



# Maladie de Lyme tardive vers un essai thérapeutique idéal ?

Nicolas MEYER<sup>1</sup>, Yves HANSMANN<sup>2</sup>  
CHU de Strasbourg

<sup>1</sup>Département de Santé Publique, <sup>2</sup>Pathologies infectieuses

# Déclaration d'intérêt N. MEYER, Y HANSMANN de 2012 à 2015

- **Intérêts financiers : Aucun**
- **Liens durables ou permanents : Aucun**
- **Interventions ponctuelles : Aucun**
- **Intérêts indirects : Aucun**

## Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

**Intervenant** : Nicolas MEYER , Yves HANSMANN

**Titre** : Maladie de Lyme tardive : vers un essai thérapeutique idéal ?



L'orateur ne souhaite pas répondre



Consultant ou membre d'un conseil scientifique

OUI



NON



Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents

OUI



NON



Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations

OUI



NON



Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

OUI

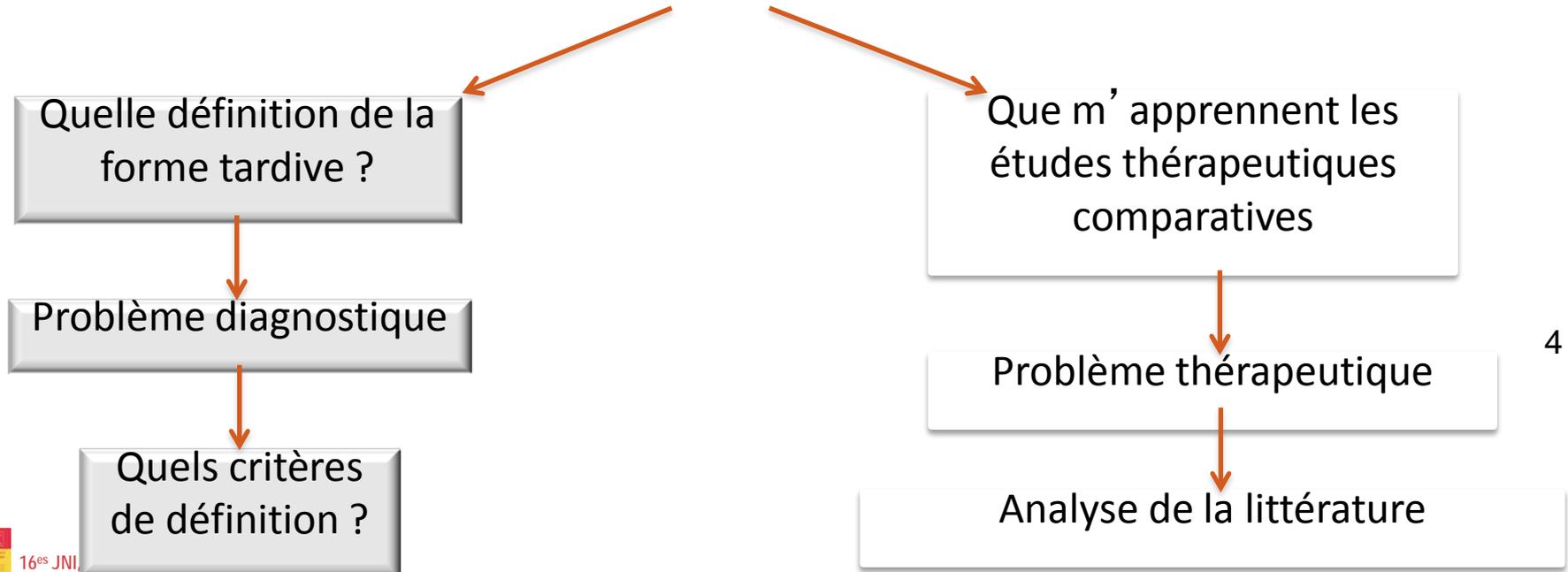


NON

# Le Problème de la maladie de Lyme

Ou

« Comment savoir quel traitement mettre en place face à un patient ayant une forme tardive de maladie de Lyme ? »



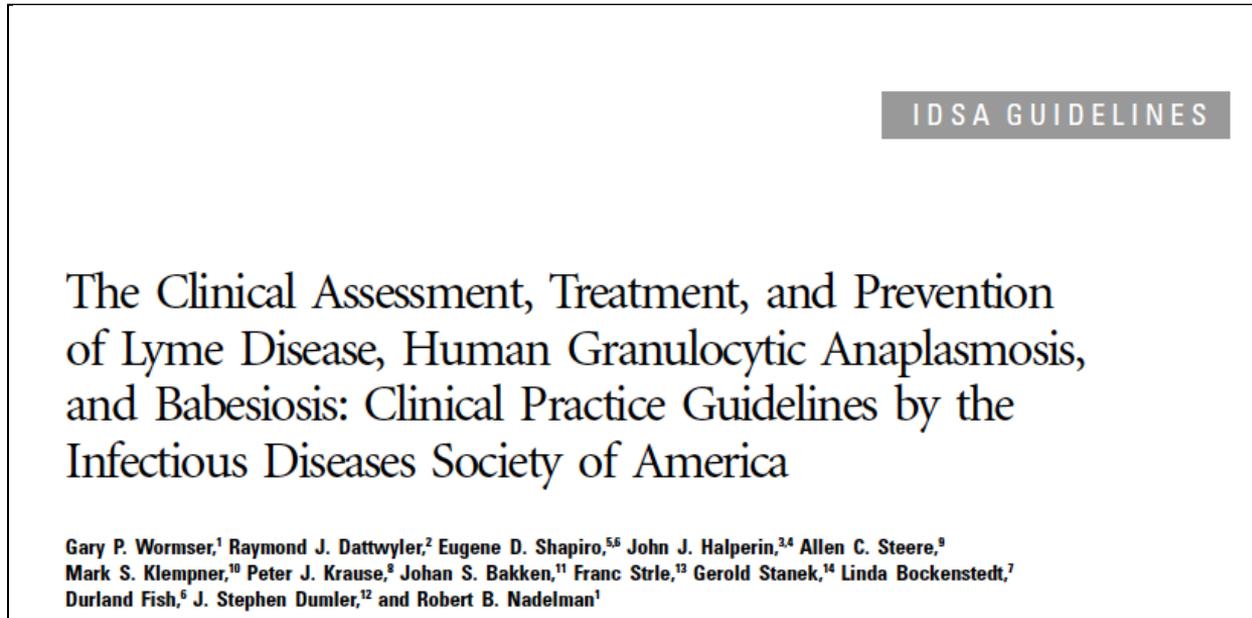
# Critères de définition des formes tardives de la maladie de Lyme

## EUCALB définition des formes secondaires

<b>Neuroborréliose de Lyme</b>	<p>Chez l'adulte principalement méningoradiculite, méningite; rarement encéphalite, myélite; très rarement vascularite cérébrale</p> <p>Chez l'enfant principalement méningite et paralysie faciale</p>	Pléiocytose avec lymphocytose du LCR et/ou synthèse intrathécale d'anticorps spécifiques anti <i>Bb</i> sI <sup>c</sup>	<p>Mise en évidence de <i>Bb</i> sI par culture et/ou PCR sur LCR</p> <p>Synthèse intrathécale des IgM, et/ou IgG et/ou IgA totales</p> <p>Anticorps spécifiques anti <i>Bb</i> dans le sérum</p> <p>EM récent ou concomitant</p>
<b>Arthrite de Lyme</b>	<p>Arthrite d'une ou de quelques grosses articulations; possibilité de récurrences</p> <p>Les autres causes doivent être exclues</p>	Sérologie IgG spécifique	<p>Analyse du liquide ou du tissu synovial :</p> <p>Mise en évidence de <i>Bb</i> sI par PCR et/ou culture dans le liquide synovial et/ou le tissu synovial</p>

# Critères de définition des formes tardives de la maladie de Lyme

## IDSA définition des syndromes post Lyme



# Critères de définition des formes tardives de la maladie de Lyme

## Rubrique 1 : Fréquence des symptômes

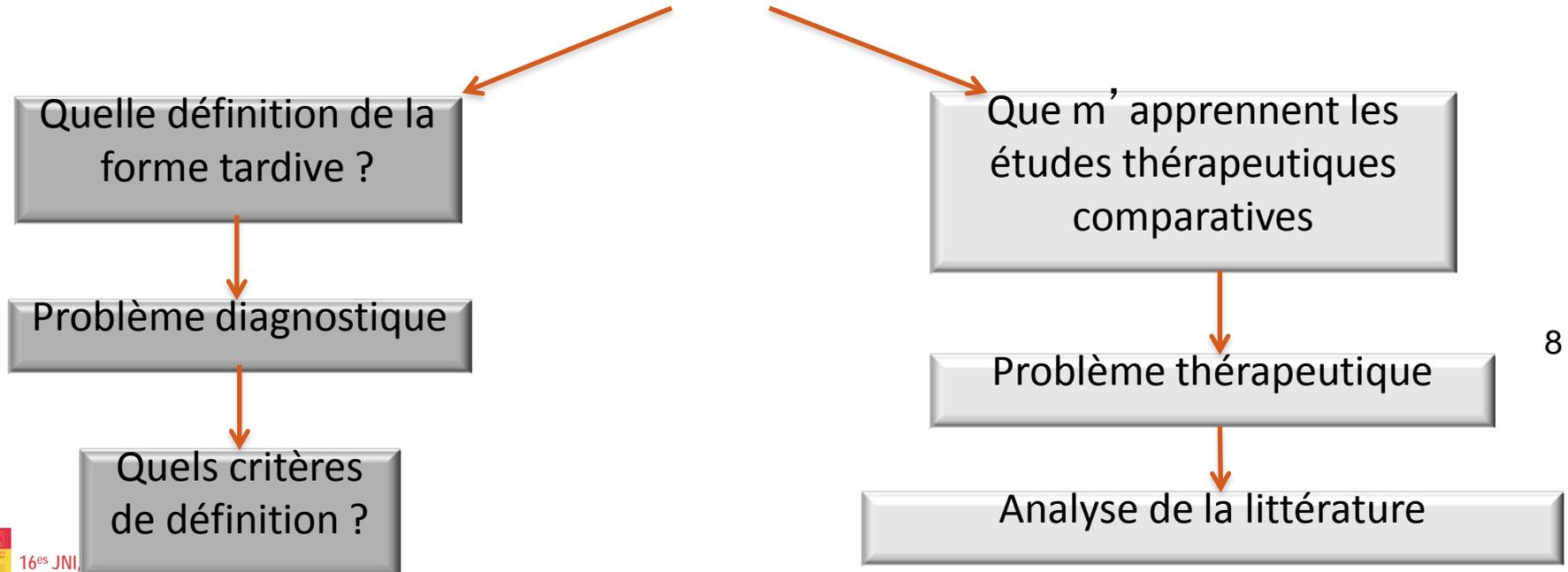
ILADS



# Le Problème de la maladie de Lyme

Ou

« Comment savoir quel traitement mettre en place face à un patient ayant une forme tardive de maladie de Lyme ? »



# Les « 4 essais du NIH »

**TWO CONTROLLED TRIALS OF ANTIBIOTIC TREATMENT IN PATIENTS WITH PERSISTENT SYMPTOMS AND A HISTORY OF LYME DISEASE**

MARK S. KLEMPNER, M.D., LINDEN T. HU, M.D., JANINE EVANS, M.D., CHRISTOPHER H. SCHMID, PH.D., GARY M. JOHNSON, RICHARD P. TREVINO, B.S., DELONA NORTON, M.P.H., LOIS LEVY, M.S.W., DIANE WALL, R.N., JOHN MCCALL, MARK KOSINSKI, M.A., AND ARTHUR WEINSTEIN, M.D.

**CME Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD)**

**A randomized double masked clinical trial**

L.B. Krupp, MD; L.G. Hyman, PhD; R. Grimson, PhD; P.K. Coyle, MD; P. Melville, RN; S. Ahnn, PhD; R. Dattwyler, MD; and B. Chandler, MPA

**A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy**

B.A. Fallon, MD

## Why Most Published Research Findings Are False

John P. A. Ioannidis

16<sup>es</sup> JNl, Nancy, du 10 au 12 juin 2015

# Un essai : une question !

- **Que veut-on savoir ? Que veut-on faire ?**
  - Soigner les symptômes ?
  - Éradiquer le germe ?
- **Implique d'avoir une définition de la maladie**
- **« post hoc ergo propter hoc » mais ....**
  - FTML ? Immuno ? Infection chronique ? FM ? Autre ?
  - étiopathogénie ?

**Etude préclinique de physiopathologie !**

# Un essai : des patients !

- Inclusion des patients
- Traitements antérieurs ?
  - Lesquels ? Combien ?
- Forme clinique ?
- Ancienneté de la maladie ?
- Sévérité ?

# Un essai : des patients !

	Etroits	Larges
Population	homogène	hétérogène
Représentatif de l'ensemble des patients	non	oui
Design	théorique	pragmatique
Recrutement	lent	rapide
Difficultés	effet « entonnoir » CPP / coûts / logistique	-

# Un essai : un critère de jugement principal unique

- **Clinique ?**

- Asthénie ?
- Cognition ?
- Qualité de vie ?

**Peu sensibles, non spécifiques !**

- **Biologique**

- Ac ?
- Autre critère?

**→ Critère Intermédiaire !  
→ pas de corrélation bio / clinique !**

**Un critère de jugement pertinent et unique**

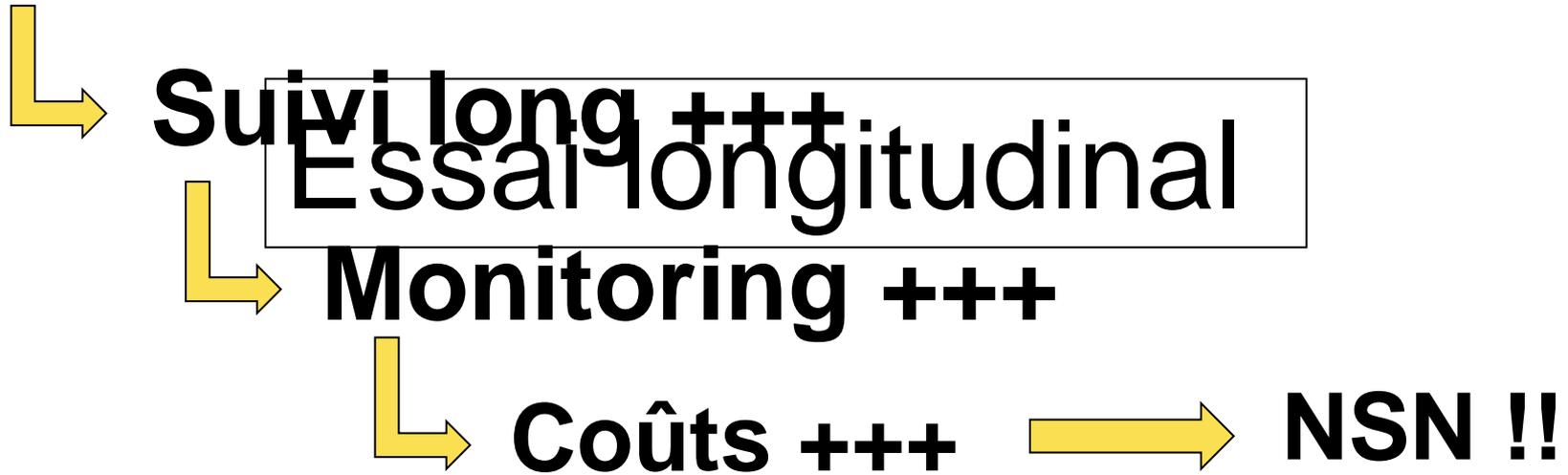
# Un essai : un critère principal, mais quand ?

FTML : pathologie chronique !

↳ Faire un suivi à (très) long terme

↳ **Essai longitudinal**

# Un essai : combien de temps ?



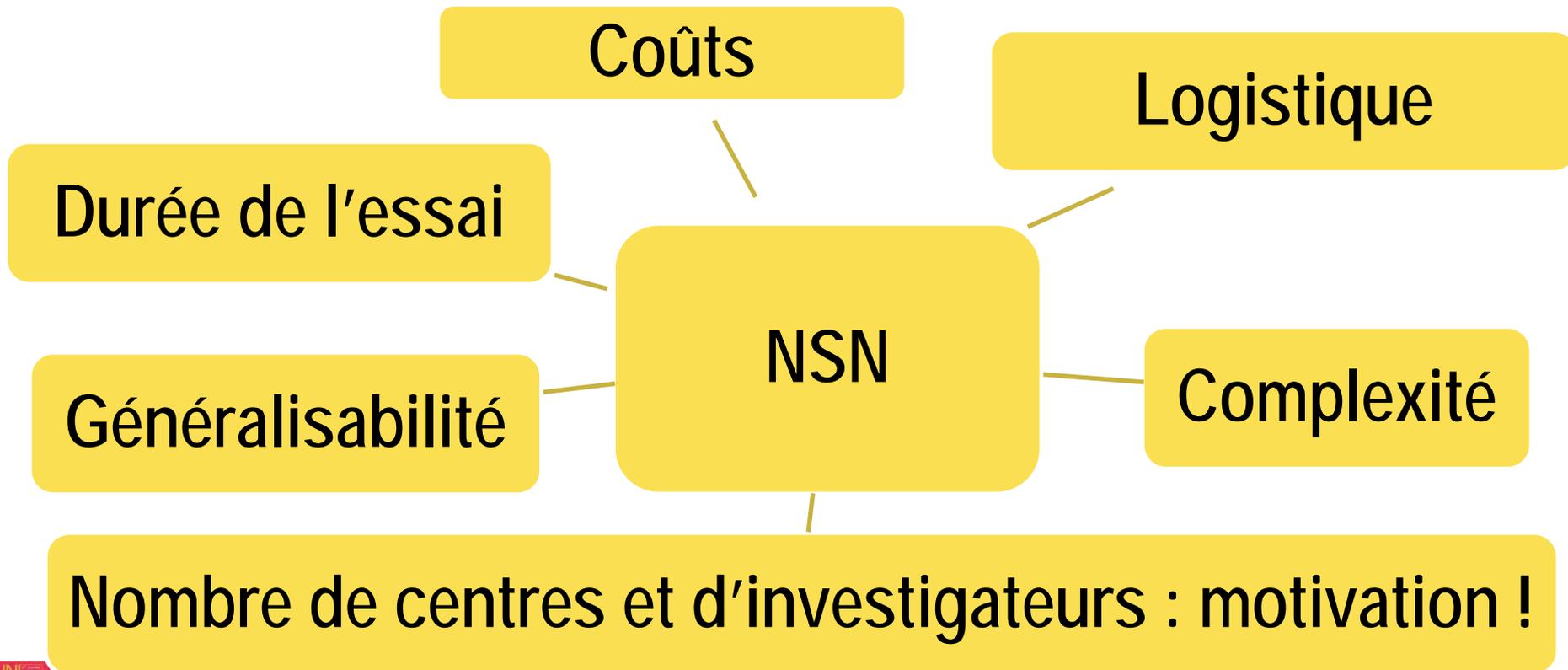
# Un essai : combien de temps ?

- Longitudinale → observance ???
  - Monitoring !!!
- Longitudinale → traitements intercurrents ???
  - Respect du protocole !!
- Quid si allergie ? Si résistance au traitement ?
- Risque d'attrition → maintenir les effectifs

# Un essai : un NSN

- **Effectifs : dépendent de**
  - Variabilité du critère de jugement
  - Taille d'effet pertinente
  - Puissance (90%...)
  - Nombre de comparaisons (correction de  $\alpha$ )

# Un essai : un NSN, un nœud gordien



# Un essai : un **analyse statistique**

- Analyse st
- Recruter u



# Un essai : une analyse statistique planifiée

- Analyse statistique
- Recruter un bon statisticien !
  - Règle # 1 : le statisticien a toujours raison
  - Règle # 2 : si le statisticien a tort, se référer à la règle # 1
- On respecte le risque alpha !
- On utilise le test adéquat !
- On ne change pas de design en cours de route !

# Un essai : un design

- Design ?
  - Parallèle ?
  - Cross-over ? Mais quid si guérison en première période ?
  - Plan factoriel ? Croiser les traitements ?
  - Quelle durée de traitements ? Croiser les durées ?
  - Que teste-on ? Un AB ou une durée de traitement par AB ?
  - Equivalence ? Supériorité ? Non-infériorité ?

# Mon essai idéal (1)

- Critère clinique de faible variabilité et spécifique de la maladie
- Longitudinal → 12 mois au moins
- Supériorité (vs placebo ou autre)
- Multicentrique, DA +++, sans conflit d'intérêt,
- Monitoring +++

# Mon essai idéal (2)

- 2 bras dont l'un avec 3 sous-groupes
- Placebo
- Traitement :
  - 1 mois + 5 mois de placebo
  - 3 mois + 3 mois de placebo
  - 6 mois

**En bayésien**

# Les « 4 NIH » et l'idéal

	Klempner I et II	Krupp	Fallon
Critère de jugement principal unique	-	-	-
Critère spécifique et de faible variabilité	-	-	-
Longitudinal > 6 mois	+	+	-
Multicentrique	?	-	-
Conflits d'intérêt	?	?	?
Qualité analyse statistique	+/-	+/-	+/-

L'essai idéal reste à construire !

Des questions ?

# Le mot de la fin...

Je ne suis pas assez naïf pour prétendre que mes conclusions sur ces difficiles questions soient définitives. J'ai souvent changé mes opinions et je les changerai aussi souvent que les faits l'exigeront car, tel un caméléon, le chercheur sincère devrait changer ses couleurs pour s'adapter aux changements de couleurs du sol qu'il foule.

James George Frazer