 6 et 12 mois. Le score était évalué à 6 mois. Quatre patients sur les 6 ayant retiré leur consentement au bout de 2 semaines ont été traités de manière prolongée par antibiotiques par leur médecin généraliste.

Résultats : 121 patients ont été inclus entre novembre 2015 et janvier 2020. Cinquante deux et 53 patients ont été inclus en intention de traiter pendant 2 et 6 semaines respectivement. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes avec $p=0,99$ pour une différence moyenne de 0,06 (95% [-1,2 ; 1,2]). A 6 mois la proportion de patients avec une plainte était respectivement de 71% et 73% dans les groupes 2 et 6 semaines de traitement par Doxycycline. Il n'y a pas eu d'effet secondaire grave et il y a eu plus de nausées dans le groupe 6 semaines en fin de traitement sans atteindre la significativité. Les biologies étaient comparables.

Il n'y a pas eu d'échec de traitement retenu, ni d'effet secondaire grave. Les groupes étaient comparables à l'évaluation à 10 semaines et à 12 mois.

La neuroborréliose de Lyme précoce (< 6 mois) est la forme la plus fréquente en Europe et en France de la maladie de Lyme après l'érythème migrant. Des tableaux sévères peuvent parfois inciter le clinicien à augmenter les durées de traitement de manière empirique ; ce d'autant plus que les recommandations françaises de 2019 ont revu les durées à la baisse (14j) par rapport aux recommandations de 2006 (21-28j). Ce travail conforte ces règles de bonnes pratiques attestant qu'un traitement au-delà de 2 semaines n'apporte aucun bénéfice.

Dr Pierre GAZEAU, PH au sein du service des maladies infectieuses et tropicales du CHRU de Brest. Aout 2022

.../...

Table 1 Baseline demographics, clinical and laboratory findings of the intention to treat population. Data are number of patients (%) or mean (SD) unless otherwise stated

	2 weeks treatment N=52	6 weeks treatment N=53
Age, years	58 (12)	55 (15)
Sex		
Female	21 (40%)	25 (47%)
Male	31 (60%)	28 (53%)
Pretreatment symptom duration*		
Days, median (IQR)	21 (20)	21 (26)
>6 months	1 (2%)	2 (4%)
Tick bite last 6 months	28 (55%)	27 (50%)
Erythema migrans last 6 months	12 (24%)	8 (15%)
Lyme neuroborreliosis diagnosis†		
Definite	45 (87%)	42 (79%)
Possible	7 (13%)	11 (21%)
Clinical presentation		
Mean Composite Clinical Score	8.8 (3.8)	9.5 (4.6)
Mean Subjective Symptoms Score	6.5 (3.5)	7.1 (4.1)
Mean Objective Sum Score	2.3 (1.4)	2.4 (1.6)
Subjective symptoms only	5 (10%)	8 (15%)
Composite Clinical Score >10	18 (35%)	23 (43%)
Facial palsy	28 (54%)	24 (45%)
Other cranial neuritis	5 (10%)	10 (19%)
Radiculitis‡	39 (75%)	42 (79%)
Fatigue		
Fatigue severity scale mean score	4.5 (1.9)	5.0 (1.7)
Fatigue severity scale score ≥4	32 (62%)	40 (75%)§
Cerebrospinal fluid findings		
Cell count M/L, median (IQR)	97 (134)	122 (197)
Protein g/L, median (IQR)	0.99 (1.27)	1.0 (1.02)
Oligo clonal bands ≥2	27/44 (61%)	31/45 (69%)

*Time from onset of neurological symptoms or findings attributed to the neuroborreliosis
†Definite diagnosis according to EFNS guidelines (includes patients that developed a positive antibody ratio at 6 months after inclusion, three in the group with 2 weeks treatment, two in the group with 6 weeks).
‡Includes radicular paresis, pain and/or sensory findings.
§N is 52.
EFNS, European Federation of Neurological Societies.

Table 3 Secondary endpoints

Time from inclusion	Times of follow-up								
	10 weeks			6 months			12 months		
	2 weeks	6 weeks	P value	2 weeks	6 weeks	P value	2 weeks	6 weeks	P value
Treatment length	n=51	n=50		n=52	n=51		n=46	n=46	
Composite Clinical Score									
Mean total score	3.2 (2.6)	3.2 (3.0)	1	2.8 (2.8)	2.63 (3)	0.91	2.4 (2.3)	2.4 (2.6)	0.84
Patients with total score=0	11 (22%)	13 (26%)	0.6	14 (27%)	15 (29%)	0.78	8 (18%)	13 (28%)	0.21
Patients without complaints influencing daily life*	37 (73%)	36 (72%)	0.82	40 (77%)	40 (78%)	0.81	40 (87%)	36 (78%)	0.27
Patient reported questionnaires/PROMS									
Fatigue									
Fatigue Severity Scale Score	3.9 (1.7)	3.6 (1.9)	0.54	3.6 (1.5)	3.6 (1.8)	0.83	3.4 (1.6)	3.6 (1.7)	0.7
Fatigue Severity Scale Score ≥4	28/52 (54%)†	19/48 (40%)	0.15	22 (42%)	19/48 (40%)	0.78	19/45	16/45 (36%)	0.52
PHQ-15 ≥10‡	NA	NA	NA	9 (18%)	12/48 (25%)	0.35	12/45 (27%)	10/45 (22%)	0.62
RAND-36									
PCS	NA	NA	NA	46.5 (10.1)	47.9 (10.4)	0.5	NA	NA	NA
MCS	NA	NA	NA	51.1 (8.8)	50.6 (10.5)	0.8	NA	NA	NA
Cerebrospinal fluid findings				n=35	n=36		n=16	n=12	
Cell count M/L, median (IQR)	NA	NA	NA	2 (3)	2.5 (2)	0.91	2 (2)	2 (2)	1
Protein g/L	NA	NA	NA	0.44 (0.2)	0.41 (0.1)	0.19	0.43 (0.18)	0.37 (0.1)	0.62
Oligo clonal bands ≥2	NA	NA	NA	18/34 (53%)	16/31 (52%)	0.92	5/12 (33%)	7/12 (33%)	0.19
Positive antibody ratio	NA	NA	NA	24 (70%)	24 (67%)	0.86	8 (50%)	7 (58%)	0.8

Data are number of patients (%) or mean (SD) unless otherwise stated.
*Patients without any 'serious' scores on the CCS.
†One patient with completed FSS, but missing CCS data at 10 weeks.
‡Intrathecal Borrelia-specific antibody production.
CCS, Composite Clinical Score; FSS, Fatigue Severity Scale; MCS, Mental Component Summary; NA, not available; PCS, Physical Component Summary; PHQ-15, Patient Health Questionnaire-15; PROMS, patient-reported outcome measures.