

Treatment of erythema migrans with doxycycline for 7 days versus 14 days in Slovenia: a randomised open-label non-inferiority trial (1).

Daša Stupica *et al.* Lancet Infect Dis 2022 (Article).

Published Online October 6, 2022 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00528-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00528-X)

Erythema migrans : Lyme disease does not need prolonged therapy (2).

Carole Eldin, Yves Hansmann. Lancet Infect Dis 2022 (Comment).

Published Online October 6, 2022 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00581-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00581-3)

(1) Traitement de l'érythème migrant par de la doxycycline pendant 7 jours vs. 14 jours en Slovénie : essai randomisé ouvert de non-infériorité.

(2) Érythème migrant : la maladie de Lyme ne nécessite pas de traitement prolongé.

Les auteurs rappellent que la maladie de Lyme est la maladie à transmission vectorielle la plus répandue en Europe et aux USA. L'étude vise à évaluer la non-infériorité de la doxycycline pendant 7 jours vs. 14 jours chez les patients présentant un érythème migrant. La durée de l'antibiothérapie est un enjeu majeur en terme de santé publique : raccourcir la durée de l'antibiothérapie est le moyen de limiter les effets indésirables, le coût et la pression de sélection. Le consensus est de traiter les patients avec un traitement le plus court possible sans compromettre son efficacité.

Méthodes :

Les auteurs ont mené un essai randomisé ouvert de non-infériorité, ont inclus des patients adultes pris en charge au centre médical universitaire de Ljubljana en Slovénie, ont exclu les patients immunodéprimés, allergiques à la doxycycline, femmes enceintes ou allaitantes et ceux ayant reçu une antibiothérapie active sur *Borrelia* dans les 10 jours précédents l'inclusion. Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir de la doxycycline 100 mg deux fois par jour pendant 7 jours ou 14 jours. Le critère principal de jugement était la différence de proportion des patients en échec thérapeutique dans les 2 groupes. L'échec thérapeutique était défini ainsi : persistance d'un érythème migrant, et/ou nouveaux signes cliniques d'une borréliose évolutive, et/ou présence de *Borrelia* sur une biopsie cutanée à 2 mois de l'antibiothérapie. Les données cliniques ont été colligées : à l'inclusion (J0), J14, M2, M6 et M12. Les patients ont rempli des questionnaires évaluant des symptômes non spécifiques (fatigue, arthralgies, céphalées, myalgies, paresthésies, troubles de la mémoire, troubles de la concentration et irritabilité) et la qualité de vie à l'inclusion (J0) et à M12.

Résultats :

Entre le 03/07/2017 et le 02/10/2018, 300 patients ont été inclus (Table 1). Le taux de séropositivité *Borrelia* était identique dans les 2 groupes à l'inclusion. Les événements indésirables sous doxycycline étaient comparables dans les 2 groupes. Sur les 150 patients du groupe doxycycline 7 jours, 147 (98%) ont terminé le traitement, 5 de ces 147 patients (3,4%) ont présenté un échec thérapeutique avec la persistance d'un érythème migrant à M2. Sur les 150 patients du groupe doxycycline 14 jours, 148 (99%) ont terminé le traitement, 3 de ces 147 patients (1 perdu de vue) ont présenté un échec à M2. Le délai médian de résolution de l'érythème migrant était identique dans les 2 groupes. Sur les 5 patients en échec du groupe doxycycline 7 jours, 4 ont reçu une seconde antibiothérapie (contre aucun des patients en échec du groupe doxycycline 14 jours) ; ces 4 patients re-traités se sont complètement rétablis. Sur les 4 patients non re-traités, 2 ont présenté des symptômes non spécifiques persistants à M6 ; ces 4 patients étaient asymptomatiques à M12. L'incidence des échecs thérapeutiques diminuait au cours du temps. Le risque d'échec

était augmenté chez les patients présentant, à l'inclusion, des symptômes non spécifiques associés à l'érythème migrant. Le risque d'échec n'était pas lié à la durée de l'antibiothérapie (Table 3).

Discussion :

Les données de cette étude démontrent la non-infériorité de l'antibiothérapie par doxycycline pendant 7 jours vs. 14 jours pour le traitement d'un érythème migrant, en termes d'échec du traitement à 2 mois, de délai de résolution de l'érythème migrant et de réponse défavorable au-delà de 2 mois. Les symptômes non spécifiques intermittents ou persistants associés à la maladie de Lyme n'étaient pas invalidants et ne compromettaient pas la qualité de vie. Aucune évolution vers un stade ultérieur de la maladie de Lyme n'a été détecté à M12 dans les 2 groupes. D'autres études confirment que l'évolution vers un stade ultérieur d'une borréliose correctement traitée est rare, ces manifestations survenant généralement quelques jours à semaines, au plus tard 9 mois, après traitement.

Un suivi des patients sur 12 mois semble donc adapté.

Commentaire (2) :

Cette étude est publiée 10 ans après qu'une précédente étude de la même équipe ait montré la non-infériorité de la réduction de la durée de traitement de l'érythème migrant de 14 à 10 jours. Cette étude revêt une importance particulière dans le cadre du traitement de la maladie de Lyme, car certains cliniciens hésitent encore à prescrire une cure plus courte de doxycycline de peur qu'elle ne soit pas suffisamment efficace. Un des résultats majeurs de cette étude réside dans le faible nombre de patients en échec thérapeutique à 2 mois : seuls 8 patients avaient un érythème migrant persistant (5 dans le groupe 7 jours, 3 dans le groupe 14 jours), 4 patients (tous dans le groupe 7 jours) étaient re-traités ; l'érythème migrant avait disparu chez les 8 patients à M6, tous les patients étaient asymptomatiques à M12. Ces données confirment l'absence d'évolution vers une forme disséminée de la maladie de Lyme. Il est difficile de corréler les signes cliniques et la persistance bactérienne dans la borréliose de Lyme : la disparition de l'érythème migrant garantit-elle la guérison ? sa persistance signe-t-elle un échec thérapeutique ? La persistance d'un érythème migrant au décours d'une antibiothérapie bien conduite pourrait correspondre à des phénomènes cutanés post-inflammatoires ne relevant pas d'une nouvelle antibiothérapie. Associée à un érythème migrant, la présence d'un ou plusieurs symptôme(s) aspécifique(s) ne devrait pas conduire au diagnostic de borréliose disséminée, car ces symptômes accompagnent fréquemment un érythème migrant isolé. Stupica *et al.* précisent que ces signes non spécifiques sont présents au moment du diagnostic d'érythème migrant mais ne justifient pas une prolongation de l'antibiothérapie.

Les données de cette étude démontrent la non-infériorité de l'antibiothérapie par doxycycline pendant 7 jours vs. 14 jours pour le traitement d'un érythème migrant.

Au stade d'érythème migrant, la coexistence de symptômes non spécifiques (fatigue, arthralgies, céphalées, myalgies, paresthésies, troubles de la mémoire, troubles de la concentration et irritabilité) ne doit pas conduire au diagnostic de borréliose disséminée ni à une prolongation de l'antibiothérapie.

Dr Nicolas ROUZIC (PH) - Médecine Interne et Maladies Infectieuses - GHBS LORIENT

	7-day doxycycline group (n=150)	14-day doxycycline group (n=150)
Age, years	57 (47-64)	56 (47-66)
Sex		
Male	66 (44%)	60 (40%)
Female	84 (56%)	90 (60%)
History of previous Lyme borreliosis	46 (31%)	34 (23%)
Comorbidities*	72 (48%)	75 (50%)
Tick bite†	69 (46%)	61 (41%)
Days since erythema migrans first observed	14 (6-30)	14 (7-30)
Diameter of erythema migrans, cm	15 (10-23)	16 (10-24)
Erythema migrans with central clearing	85 (57%)	84 (56%)
Lyme borreliosis-associated symptoms‡		
Fatigue	15 (10%)	17 (11%)
Arthralgia	14 (9%)	19 (13%)
Headache	12 (8%)	19 (13%)
Myalgia	7 (5%)	6 (4%)
Seropositive§	109 (73%)	116 (77%)
IgM	63	68
IgG	89	92
Skin culture positive¶	34/115 (30%)	38/124 (31%)
<i>Borrelia afzelii</i>	32	33
<i>Borrelia burgdorferi sensu stricto</i>	2	0
<i>Borrelia garinii</i>	0	3
<i>Borrelia spielmanii</i>	0	2
Blood culture positive	1/147 (1%)	1/149 (1%)

Data are median (IQR), n (%), or n/n (%). *Patients with an underlying chronic illness (eg, arterial hypertension, hyperlipidaemia, osteoporosis, diabetes, thyroid disease, cardiac rhythm abnormality, psychiatric illness, ischaemic heart disease, osteoarthritis, or asthma). †Patients with a history of tick bite at the site of the erythema migrans. ‡Patients who reported Lyme borreliosis-associated symptoms at enrolment (some patients had more than one symptom). §Positive and borderline test result for IgM and/or IgG to *Borrelia burgdorferi sensu lato* at enrolment. ¶Comparison between *Borrelia afzelii* and other identified *Borrelia* species

Table 1: Baseline characteristics of the intention-to-treat population

	In-person follow up visit		Telephone visit	
	OR (95% CI)	p value	OR (95% CI)	p value
Intercept	0.03 (0.00-0.29)	0.0	0.02 (0.00-0.16)	0.0
Antibiotic regimen (7 days vs 14 days)	0.96 (0.38-2.40)	0.93	0.83 (0.35-1.93)	0.66
Age, years	1.00 (0.96-1.04)	0.88	1.01 (0.97-1.04)	0.75
Sex (male vs female)	0.12 (0.04-0.36)	0.0	0.13 (0.05-0.36)	0.0
Presence of comorbidities (yes vs no)	2.18 (0.80-5.97)	0.13	1.95 (0.78-4.90)	0.15
History of Lyme borreliosis (yes vs no)	0.55 (0.18-1.62)	0.28	0.62 (0.23-1.67)	0.34
Time				
2 months vs 14 days	0.23 (0.10-0.51)	0.0	0.18 (0.09-0.37)	<0.0001
6 months vs 2 months	1.80 (0.80-4.04)	0.15	1.90 (0.91-3.98)	0.01
12 months vs 6 months	0.56 (0.25-1.25)	0.16	0.49 (0.23-1.03)	0.01
LB-associated symptoms at enrolment (yes vs no)	5.15 (1.81-14.65)	0.0	3.81 (1.47-9.86)	0.01

OR=odds ratio. * Estimated from a multiple logistic regression model with unfavourable response as the dependent variable. Each OR is adjusted for all other variables in the table. p<0.05 was considered significant.

Table 3: Factors associated with unfavourable response (per protocol population)