Diagnostic et traitement du “ Lyme chronique ”: primum non nocere

Sébastien Prat

▶ **To cite this version:**

Sébastien Prat. Diagnostic et traitement du “ Lyme chronique ”: primum non nocere. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03585773

HAL Id: dumas-03585773

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03585773

Submitted on 23 Feb 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UFR DE MÉDECINE
ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES
Université Clermont Auvergne

N°

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

PRAT Sébastien

Présentée et soutenue publiquement le 23 Novembre 2021

DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT DU « LYME CHRONIQUE » : *PRIMUM NON NOCERE*

Directeurs de thèse :

Monsieur DALBIN Jacques, Médecin Généraliste, Saint Paul des Landes
Monsieur GOCKO Xavier, Maitre de Conférences Universitaire, UFR de Médecine de Saint Etienne, Médecine Générale

Président du jury :

Monsieur LESENS Olivier, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand, Maladies Infectieuses et Tropicales

Membre du jury :

Madame BOTTET-MAULOUBIER Anne, Professeure associée des Universités, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand, Médecine Générale

UFR DE MÉDECINE
ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES
Université Clermont Auvergne

N°

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

PRAT Sébastien

Présentée et soutenue publiquement le 23 Novembre 2021

DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT DU « LYME CHRONIQUE » : *PRIMUM NON NOCERE*

Directeurs de thèse :

Monsieur DALBIN Jacques, Médecin Généraliste, Saint Paul des Landes
Monsieur GOCKO Xavier, Maitre de Conférences Universitaire, UFR de Médecine de Saint Etienne, Médecine Générale

Président du jury :

Monsieur LESENS Olivier, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand, Maladies Infectieuses et Tropicales

Membre du jury :

Madame BOTTET-MAULOUBIER Anne, Professeure associée des Universités, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand, Médecine Générale

UFR DE MÉDECINE
ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES
Université Clermont Auvergne

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

PRESIDENTS HONORAIRES UNIVERSITE D'AUVERGNE	: **JOYON** Louis : **DOLY** Michel : **TURPIN** Dominique : **VEYRE** Annie : **DULBECCO** Philippe : **ESCHALIER** Alain
PRESIDENTS HONORAIRES UNIVERSITE BLAISE PASCAL	: **CABANES** Pierre : **FONTAINE** Jacques : **BOUTIN** Christian : **MONTEIL** Jean-Marc : **ODOUARD** Albert : **LAVIGNOTTE** Nadine
PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER	: **BERNARD** Mathias
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT	: **DEQUIEDT** Vianney
VICE-PRESIDENT DUCONSEIL D'ADMINISTRATION	: **WILLIAMS** Benjamin
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE	: **HENRARD** Pierre
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA FORMATION ET DE LAVIE UNIVERSITAIRE	: **PEYRARD** Françoise
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES	: **PAQUIS** François

UFR DE MEDECINE
ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES	: **DETEIX** Patrice : **CHAZAL** Jean
DOYEN	: **CLAVELOU** Pierre
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE	: **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIERE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques – CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mmes GLANDDIER Phyllis - LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - RAYNAUD Elie - REY Michel - MmeRIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mle VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. - BEYTOUT Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOUX Alain - DAUPLAT Jacques - DETEIX Patrice - ESCHALIER Alain - IRTHUM Bernard - JACQUETIN Bernard - KEMENY Jean-Louis – Mme LAFEUILLE Hélène – MM. LEMERY Didier - LESOURD Bruno - LUSSON Jean-René - RIBAL Jean-Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M.	AUMAITRE Olivier	Médecine Interne
M.	LABBE André	Pédiatrie
M.	AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M.	DURIF Franck	Neurologie
M.	BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M.	BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M.	POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M.	CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme	PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M.	BIGNON YvesJean	Cancérologie option Biologique
M.	BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M.	CLAVELOU Pierre	Neurologie
M.	DUBRAY Claude	Pharmacologie Clinique
M.	GILAIN Laurent	O.R.L.

M.	LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M.	CAMILLER ILionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M.	LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M.	PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M.	SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M.	BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M.	CONSTANTIN Jean-Michel	Anesthésiologie et Réanimation
Chirurgicale Mme	DUCLOS Martine	Physiologie
M.	SCHMIDTJeannot	Thérapeutique

PROFESSEURS DE 1ère CLASSE

M.	DECHELOTTE Pierre	Anatomie et Cytologie Pathologique
M.	CAILLAUD Denis	Pneumo-phtisiologie
M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	CITRON Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénéréologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
Mle	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne
M.	SAPIN Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et deRéadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophtalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M.	ANDRE Marc	Médecine Interne
M.	BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M.	CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	COSTES Frédéric	Physiologie
M.	FUTIEREmmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme	HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M.	MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme	PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique

PROFESSEURS DE 2ème CLASSE

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLDLASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale
M. CANAVESE Fédérico	Chirurgie Infantile
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
M. AZARNOUSH Kasra	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
Mme HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI MariaLivia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie –Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. CLEMENT Gilles	Médecine Générale
Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine
M. VORILHON Philippe	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne	Médecine Générale
M. CAMBON Benoît	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

Mme CHAMBON Martine	Bactériologie Virologie
Mme BOUTELOUP Corinne	Nutrition

MAITRES DE CONFERENCES DE 1ère CLASSE

M. MORVAN Daniel	Biophysique et Traitement de l'Image
Mle GOUMY Carole	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Mme FOGLI Anne	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle GOUAS Laetitia	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. MARCEAU Geoffroy	Biochimie Biologie Moléculaire
Mme MINET-QUINARD Régine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. ROBIN Frédéric	Bactériologie
Mle VERONESE Lauren	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. DELMAS Julien	Bactériologie
Mle MIRAND Andrey	Bactériologie Virologie
M. OUCHCHANE Lemlih	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. LIBERT Frédéric	Pharmacologie Médicale
Mle COSTE Karen	Pédiatrie
M. EVRARD Bertrand	Immunologie
Mle AUMERAN Claire	Hygiène Hospitalière
M. POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie
Mme CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LEBRETON Aurélien	Hématologie

MAITRES DE CONFERENCES DE 2ème CLASSE

Mme PONS Hanaë	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie - Réanimation Chirurgicale
M. BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. BUISSON Anthony	Gastroentérologie
M. COLL Guillaume	Neurochirurgie
Mme SARRET Catherine	Pédiatrie
M. MAQDASY Salwan	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
Mme NOURRISSON Céline	Parasitologie -Mycologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme BONHOMME Brigitte	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mle AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M. BIDET Yannick	Oncogénétique
M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M. SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M. GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences Neuropharmacologie
Mme MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M. PINEL Alexandre	Nutrition Humaine

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M. TANGUY Gilles	Médecine Générale
M. BERNARD Pierre	Médecine Générale
Mme ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale
Mme RICHARD Amélie	Médecine Générale

REMERCIEMENTS

A M. le Professeur Olivier LESENS, vous qui avez accepté de présider ce jury de thèse. Soyez assuré de ma profonde gratitude.

A Mme la Professeure Anne BOTTET-MAULOUBIER, vous qui avez accepté de juger mon travail. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

Aux Docteurs Jacques DALBIN et Xavier GOCKO, vous qui avez dirigé ce travail. Merci pour votre implication et ces mois d'enrichissement à vos côtés.

A ma famille et mes parents, aux présents et à celles et ceux qui sont déjà partis, pour les valeurs familiales transmises et pour vos encouragements tout au long de ce parcours.

Aux copains et camarades, qui avaient été si importants dans ces longues années, pour votre soutien et votre présence.

A mes maîtres, aux équipes médicales et para-médicales de mes lieux de stage dans le Cantal, le Lot, la Haute Loire et le Puy de Dôme qui m'avaient appris à prendre soin avec humanité et empathie.

« C'est un rêve modeste et fou, il aurait mieux valu le taire. Vous me mettrez avec en terre. Comme une étoile au fond d'un trou »

J'entends, j'entends - Louis Aragon

TABLE DES MATIERES

1. Listes des tableaux et figures……..12

2. Introduction…… 12

3. Méthodes……15

a. Critères d'inclusion……15

b. Critères d'exclusion……..15

c. Equations de recherche et bases de données……15

d. Sélection des articles……..…..16

e. Analyse des données……16

4. Résultats……17

a. Surdiagnostics : attribution des symptômes à la Borréliose de Lyme….17

b. Effets indésirables des principes actifs utilisés……..…….20

5. Discussion…….25

a. Résultats principaux……25

b. Forces et limites……..27

6. Conclusion…….29

7. Références bibliographiques…….30

1. Liste des tableaux et figures

Figure 1. : Diagramme de flux……..…34

Tableau 1. : Essais cliniques randomisés, études observationnelles et cases report sélectionnés……. 35

2. Introduction

Certains patients (environ 10 %) présentent des symptômes prolongés après une maladie de Lyme [1]. Ces symptômes (asthénie, algies diffuses, troubles cognitifs, etc.), persistants après un traitement, constituent dans la littérature internationale le PTLDS (Post treatment Lyme disease syndrom) [2]. Ils sont qualifiés d'aspécifiques par les médecins car les tests cliniques et biologiques sont le plus souvent normaux et parfois nommés Lyme chronique par les patients [3]. Même en l'absence de contexte évoquant la maladie de Lyme (absence de contact avec des tiques et/ou de piqûres), des patients présentant des tableaux cliniques similaires les attribuent à la maladie de Lyme [4].

L'itinéraire thérapeutique des patients avec un PTLDS est long et difficile. Ils éprouvent souvent un sentiment de non-reconnaissance et d'abandon de la part des médecins [5]. Face à ces sentiments, les patients avec un PTLDS consultent parfois des associations et/ou des médecins, à la spécialisation informelle nommés « Lyme doctors », qui remettent en cause la prise en charge diagnostique et thérapeutique recommandée [4-6]. Ces associations et médecins n'hésitent pas à prôner ou à utiliser des tests non certifiés dans des laboratoires privés [7]. Les Lyme doctors établissent aussi des ordonnances complexes avec de nombreux

principes actifs anti-infectieux : antibiotiques, antiviraux, etc. [8]. Ces traitements au long cours (plusieurs mois, années) ne sont pas conformes aux recommandations [6].

Ces prises en charge en dehors des recommandations posent la question des erreurs diagnostiques et surdiagnostics de Borréliose de Lyme (BL). En 2018, un case report a mis en lumière le décès d'une patiente par défaillance multiorganique. Elle était atteinte d'un lupus, mais avait attribué ses symptômes à la BL, suite à ses lectures sur internet. Elle avait été traitée par tétracyclines au long cours [9]. Plusieurs études ont quantifié ces erreurs diagnostiques, elles pouvaient concerner 9 patients sur 10 attribuant leurs symptômes à la BL [10-13]. Ces erreurs diagnostiques pouvaient aboutir à des retards diagnostiques comme dans les 3 cases report de cancers décrits par Nelson et al [14]. Ces surdiagnostics ont poussé le collège étasunien des rhumatologues, à retenir la BL dans la « Top five list », dans le cadre de la campagne « Choosing Wisely ». Cette campagne avait pour objectif de cibler les procédures de soins (tests et traitements) dont la balance bénéfices/risques était défavorable afin, à terme, d'en diminuer les prescriptions. Le message demandait de ne pas rechercher la maladie de Lyme devant des symptômes musculo-squelettiques sans antécédents d'exposition et sans résultats d'examens appropriés [15].

Ces prises en charge posent aussi la question de la balance bénéfice/risques des médicaments utilisés hors des recommandations pour ces symptômes. En 2000, Patel a décrit le cas d'une femme de 30 ans décédée de sepsis nosocomial avec un cathéter utilisé depuis 27 mois pour un traitement par ceftriaxone [16]. Plusieurs essais cliniques randomisés ont testé divers antibiotiques et anti-infectieux supposés, comme l'hydroxychloroquine. Les résultats de ces essais n'étaient pas

en faveur des traitements prolongés et des effets indésirables ont été décrits avec les antibiotiques comme une infection à *Clostridium difficile* [17-21].

L'objectif de ce travail était de décrire les événements indésirables associés aux soins, à la fois pour les erreurs diagnostiques et pour les effets indésirables des principes actifs utilisés. L'objectif n'était pas de nourrir la polémique, mais d'informer les patients de ces évènements indésirables associés aux soins (EIAS) et de remettre le principe éthique de la non-malfaisance au centre des décisions « *primum non nocere* ».

3. Méthodes

Cette revue systématique de la littérature avait pour objectif d'identifier les EIAS en rapport avec les pratiques non conformes aux recommandations de prise en charge des patients avec un PTLDS. Ces EIAS pouvaient être aussi bien des erreurs diagnostiques avec retentissement ou des effets indésirables dus aux médicaments utilisés. Les critères PRISMA ont guidé son élaboration et sa présentation.

a. Critères d'inclusion

Les essais cliniques randomisés (ECR), études observationnelles et cases report abordant les EIAS dans le cadre du PTLDS publiés entre le 1er janvier 2010 et le 5 novembre 2020 en langue française ou anglaise ont été inclus.

b. Critères d'exclusion

Les « *position papers* » ou recommandations pour le PTLDS ont été exclus.

c. Équations de recherche et bases de données

Avec l'aide d'une bibliothécaire, les recherches ont été effectuées sur les bases Medline et Cochrane Library avec l'équation de recherche suivante : "*Lyme disease"[MeSHTerms] OR "Lyme neuroborreliosis"[MeSHTerms] OR "erythemachronicummigrans"[MeSHTerms] OR "post lymedisease syndrome"[MeSHTerms]) AND "inappropriateprescribing"[MeSHTerms] OR "diagnostic errors"[MeSHTerms] OR "medicationerrors"[MeSHTerms] OR "adverse effects »[SH] OR "poisoning"[MeSHTerms].*

d. Sélection des articles

La sélection des articles est faite en triple lecture par SP, JD et XG sur la base des titres et résumés des différents articles.

e. Analyse des données

Pour chaque article sélectionné, le nom du premier auteur, le pays, la date de publication, la méthode et le type d'EIAS (erreur-retard diagnostique et effets indésirables des principes actifs prescrits) ont été recherchés et décrits. Cette analyse était une description qualitative des EIAS.

4. Résultats

Sur les 562 articles identifiés, 16 ont été inclus : 1 essai clinique randomisé (ECR) [18], 7 études observationnelles [11-13, 22-25] et 8 cases report [7,14, 26-31]. Le tableau 1. détaille le premier auteur, l'année de publication, le pays où la recherche a été effectuée, la population et le type d'EIAS (erreur diagnostique ou effets indésirables).

a. Surdiagnostics : attribution des symptômes à la BL

Les surdiagnostics ont été décrits dans des études de cohorte et dans des cases report. Ils étaient responsables d'erreurs diagnostiques, de retards diagnostiques et de surtraitements. Les résultats sont détaillés dans le tableau.

Études de cohorte

En France, deux études observationnelles ont été conduites par Haddad et al et publiées en 2019 [11, 12]. Dans la première, 301 patients présentant des symptômes persistants depuis au moins 4 semaines ont été inclus entre le 1er janvier 2014 et le 31 décembre 2017 [11]. Le diagnostic de BL a été confirmé pour 29 patients (9,6 %) et considéré comme possible pour 9 autres (2,9 %). Pour 243 patients (80,7 %), un autre diagnostic a été effectué, majoritairement des troubles psychiatriques, rhumatologiques et neurologiques. Aucun diagnostic n'a pu être effectué pour 20 patients (6,6 %). Dans la deuxième, Haddad et al ont comparé trois études françaises incluant plus de 1000 patients consultant pour une suspicion de BL dans 3 centres (Nancy, Paris, Besançon) [12]. Le diagnostic de BL a été confirmé environ une fois sur 10 : 9,6 % à Paris, 12 % à Besançon et 15 % à

Nancy. Comme pour la première étude, les autres diagnostics étaient psychiatriques, rhumatologiques et neurologiques.

Une autre étude observationnelle publiée en 2020 par Itani et al, a inclus 15 patients adressés dans un CHU entre le 1er janvier 2014 et le 31 juin 2019 pour un PTLDS traité par antibiotique depuis au moins six mois [13]. Pour ces 15 patients, le diagnostic de BL n'a pas été retenu et 9 d'entre eux souffraient de troubles psychiatriques.

Aux États-Unis, une étude observationnelle a été conduite par Kobayashi et al et a été publiée en 2019. Entre le 1er janvier 2000 et le 31 décembre 2013, les dossiers de 1261 patients de plus de 12 ans avec un diagnostic présumé de BL ont été inclus [23]. Le diagnostic de BL n'a pas été retenu pour 1061 patients (84,1 %) ; 86 % avaient reçu au moins un traitement antimicrobien et 37 % avaient reçu 2 traitements anti-infectieux ou plus.

En Italie, Peri et al, ont analysé l'ensemble des dossiers médicaux de patients admis entre janvier 2016 et décembre 2018 dans le service de pédiatrie d'un hôpital universitaire [25]. Sur 2552 patients admis, le terme « Lyme » était présent chez 26 (1 %) et 7 avaient reçu un diagnostic initial de PTLDS (0,3 %). Il s'agissait d'adolescents résidant en zone endémique de la BL présentant des symptômes de longue durée (de 3 mois à plus d'une année) non spécifiques : céphalées de tension, asthénie, fébricule, et arthralgies. Ces symptômes avaient fortement influencé leurs parcours scolaires. Les sérologies (ELISA et Western blot) étaient positives en IgM chez 2 patients et toutes négatives en IgG. Tous avaient reçu des cycles d'antibiothérapie sans amélioration de leurs symptômes. En reprenant les histoires cliniques et leurs antécédents, le diagnostic de BL n'a été confirmé chez aucun des patients. Après évaluation par un pédiatre et une neuropédiatre, le

diagnostic de syndrome somatique fonctionnel a été effectué chez 6 patients et celui d'infection virale chez le dernier.

Cases report

En 2015, Andani et al ont rapporté le cas d'un homme américain de 35 ans qui présentait une fatigue chronique depuis 12 mois sans notion de voyages récents ou de résidence dans une zone endémique de la BL [7]. Ses analyses sanguines et son examen physique étaient normaux. La sérologie de la BL était négative dans un laboratoire public et positive dans un laboratoire privé.

En 2015 Nelson et al, ont rapporté, aux États-Unis, trois cas d'erreurs et de retards diagnostiques oncologiques en raison d'un diagnostic de PTLDS [14]. Le premier cas était un homme d'environ 30 ans qui présentait depuis 12 ans des douleurs articulaires et des pertes de mémoire et depuis 2 ans des paresthésies des 2 mains. Malgré des sérologies de la BL négatives, le diagnostic de PTLDS avait été réalisé. Ses traitements anti-infectieux étaient constitués de cycles de tétracyclines, clarithromycine et hydroxychloroquine. Suite à la survenue d'un déficit du champ visuel et d'épisodes de syncope, le diagnostic de tumeur hypophysaire a été effectué. Le traitement chirurgical a été incomplet du fait de l'avancement de la maladie. Des séquelles morphologiques faciales et une cardiomyopathie semblaient imputables à ce retard diagnostique. Le deuxième cas était un homme de 30 ans qui présentait une fatigue, des selles molles et des douleurs abdominales depuis 4 ans. Le diagnostic de PTLDS avait été effectué sur la base d'une sérologie ELISA positive et Western Blot négative, et ce malgré l'absence de signes cliniques de BL, et de vie en zone endémique. Le patient avait reçu divers cycles d'antibiothérapie orale et intraveineuse. À la suite de

l'interruption de ses traitements, les résultats d'une biopsie gastrique, d'un ganglion lymphatique mésentérique et d'un TEP scanner ont révélé un lymphome d'Hodgkin de stade IV. Le patient est décédé 2 ans plus tard. Le troisième cas était un homme de 50 ans avec une asthénie depuis 2 semaines et un syndrome grippal (myalgies, céphalées, fièvre) depuis 3 jours. Sur un résultat de sérologie BL positive, un traitement antibiotique adapté à une BL précoce (doxycycline) a été prescrit. Secondairement, une éruption érythémateuse est apparue sous son épaule gauche. Deux autres cures de doxycycline ont été réalisées avec une amélioration partielle. Un diagnostic de PTLDS a été posé. Cinq mois après ce diagnostic, un infectiologue a demandé une radiographie pulmonaire compte tenu d'un tabagisme sevré à 18 paquets année. Le scanner thoracique a confirmé le diagnostic de cancer du poumon.

En 2016, Di Battista a décrit le cas d'une femme italienne âgée de 61 ans présentant des troubles cognitifs [26]. Quatre ans auparavant, un diagnostic de BL avait été effectué sur la base d'un érythème migrant typique confirmé par une sérologie IgM positive ELISA et Western Blot. Face à des troubles cognitifs et à un syndrome dépressif majeur persistant malgré deux cures de doxycycline (21 jours et 14 jours), le diagnostic de PTLDS a été effectué. Une neuroborréliose avait été exclue devant l'absence d'anticorps dans le LCR ou dans le sang. Au bout d'un an, face à une perte d'autonomie et une aggravation des troubles un TEP Scan et une IRM cérébrale ont permis d'effectuer un diagnostic de démence frontotemporale.

b. Effets indésirables des principes actifs utilisés

Les effets indésirables ont été décrits dans un essai clinique randomisé (ECR), des études observationnelles et des cases report.

ECR et études observationnelles

En 2003, Krupp et al ont conduit un essai clinique randomisé en souhaitant déterminer si les symptômes du PTLDS régressaient sous antibiothérapie [18]. Le recrutement des patients a été effectué entre janvier 1997 et juillet 1999 aux États-Unis. Les patients inclus devaient avoir eu une BL documentée cliniquement ou par une sérologie. Ils devaient avoir été traités par une antibiothérapie adaptée à la BL et avoir présenté une fatigue sévère. Les 55 patients inclus ont été randomisés pour recevoir 28 jours de ceftriaxone (28 patients) ou un placebo (27 patients) par voie parentérale. La diarrhée a été l'effet indésirable le plus fréquemment décrit dans le groupe ceftriaxone (43 % contre 25 %). Six événements indésirables graves (10,9 %) ont été rapportés. Quatre (7,2 %) ont conduit à une hospitalisation : 3 cas de septicémie dans le groupe placebo et 1 cas d'anaphylaxie dans le groupe ceftriaxone. Deux patients du groupe ceftriaxone ont abandonné l'étude pour réactions anaphylactiques mineures.

Dans l'étude observationnelle française d'Itani, les 15 patients avaient reçu en moyenne 6,8 antibiotiques pendant 476 jours [13]. Des effets indésirables ont été rapportés chez 4 patients (27 %) : un cas de colite à *Clostridium difficile*, 3 cas d'infections fongiques et 3 effets indésirables non précisés.

En France, en 2020, Trautmman et al ont analysé les résultats d'une enquête adressée à 3 associations françaises de malades présentant un PTLDS et ayant pris du Disulfiram [22]. Sur les 16 patients ayant répondu, 13 avaient présenté des effets secondaires (81,2 %). Ces effets étaient divers à type de céphalées, vertiges, difficultés de concentration, troubles du sommeil, majoration des douleurs ou de la fatigue, ainsi que des douleurs articulaires ou encore des troubles digestifs. Les auteurs membres d'une association de patients discutaient la

possibilité de réactions de Jarisch-Herxheimer, autrement dit des réactions dues d'après les auteurs à « la mort de *Borrelia* grâce au Disulfiram ».

Aux États-Unis, en 2018, Goodlet et al a analysé les effets indésirables des traitements oraux ou IV chez des patients atteints de PTLDS depuis plus de 6 mois [24]. Sur les 3127 patients inclus, 1102 ont été traités par antibiothérapie par voie orale (35,2 %), 150 par voie parentérale (4,7 %), et 1875 (60 %) n'ont reçu aucun traitement actif. Les taux d'incidence des effets indésirables étaient respectivement pour les trois groupes de 18,7 %, 16,8 % et 13,4 %. Parmi les patients traités par voie intraveineuse, 7,3 % ont été hospitalisés et 11,3 % ont consulté les urgences *versus*, respectivement, 2,2 % et 3,4 % des patients traités par antibiotiques oraux et 0,9 % et 1,9 % des patients non traités.

Cases report

En Australie, en 2018 Johnstone et al ont rapporté le cas d'une patiente de 41 ans ayant été traitée par perfusions hebdomadaires de glutathion et de phosphatidylcholine dans une clinique pour un PTLDS [27]. À l'issue de l'une d'entre elles, elle a consulté aux urgences pour septicémie bactérienne. Suite au traitement antibiotique à large spectre, elle développe une diarrhée à *Clostridium difficile.* Suite à ce cas, une alerte a été lancée par les autorités sanitaires locales.

En 2016, Issacs a rapporté le cas d'une jeune fille de 15 ans diagnostiquée par un médecin généraliste spécialiste de la BL sur la base d'une sérologie réalisée dans un laboratoire privé [28]. Elle souffrait de fatigue chronique et a été traitée par 2 semaines d'hyperthermie induite et par des antibiotiques par voie intraveineuse.

Ces thérapeutiques ont induit une déshydratation sévère due à une colite à *Clostridium difficile.*

Aux États-Unis, en 2019, Shelton et al ont rapporté le cas d'une femme de 32 ans qui se présente aux urgences avec de la fièvre, une confusion et une dyspnée [29]. Depuis deux ans et un diagnostic de PTLDS, elle avait été traitée par multiples anti-infectieux oraux (rifabutine, métronidazole, ivermectine et pyriméthamine). Un an avant son passage aux urgences, elle a été traitée par antibiotiques IV (méropénème, clindamycine, tigécycline et ciprofloxacine) via un cathéter veineux central. Les urgences ont diagnostiqué une pneumopathie multifocale suite à une infection de son cathéter veineux central par *Mycoplasma goodi*. L'ablation du cathéter et une antibiothérapie parentérale puis orale ont permis une amélioration clinique.

En 2016, Clifford et al ont rapporté le cas d'une femme de 45 ans se présentant aux urgences pour éruption cutanée prurigineuse et diffuse avec nausées et fièvre [30]. Six mois avant sa présentation aux urgences, elle avait été diagnostiquée PTLDS avec une babésiose par un « Lyme Doctor ». Elle avait reçu de multiples antibiotiques (doxycycline, minocycline et du triméthoprime-sulfaméthoxazole) dans les 3 derniers mois. Aux urgences, les analyses sanguines n'ont pas montré de maladie de Lyme ou de babésiose actives, mais une hyperéosinophilie et une perturbation du bilan hépatique. Le diagnostic de DRESS syndrome a été effectué et son état s'est amélioré avec les corticoïdes.

En Belgique, en 2016, De Wilde a rapporté le cas d'une femme de 76 ans qui a consulté les urgences pour lombalgies, malaises, vomissements, anorexie et dyspnée [31]. En 2007, elle avait eu une parésie faciale quatre semaines après

l’apparition d’un érythème. En 2009, une clinique privée a diagnostiqué un PTLDS devant des arthralgies chroniques et une sérologie positive à la BL (Elisa et Western Blot). Elle a été traitée pendant 20 semaines consécutives par 4 g de ceftriaxone IV par jour. Quelques années plus tard, face à une récidive des symptômes, les médecins lui proposent huit semaines de traitement. Trois semaines après le début de ce traitement, les urgences diagnostiquent une anémie immunohémolytique médicamenteuse à la ceftriaxone. L’arrêt de l’antibiotique a permis une amélioration et la patiente est sortie au bout de deux semaines.

5. Discussion

a. Résultats principaux

Dans les 5 études observationnelles, les taux de surdiagnostics étaient très importants de 80 à 100 % [11-13, 23, 25]. Les nouveaux diagnostics étaient souvent psychiatriques, rhumatologiques et neurologiques. Les cases report ont identifié des erreurs diagnostiques avec des conséquences graves pour les patients comme le décès cité en introduction [9]. Les retards diagnostiques identifiés pouvaient concerner des cancers et une démence frontotemporale.

En France, les associations de patients souffrant de symptômes persistants après une borréliose de Lyme ont milité pour la reconnaissance de leurs troubles. La reconnaissance nosographique du PTLDS nommé SPPT (Symptomatologie/ Syndrome persistant(e) polymorphe après une possible piqûre de tique) par la Haute Autorité de Santé a été l'occasion d'un « divorce » entre cette société savante et la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) [3]. Le taux de surdiagnostics (et donc de surtraitement) est un des arguments de la SPILF et des 23 autres sociétés savantes expliquant le « divorce ». Le diagnostic de BL peut parfois être difficile et il repose sur la clinique et la biologie. La biologie isolée face à des symptômes souvent qualifiés d'aspécifiques ne peut prétendre au diagnostic. Il existe des faux positifs comme en atteste l'étude de Weber et al. Cette équipe a analysé 18 410 sérologies chez 15 928 personnes réalisées dans 63 centres établissements de l'armée américaine entre le 1er janvier 2013 et le 31 décembre 2017 [33]. Après exclusion des tests répétés, des dossiers insuffisamment documentés et des patients avec un antécédent de maladie de Lyme, 212 sérologies ont été analysées. Parmi elles, 113 ont été classées comme

faux positifs (53,3 %). Par ailleurs, cette étude a confirmé l'utilisation de tests non reconnus participant au surdiagnostic [7].

Conscients de ce risque de surdiagnostic et surmédicalisation (décrit dans la campagne étasunienne « Chossing Wisely »), 24 sociétés savantes ont publié des recommandations prenant en compte la persistance des symptômes et proposant une prise en charge adaptée [6]. Reconnaître les troubles des patients permet de limiter leur errance et le sentiment décrit dans la littérature d'absence de reconnaissance [5]. L'errance et le manque de reconnaissance sont, par ailleurs, un facteur de maintien et d'aggravation des troubles somatiques fonctionnels. Ces derniers sont un diagnostic différentiel du PTLDS [3]. Pour limiter l'errance et prendre en charge ces patients en souffrance, 5 centres inter-régionaux de références et des centres de compétences des maladies vectorielles à tiques ont été créés en 2019. Ces centres offrent aux patients une approche globale et pluriprofessionnelle à même de stopper leur errance et de répondre à leur manque de reconnaissance [34]. La Haute Autorité de Santé, les sociétés savantes et les associations de patients travaillent en ce moment même à l'élaboration d'un guide pour le parcours de soins des patients avec un PTLDS.

Dans l'ECR et les études observationnelles, les traitements anti-infectieux prolongés (parfois plus de 6 mois), et nombreux (plus de 5) ont été responsables d'effets indésirables parfois graves avec hospitalisation. Des diarrhées sous antibiotiques ont été identifiées, parfois avec la présence de *Clostridium difficile*. D'autres effets indésirables des anti-infectieux ont été rapportés comme des infections fongiques et des réactions anaphylactiques. Des anomalies électrolytiques ont été aussi identifiées. Ces effets indésirables étaient plus nombreux quand les anti-infectieux étaient administrés par voie IV. La seule étude

relatant des effets indésirables plutôt bénins et non spécifiques (céphalées, vertiges, majoration de la fatigue, des arthralgies, etc.) était une enquête réalisée par des membres d'une association en faveur d'un traitement prolongé.

Les cases report ont aussi rapporté des infections à *Clostridium difficile*, une pneumopathie à *Mycoplasma goodi*, un DRESS syndrome et une anémie auto-immune hémolytique aux antibiotiques.

La décision de traiter prend en compte les bénéfices et les risques d'un traitement. Traiter au long cours les patients avec un PTLDS par différents anti-infectieux dont des antibiotiques n'a pas fait la preuve de son efficacité malgré plusieurs essais cliniques randomisés [6, 35]. Les risques de ces traitements décrits dans cette revue mettent en avant l'impératif du principe éthique de non-malfaisance « *primum non nocere* ». Il ne semble pas éthique de proposer à un patient un traitement qui n'a pas fait la preuve de son efficacité et qui a des risques décrits. Ces traitements prolongés pourraient éventuellement faire l'objet de recherches encadrées si la communauté scientifique jugeait les 5 ECR insuffisants en nombre ou en qualité, mais surement pas de traitements individuels en dehors des recommandations [36].

b. Forces et limites

À notre connaissance, cette revue de la littérature est la première à compiler les erreurs, retards diagnostiques et les effets indésirables associés au diagnostic et aux traitements du PTLDS. Les bases de données Embase et Web of Science n'ont pas été interrogées dans cette revue de la littérature. Les résultats présentés ici permettent d'avertir les patients et les médecins quant au risque d'attribution de

symptômes et aux risques que comportent des traitements non recommandés dans le PTLDS. La sous-notification générale des effets indésirables par les soignants et les patients constituent une limite à la description des risques [37]. Un biais de publication limite aussi l'exhaustivité de ce travail. Tous les retards et erreurs diagnostiques en lien avec le PTLDS n'ont pas fait l'objet de soumissions et de publications. Ce travail peut permettre à des médecins des centres de références qui vont prendre en charge les patients avec des PTLDS de déclarer des effets indésirables passés et de publier des erreurs et retards diagnostiques dus à l'attribution des symptômes à la BL.

6. Conclusion

Cette revue de la littérature avait pour objectif de décrire les EIAS dans le cadre du PTLDS à la fois pour les erreurs diagnostiques et les effets indésirables des principes actifs utilisés. Le diagnostic de PTLDS entraîne des surdiagnostics fréquents et des retards diagnostiques par exemple de cancers et de démence. Les effets indésirables des anti-infectieux utilisés étaient nombreux entraînant parfois des hospitalisations principalement pour des infections (fongiques et *Clostridium difficile)* et des anaphylaxies. Cette revue informe les patients et les médecins des risques d'un traitement prolongé anti-infectieux supérieurs aux bénéfices. Il ne semble pas éthique de proposer de tels traitements aux patients compte tenu de l'impératif du principe de non-malfaisance « *primum non nocere* ».

Pierre CLAVELOU
Doyen-Directeur

U.F.R. DE MÉDECINE
Clermont-Ferrand

CHU CLERMONT-FERRAND
Maladies Infectieuses et Tropicales
Pr Olivier EPAULARD
RPPS 10002439690

7. Références bibliographiques

1. DeLong A, Hsu M, Kotsoris H. Estimation of cumulative number of post-treatment Lyme disease cases in the US, 2016 and 2020. BMC Public Health 2019;19(1):352.

2. Rebman AW, Bechtold KT, Yang T, Mihm EA, Soloski MJ, Novak CB, et al. The Clinical, Symptom, and Quality-of-Life Characterization of a Well-Defined Group of Patients with Posttreatment Lyme Disease Syndrome. Front Med (Lausanne) 2017;4:224.

3. Gocko X, Tattevin P, Lemogne C. Genesis and dissemination of a controversial disease: Chronic Lyme. Med Mal Infect 2020;10:S0399-077X(20)30726-5.

4. Chamoux A, Plotton C, Gocko X. Modèles explicatifs des patients souffrant de Lyme chronique. exercer2020;163:196-201.

5. Forestier E, Gonnet F, Revil-Signorat A, Zipper AC. Pathway to diagnosis and real-life experience of patients believing they are affected by "chronic Lyme disease. Rev Med Interne 2018;39(12):912-7.

6. Gocko X, Lenormand C, Lemogne C, Bouiller K, Gehanno JF, Rabaud C, et al. Med Mal Infect. Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French Scientific Societies (I): prevention, epidemiology, diagnosis. Med Mal Infect. 2019;49(5):296-317.

7. Andany N, Cardew S, Bunce PE. A 35-year-old man with a positive Lyme test result from a private laboratory. CMAJ2015;187(16):1222- 4.

8. Lantos PM. Chronic Lyme disease: the controversies and the science. Expert Rev Anti Infect Ther 2011;9(7):787-97.

9. Strizova Z, Patek O, L. LV, Horackova M, Bartunkova J, Internet-based self-diagnosis of Lyme disease caused death in a young woman with systemic lupus erythematosus. Joint Bone Spine 2019;86(5):650-1.

10. Coumou J, Herkes EA, Brouwer MC, van de Beek D, Tas SW, Casteelen G, et al. Ticking the right boxes: classification of patients suspected of Lyme borreliosis

at an academic referral center in the Netherlands. Clinical Microbiology and Infection 2015;21(4):368.e11-20.

11. 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 antibiotics failure. Clin Infect Dis 2019;68:2060-6.

12. Haddad E, Caumes E. Experience of three French centers in the management of more than 1,000 patients consulting for presumed Lyme Borreliosis. Med Mal Infect 2019;49(6):481- 2.

13. Itani O, Haddad E, Pitron V, Pichon F, Caumes E. Focus on patients receiving long-term antimicrobial treatments for lyme borreliosis: No lyme but mostly mental disorders. Med Mal Infect 2020;S0399-077X(20)30758-7.

14. Nelson C, Elmendorf S, Mead P. Neoplasms misdiagnosed as « chronic lyme disease ». JAMA Intern Med 2015;175(1):132- 3.

15. Yazdany J, Schmajuk G, Robbins M, Daikh D, Beall A, Yelin E, et al. Choosing wisely: The American College of Rheumatology's top 5 list of things physicians and patients should question. Arthritis Care Res 2013;65(3):329- 39.

16. Patel R, Grogg KL, Edwards WD, Wright AJ, Schwenk NM. Death from Inappropriate Therapy for Lyme Disease. Clin Infect Dis 2000;31(4):1107- 9.

17. Klempner M, Hu L, Evans J, Schmid C, Johnson G, Trevino R, 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.

18. Krupp L, Hyman L, Grimson R, Coyle P, 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.

19. Berende A, ter Hofstede HJM, 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.

20. Berende A, ter Hofstede HJM, Vos FJ, Vogelaar ML, van Middendorp H, Evers AWM, et al. Effect of prolonged antibiotic treatment on cognition in patients with Lyme borreliosis. Neurology 2019;92(13):e1447- 55.

21. Oksi J, Nikoskelainen J, Hiekkanen H, Lauhio A, Peltomaa M, Pitkäranta A, et al. Duration of antibiotic treatment in disseminated Lyme borreliosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter clinical study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007;26(8):571- 81.

22. Trautmann A, Gascan H, Ghozzi R. Potential Patient-Reported Toxicities With Disulfiram Treatment in Late Disseminated Lyme Disease. Front Med (Lausanne) 2020;7:133.

23. Kobayashi T, Higgins Y, Samuels R, Moaven A, Sanyal A, Yenokyan G, et al. Misdiagnosis of Lyme Disease With Unnecessary Antimicrobial Treatment Characterizes Patients Referred to an Academic Infectious Diseases Clinic. Open Forum Infect Dis 2019;6(7):ofz299.

24. Goodlet KJ, Fairman KA. Adverse Events Associated With Antibiotics and Intravenous Therapies for Post-Lyme Disease Syndrome in a Commercially Insured Sample. Clin Infect Dis. 2018;67(10):1568- 74.

25. Peri F, Nisticò D, Morabito G, Occhipinti A, Ventura A, Barbi E, et al. Somatic symptom disorder should be suspected in children with alleged chronic Lyme disease. Eur J Pediatr. 2019;178(8):1297- 300.

26. Di Battista ME, Dell'Acqua C, Baroni L, Fenoglio C, Galimberti D, Gallucci M. Frontotemporal Dementia Misdiagnosed for Post-Treatment Lyme Disease Syndrome or vice versa? A Treviso Dementia (TREDEM) Registry Case Report. J Alzheimers Dis 2018;66(2):445- 51.

27. Johnstone T, Quinn E, Tobin S, Davis R, Najjar Z, Battye B, et al. Seven cases of probable endotoxin poisoning related to contaminated glutathione infusions. Epidemiol Infect 2018;146(7):931- 4.

28. Isaacs D. Lyme disease or a lemon? J Paediatr Child Health. 2016;52(12):1051- 2.

29. Shelton A, Giurgea L, Moshgriz M, Siegel M, Akselrod H. A case of Mycobacterium goodii infection related to an indwelling catheter placed for the treatment of chronic symptoms attributed to Lyme disease. Infect Dis Rep 2019;11(2):8108.

30. Marks CM, Nawn JE, Caplow JA. Antibiotic Treatment for Chronic Lyme Disease-Say No to the DRESS. JAMA Intern Med 2016;176(12):1745- 6.

31. De Wilde M, Speeckaert M, Callens R, Van Biesen W. Ceftriaxone-induced immune hemolytic anemia as a life-threatening complication of antibiotic treatment of « chronic Lyme disease ». Acta Clin Belg 2017;72(2):133- 7.

32. Borréliose de Lyme et maladies vectorielles à tiques. JNI : Lyon, 2019. Disponible sur : https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/2019-lyme-diaporama-jni.pdf. [Consulté le 15 octobre 2021].

33. Webber BJ, Burganowski RP, Colton L, Escobar JD, Pathak SR, Gambino-Shirley KJ. Lyme disease overdiagnosis in a large healthcare system: a population-based, retrospective study. Clin Microbiol Infect 2019;25(10):1233- 8.

34. Maladies vectorielles à tiques xxx. JNI : Poitiers, 2020. Disponible sur : https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/jni/2020/com/jni2020-st15-01-zoonoses-tattevin.pdf. [Consulté le 23 octobre 2021].

35. Boussageon R. Le raisonnement thérapeutique dans la démarche EBM. Exercer 2020;167:401-16.

36. Gocko X, Partouche H, Lemogne C. La borréliose de Lyme : les données de la science utiles en soins premiers. Exercer 2019;157:412-21.

37. Paudyal V, Al-Hamid A, Bowen M et al. Interventions to improve spontaneous adverse drug reaction reporting by healthcare professionals and patients: systematic review and meta-analysis. Expert Opin Drug Saf 2020;19(9):1173-91.

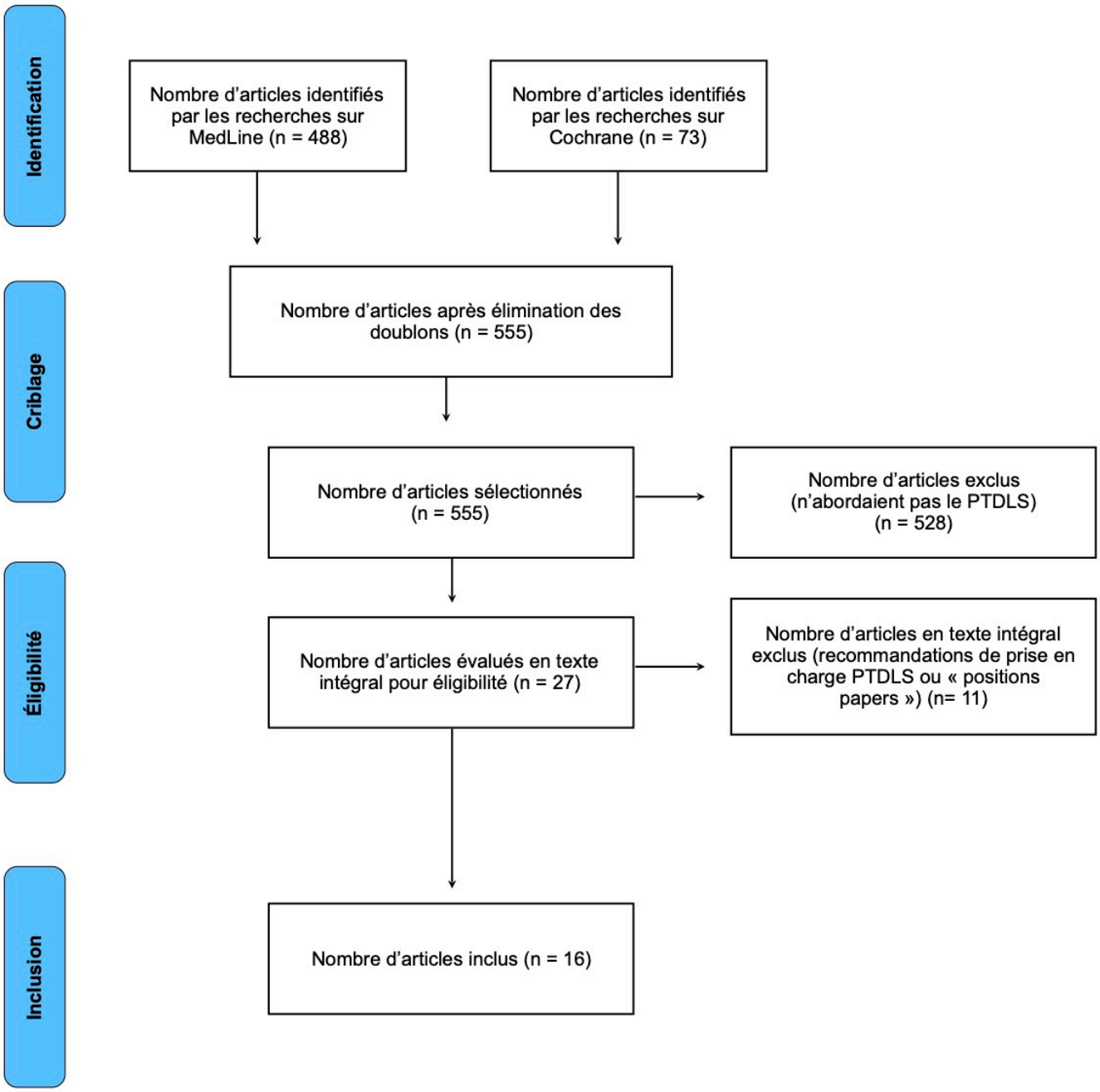

Fig. 1. Diagramme de flux.

Tableau 1.
Essais cliniques randomisés, études observationnelles et cases report sélectionnés.

Type d'étude	Premier auteur Année de publication Référence	Pays	Population	Type d'EIAS
ECR	Krupp LB (2003) [18]	États-Unis	55 patients atteints de la maladie de Lyme et présentant une fatigue sévère persistante au moins 6 mois ou plus après une antibiothérapie adaptée	Effets indésirables de la ceftriaxone parentérale : diarrhées plus importantes dans le bras C3G , une réaction anaphylactique nécessitant une hospitalisation
Études observa-tionnelles	Haddad E (2019) [11]	France	301 patients consultant pour des symptômes d'au moins 4 semaines attribués à la BL	Surdiagnostics chez 243 patients (80,7%) où un autre diagnostic a été effectué parmi lesquels des pathologies psychiatriques chez 76 patients (25,2%) avec notamment des syndromes dépressifs chez 30 patients (39,4%), état de stress post-traumatiques chez 26 patients (34,2%) ou burn-out chez 15 patients (19,7%). On a retrouvé également des pathologies rhumatologiques chez 48 patients (15,9%) comme de l'arthrose chez 19 patients (39,5%) ou des scolioses chez 11 patients (22,9%) ; des pathologies neurologiques chez 37 patients (12,3%) comme des maladies de Parkinson chez 4 patients (10,8%) et des scléroses latérales amyotrophiques chez 3 patients (8,1%) ; des syndromes d'apnées du sommeil chez 15 patients (4,9%). 20 patients (6,6%) n'ont pas eu de diagnostic définitif.

	Haddad E (2019) [12]	France	1.000 patients consultant dans 3 centres différents (Paris, Besançon et Nancy) pour une BL présumée	Surdiagnostics chez 85% à 90% des patients de cette étude. Parmi les diagnostics différentiels, on trouvait des maladies neurologiques (12% à Paris, 6% à Besançon et 5,7% à Nancy), des maladies rhumatologiques (respectivement 16%, 14,4% et 32%), des troubles psychologiques (25%, 19% et 13%). Le groupe des diagnostics indéterminés était évalué à 26% à Nancy contre 29% à Besançon et 6% à Paris. [32]
	Itani O (2020) [13]	France	15 patients avec un diagnostic présumé de BL pour lequel ils ont été traités par antimicrobiens pendant au moins 6 mois	Surdiagnostics chez les 15 patients inclus : aucun cas de BL n'a été confirmé. Les diagnostics effectués étaient des troubles mentaux chez 9 patients (60%) dont 5 patients atteints de syndrome somatique fonctionnel (33%), des troubles neurologiques chez 3 patients (20%) et diverses maladies pour les 3 patients restants : SAOS, tuberculose, polypathologies. Effets indésirables des traitements antimicrobiens chez 4 patients
	Trautmann A (2020) [22]	France	16 patients traités par Disulfiram pour un PTLDS	Effets indésirables chez 13 patients sur 16 (81,2%)

	Kobayashi Y (2019) [23]	États-Unis	1261 patients consultant pour une suspicion de BL	Surdiagnostics chez 1061 patients (84,1%) qui n'étaient pas atteints de BL (diagnostics différentiels non connus)
	Goodlet KJ (2018) [24]	États-Unis	Patients diagnostiqués PTLDS 6 mois après un traitement antibiotique oral ou parentéral contre la BL	Effets indésirables dans les trois cohortes (traitement oral, parentéral, placebo). Les trois effets indésirables les plus fréquents chez les patients traités étaient des infections (20,4 %), des troubles gastro-intestinaux (6,2 %) et des anomalies électrolytiques (2,6 %)
	Peri F (2019) [25]	Italie	7 enfants admis dans un service pédiatrique de niveau tertiaire pour des symptômes physiques de longue durée avec un diagnostic antérieur de maladie de « Lyme chronique ».	Surdiagnostics chez ces 7 enfants avec un diagnostic d'infection virale, une anxiété généralisée et cinq patients atteints de troubles somatoformes après réévaluation. Chaque enfant a été hospitalisé entre 2 et 5 fois devant ces symptômes chroniques évoluant de 3 mois à plus d'un an
Cases report	Andany N (2015) [7]	États-Unis	Patient de 35 ans atteint de fatigue chronique depuis plus d'une année.	Surdiagnostic.

	Nelson C (2015) [14]	États-Unis	3 patients diagnostiqués PTLDS et traités au long cours par des antibiotiques	Surdiagnostic chez ces 3 patients. Diagnostic de tumeur hypophysaire chez un patient entrainant une prise en charge chirurgicale tardive et des séquelles cardiaques et morphologiques. Décès du deuxième patient suite à un retard diagnostic d'un lymphome d'Hodgkin stade IV. Retard diagnostic d'un cancer pulmonaire chez le dernier patient
	Di Battista ME (2018) [26]	Italie	Patiente de 61 ans diagnostiquée PTLDS suite à une BL diagnostiqué 4 ans auparavant sur la base d'un érythème migrant	Retard diagnostic d'une démence frontotemporale débutante
	Johnstone T (2018) [27]	Australie	7 patients recevant un traitement antibiotique pour une BL par voie intraveineuse	Effets indésirables chez ces patients ayant reçu du glutathion par voie parentérale avec fièvre, frissons, céphalées, symptômes digestifs arrivant entre 30 min et 2h après administration du produit. Une patiente de 41 ans a été hospitalisée pour septicémie bactérienne
	Issacs D (2016) [28]	Australie	Patiente de 15 ans ayant reçu des antibiotiques par voie intra veineuse de manière répétée et prolongée pour un PTLDS	Effets indésirables des traitements prolongés et hospitalisation suite à une déshydratation sévère sur diarrhée à *Clostridium difficile*

	Shelton A (2019) [29]	États-Unis	Patiente de 32 ans porteuse d'un cathéter veineux central pour un traitement intermittent par antibiotiques à large spectre intraveineux dans le cadre d'un PTLDS	Effet indésirable avec pneumonie multifocale sur infection à *Mycobacterium goodii* sur cathéter veineux central
	Clifford M (2016) [30]	États-Unis	Patiente de 45 ans diagnostiquée PTLDS recevant des antibiotiques au long cours	Effets indésirables avec DRESS Syndrome sur antibiothérapies répétées et prolongées
	De Wilde M (2017) [31]	Belgique	Patiente de 76 ans diagnostiquée comme PTLDS après une sérologie positive dans un centre privé recevant de la ceftriaxone par voie parentérale	Effets indésirables à type d'anémie hémolytique avec néphropathie induite par la ceftriaxone

SERMENT D'HIPPOCRATE (version longue)

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

SERMENT D'HIPPOCRATE (version courte)

En présence des Maîtres de cette faculté et de mes chers condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Résumé :

CONTEXTE : Le PTLDS (Post treatment Lyme disease syndrome) est un sujet de controverse. Il a été décrit comme source d'erreurs diagnostiques et de traitements hors recommandations.

OBJECTIF : L'objectif de ce travail était de décrire les événements indésirables associés au diagnostic de PTLDS, à la fois pour les erreurs diagnostiques et pour les effets indésirables des traitements utilisés.

MÉTHODES : Revue systématique de la littérature incluant les essais cliniques randomisés (ECR), études observationnelles et cases report abordant les erreurs diagnostiques et effets indésirables publiés entre janvier 2010 et novembre 2020 en langue française ou anglaise.

RÉSULTATS : Trois chercheurs ont inclus 16 études : 1 ECR, 7 études observationnelles et 8 cases report. Dans les 5 études observationnelles, les taux de surdiagnostics étaient très importants de 80 à 100 %. Les nouveaux diagnostics étaient souvent psychiatriques, rhumatologiques et neurologiques. Les cases report ont identifié des conséquences graves avec des hospitalisations et un décès. Les retards diagnostiques identifiés concernaient des cancers et une démence frontotemporale. Dans l'ECR et les études observationnelles, les traitements anti-infectieux prolongés ont aussi été responsables d'effets indésirables parfois graves avec hospitalisation**.** Les principaux effets indésirables étaient des infections (*Clostridium difficile),* des anaphylaxies et un DRESS syndrome.

CONCLUSION : Cette revue informe les patients et les médecins des risques d'un traitement prolongé anti-infectieux qui n'a pas fait la preuve de ses bénéfices. Il ne semble pas éthique de proposer de tels traitements aux patients compte tenu de l'impératif du principe de non-malfaisance « *primum non nocere* ».

Mots-clés :

Syndrome post-Lyme, erreurs de diagnostic, effets indésirables

Mesh terms:

Post-Lyme Disease Syndrome, diagnostic errors, adverse effects