

Maladie de Lyme et co-infections vectorielles à tiques: défis mondiaux dans le contexte d'une menace de santé publique

« Lyme and associated tick-borne diseases: global challenges in the context of a public health threat. »

Professeur Christian Perronne

Unité des maladies infectieuses, Hôpitaux Universitaires de Paris-Ile de France-Ouest, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Université de Versailles - Saint Quentin en Yvelines, Garches, France



Article original en anglais in *Frontiers Journal* : Cell. Inf. Microbiol., 03 Juin 2014 | doi: 10.3389/fcimb.2014.00074 ©2014 Perronne (CC BY) Cf. *Frontiers Journal in Cellular and Infection Microbiology*
Traduction française RBLF avec l'aide de ImTranslator (CC BY)



La Maladie de Lyme, causée par *Borrelia burgdorferi* et transmise par les tiques, a d'abord été considérée comme un phénomène récent, rare et régional. Nous avons maintenant la preuve que des bactéries similaires ont infecté des êtres humains en Europe pendant l'Âge glaciaire (Keller et al., 2012). Les données probantes étant limitées, de nombreux aspects de la maladie restent controversés (Auwaerter et al., 2011; Lee et Vielmeyer 2011; Perronne 2012) mais en 2013 les Centres de Contrôle et de prévention des Maladies (CDC) ont corrigé leurs estimations annuelles, passant de 30 000 à 300 000 cas, uniquement pour les Etats-Unis. Ayant vu s'accroître considérablement ce nombre, les CDC qualifient maintenant la Maladie de Lyme « d'énorme problème de santé publique aux États-Unis » (CDC, 2011).

L'absence d'un étalon-or pour le diagnostic rend difficile la réalisation de statistiques précises. Certaines souches pathogènes appartenant au complexe *B. burgdorferi sensu lato* ont une distribution mondiale, mais elles sont rarement prises en compte ou testées (Varela et al., 2004.; Lopes de Carvalho et al., 2009; Rudenko et al., 2009; Stanek et Reiter, 2011; Branda et Rosenberg 2013; Clark et al., 2013; Lee et al., 2014; Margos et al., 2014). *Borrelia miyamotoi*, par exemple, phylogénétiquement proche de la fièvre récurrente à *Borrelia*, est maintenant reconnue comme une cause de Maladie de Lyme apparentée et de la fièvre récurrente en Asie, en Europe et en Amérique du Nord. Elle n'est généralement pas réactive aux tests sur *B. burgdorferi* (Branda et Rosenberg, 2013; Lee et al., 2014). Un nouvel isolat de *Borrelia* a été révélé par PCR dans un sérum d'un patient atteint de la Maladie de Lyme neurologique, après traitement (Lee et al., 2014).

Ces récentes données historiques, géographiques et microbiennes devraient inciter la communauté médicale à réaliser rapidement que les cas de persistance de syndromes après piqûres de tiques sont probablement dus à des agents pathogènes multiples et que ces infections dormantes ont besoin d'une nouvelle approche si ce n'est d'un réel changement de paradigme.

Les pièges diagnostiques dans la pratique courante

Les formes classiques de la Maladie de Lyme sont généralement faciles à traiter, mais des cas montrant des symptômes multiformes non spécifiques peuvent se révéler source de confusion pour les médecins (Strle et Stanek 2009). La Maladie de Lyme peut imiter des maladies inflammatoires ou dégénératives chroniques, y compris une large gamme de maladies auto-immunes. Même si les praticiens, toutes spécialités médicales confondues, ont probablement rencontré des cas de Maladie de Lyme, ils ne les ont peut-être pas repérés, et ce malgré leurs compétences. Un obstacle majeur est que seulement 30% des patients font état d'antécédents de morsure de tique et seulement 70-80% présentent la lésion initiale pathognomonique avec un érythème migrant primaire. Cette lésion peut passer inaperçue ou être prise pour une "piqûre d'insecte" ou une "éruption cutanée allergique." De mini-érythèmes migrants sont moins susceptibles d'être diagnostiqués. Des érythèmes migrants secondaires sont observés dans environ 50% des cas. Des analogies bactériologiques et pathologiques ont été signalées entre la forme tertiaire de la neuroborréliose et la neurosyphilis tertiaire (Miklossy 2012). La syphilis, connue comme la grande imitatrice, nous donne un bon modèle historique pour le concept d'infections à bas bruit.

Infections à bas bruit et leur rôle dans la physiopathologie de certaines maladies d'étiologie imprécise

Charles Nicolle, qui a travaillé à l'Institut Pasteur de Tunis et lauréat du prix Nobel en 1928, a montré un grand intérêt pour le concept d'infections à bas bruit (« les infections inapparentes») comme le typhus, la syphilis et la fièvre récurrente, *Borrelia recurrentis* (Nicolle, 1993). La fièvre récurrente due à une autre espèce de *Borrelia* (*B. crocidurae*) est encore un problème de santé publique dans certaines régions d'Afrique, et *B. miyamotoi* récemment découverte peut aussi devenir un problème similaire en Asie, en Europe et en Amérique (Schwan et al., 2012; Branda et Rosenberg, 2013; Lee et al., 2014). L'ulcère gastro-duodénal est un autre exemple du lien caché entre l'infection occulte d'une autre bactérie en forme de spirale, *Helicobacter pylori*, et une maladie chronique. *B. burgdorferi* peut persister dans les tissus, même après des traitements antibiotiques comme les modèles animaux l'ont montré (Straubinger et al., 1997; Straubinger 2000; Hodzic et al., 2008; Yrjänäinen et al., 2010; Embers et al., 2012). En fait, des bactéries de genres différents, du fait de la persistance de leurs cellules dormantes, peuvent échapper à l'effet bactéricide des antibiotiques



et être responsables d'infections latentes (Phillips et al., 1998; Hunfeld et al., 2005; Lewis, 2007; Lee et al., 2014). Les cliniciens n'ont pas de tests de diagnostic pour vérifier la durée de vie des *Borrelia. B. burgdorferi*, doté d'une structure génétique complexe, est un organisme hautement adaptable capable d'échapper à la réponse immunitaire grâce à différents procédés. Il peut survivre en milieu extracellulaire et intracellulaire (Brorson et Brorson 1998; Murgia et Cinco 2004). La complexité de la Maladie de Lyme nécessite des méthodes diagnostiques de haute qualité, mais aujourd'hui la sérologie est le seul outil de diagnostic principalement utilisé.

La sérologie, méthode diagnostique de routine

Les médecins doivent être conscients qu'en présence d'un érythème migrant primaire la sérologie sera souvent négative et donc le diagnostic devrait être clinique (Wormser, 2006). Cependant, de nombreux praticiens ont encore cette idée erronée qu'une sérologie positive est nécessaire pour le diagnostic à un stade précoce. Pour les étapes ultérieures de la maladie, la sérologie reste l'instrument diagnostique principal. L'*Infectious Diseases Society of America* (IDSA) et l'Union européenne pour l'action concertée sur la maladie de Lyme (EUCALB) recommandent une approche de tests à deux paliers, la première étape étant un test ELISA utilisant le Sonicat d'une souche B31 de *Borrelia burgdorferi* cultivée *in vitro*, prélevée dans des tiques (EUCALB 1997; Wormser et al., 2006). S'il est positif, la confirmation par détectées des immunoglobulines IgG et IgM est nécessaire. Selon ces *Guidelines*, l'immunoblot ne doit pas être effectué si le test ELISA est négatif. Cependant, en 2011, le CDC a modifié sa définition de cas et inclus le palier unique de séropositivité aux IgG immunoblot comme critère diagnostique pour la maladie de Lyme (CDC, 2013). Mais la plupart des praticiens utilisent encore le système à deux paliers en dépit de la faible sensibilité des tests ELISA, de 34 à 70.5 % (Marangoni et al., 2005; Aguero-Rosenfeld, 2008; Ang et al., 2011; Wojciechowska-Koszko et al., 2011). L'étalonnage des tests est une question cruciale.

L'étalonnage des sérologies

Lorsque la sérologie de Lyme a été développée, aucune méthode fiable n'était disponible pour l'utiliser comme un étalon-or de comparaison. Comme la plupart des signes et symptômes ne sont pas spécifiques, aucun résultat de diagnostic clinique fiable n'avait pu être établi. Le faible rendement de la culture et la difficulté liée à la technique étaient régulièrement un autre obstacle majeur. Une valeur-seuil pratique devait être déterminée de façon arbitraire pour les tests sérologiques sur les donneurs de sang (EUCALB, 1997; Assous, 2007). À la fin des années soixante-dix, quand la Maladie de Lyme a été découverte, elle avait naturellement été pensée comme un phénomène rare et régional. Par conséquent c'est une faible prévalence qui a été définie car les experts craignaient que les sérologies ne produisent trop de faux positifs (EUCALB, 1997; Assous 2007). Les patients et les populations de contrôle sont mal définis avec une grande variabilité dans les valeurs prédictives positives et négatives d'un test à l'autre. La culture de *B. burgdorferi* ou une détection de son génome par Amplification en Chaîne par Polymérase (PCR) peuvent à l'occasion confirmer le diagnostic clinique chez les patients séronégatifs, mais aucune de ces méthodes n'est suffisamment sensible pour être considérée comme fiable, en particulier dans la pratique de routine (Schutzer et al., 1990; Niels et Kveton, 1991; Chmielewska-Badora et al., 2006; Brunner, 2006; Assous 2007; Holl-Wieden et al., 2007; Aguero-Rosenfeld, 2008; Dietrich et al., 2008; Wallet et al., 2008). De ce fait, de nombreux patients ayant des signes et des symptômes correspondant à la Maladie de Lyme, mais dont les tests sont négatifs, sont écartés du système de soins.

Conséquences cliniques et épidémiologiques des sérologies négatives

La pratique médicale moderne est formée à s'appuyer sur des preuves. La plupart des médecins ne considèrent pas le diagnostic de la maladie de Lyme sans preuve sérologique. Pourtant, l'échec à diagnostiquer les neuroborrélioses séronégatives, en particulier les formes aiguës ou graves, peut avoir des conséquences désastreuses, séquelles neurologiques chroniques notamment ou même décès. Un inventaire de la littérature montre que le diagnostic de neuroborréliose de Lyme est souvent difficile à prouver (Blanc et al., 2007; Bennet et al., 2008; Tveitnes et al., 2009; Makhani et al., 2011). La sensibilité d'index d'anticorps intrathécal (mesurant des anticorps spécifiques dans le liquide céphalo-rachidien) varie de 55 à 80 %. Dans une étude suédoise, les anticorps étaient présents dans le sérum de seulement 23% des enfants atteints de neuroborréliose (Bennet et al., 2008). Les tests cognitifs ou la scintigraphie cérébrale SPECT peuvent aider à fournir des preuves objectives (Tager et al., 2001; Roche-Lanquetot et al., 2008; Fallon et al., 2009; Donta et al., 2012). Des critères diagnostiques pragmatiques en réponse à un traitement antibiotique empirique sont utilisés pour diagnostiquer la neuroborréliose (Blanc et al., 2007). Cette stratégie devrait-elle être également recommandée dans d'autres présentations cliniques ? En fait, certains cliniciens n'hésiteront pas à classer comme des cas de Maladie de Lyme les patients séronégatifs présentant un tableau clinique en accord, sous réserve que les autres diagnostics aient été éliminés. Dans un essai clinique majeur sur la Maladie de Lyme, 40% des patients inclus étaient séronégatifs. Ces patients avaient des antécédents d'érythèmes migrants, de symptômes neurologiques ou cardiaques, de radiculoneuropathie ou d'arthrite (Klempner et al., 2001). Les cliniciens ignorant souvent les difficultés rencontrées dans le diagnostic de la Maladie de Lyme auront recours à des diagnostics alternatifs « vagues » («infection virale», «symptômes idiopathiques», «maladie auto-immune», «dégénérative», «inflammatoire» ou «psychosomatique») (Kennedy, 2013). De nouvelles techniques sont nécessaires pour évaluer avec précision ces patients. Cette sur-dépendance actuelle à des procédures d'analyses imprécises ne fausse pas seulement la diagnose de patients pris individuellement, mais elle a également des conséquences épidémiologiques du fait que de nouveaux espèces et variants continuent d'être identifiés sur tous les continents (Hao et al., 2011; Rudenko et al., 2011).



Les causes possibles de séronégativité

Plusieurs facteurs conduisant à la séronégativité ont été identifiés dans les cas confirmés de la Maladie de Lyme: (1) le seuil arbitraire des tests; (2) la séquestration des anticorps dans des complexes immuns; (3) la grande variété d'espèces et sous-espèces de *Borrelia* qui co-existent dans différentes parties du monde; et (4) les co-infections d'autres agents pathogènes qui peuvent être responsables de tout ou partie des symptômes ou qui peuvent modifier la réponse immunitaire (Schutzer et al., 1990; Brunner, 2006). Le complexe *B. burgdorferi sensu lato* comprend: (tableau) *B. burgdorferi sensu stricto* (y compris la diversité génétique), *B. afzelii*, *B. garinii* (plusieurs sérotypes) et d'autres espèces répertoriées dans différentes parties du monde (Rudenko et al., 2009, 2011; Ogden et al., 2011). Certaines de ces espèces ont été isolées chez les patients symptomatiques (Varela et al., 2004; Lopes de Carvalho et al., 2009; Rudenko et al., 2009; Stanek et Reiter, 2011; Branda et Rosenberg, 2013; Clark et al., 2013; Lee et al., 2014; Margos et al., 2014). *B. spielmanii* peut causer des maladies de la peau précoces (Stanek et Reiter, 2011). *B. bavariensis*, *B. bisettii*, *B. valaisiana*, *B. americana*, *B. andersonii*, *B. lonestari* et plus récemment *B. kurtenbachii* ont été découvertes chez des patients atteints de formes apparentées à la Maladie de Lyme (Varela et al., 2004; Rudenko et al., 2009; Rizzoli et al., 2011; Stanek et Reiter, 2011; Clark et al., 2013). Le rôle pathogène de *B. lusitaniae*, isolée dans un cas de vascularite, reste à être étayé (Rudenko et al., 2009). En dépit de cette diversité dans les souches, la plupart des tests disponibles dans le commerce s'appuient encore sur l'original isolat « 1982 Massachusetts B31 » de *B. burgdorferi*. Aucun outil de diagnostic n'est disponible pour la détection de routine de *B. miyamotoi* (Branda et Rosenberg, 2013; Lee et al., 2014). Les co-infections avec d'autres microbes ajoutent à la complexité de ces maladies (tableau). Parmi les patients atteints de la Maladie de Lyme précoce aux Etats-Unis, 2-12% avaient également une anaplasmoose granulocytaire humaine, et 2-40% une babésiose (Wormser et al., 2006). Au Brésil, un syndrome semblable à la Maladie de Lyme, dû à la tique *Amblyomma*, a été décrit et des spirochètes mobiles non cultivés pourraient être visibles dans le sang des patients à l'aide d'un microscope à fond noir (Mantovani et al., 2007). Une nouvelle bactérie pathogène des tiques, *Candidatus Neoerlichia mikurensis*, a été signalée en Suisse (Fehr et al., 2010). Une illustration des limites de la sérologie est l'exemple écossais: la sensibilité de l'immunoblot a été améliorée en utilisant des souches locales écossaises de *Borrelia*. (Mavin et al., 2007, 2009).

Bacteria responsible for Lyme disease belonging to the <i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i> complex	
<i>Borrelia burgdorferi sensu stricto</i> (including genetic diversity)	North America, Europe, North Africa
<i>Borrelia afzelii</i>	Europe, Asia
<i>Borrelia garinii</i> (several serotypes)	Europe, Asia, North Africa
<i>Borrelia bavariensis</i> (previously <i>B. garinii</i> OspA serotype 4)	
Bacteria responsible for Lyme-like disease	
<i>Borrelia lonestari</i>	North America
<i>Borrelia miyamotoi</i> (also cause of relapsing fever)	Europe, Asia, North America
Non-identified spirochete	Brazil
Bacteria occasionally isolated in cases of Lyme-like disease	
<i>Borrelia spielmanii</i>	<i>Borrelia bisettii</i>
<i>Borrelia andersonii</i>	<i>Borrelia valaisiana</i>
<i>Borrelia americana</i>	<i>Borrelia kurtenbachii</i>
Novel <i>Borrelia</i> sp. close to relapsing fever borreliae (Lee et al., 2014)	
Other <i>Borrelia</i> sp., belonging to the <i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i> complex with unknown or poorly documented pathogenicity	
<i>Borrelia japonica</i>	<i>Borrelia turii</i>
<i>Borrelia sinica</i>	<i>Borrelia tarukii</i>
<i>Borrelia lusitaniae</i> (vasculitis?)	<i>Borrelia californiensis</i>
<i>Borrelia carolinensis</i>	<i>Borrelia yangtze</i>
<i>Borrelia</i> sp. responsible for relapsing fever	
Louse-borne relapsing fever	
<i>Borrelia recurrentis</i>	
Tick-borne relapsing fever	
At least 15 <i>Borrelia</i> sp. including	
<i>Borrelia crocidurae</i> (Africa)	
<i>Borrelia miyamotoi</i> (also cause of Lyme-like disease)	
Other human tick-borne infections	
PARASITES	
<i>Babesia divergens</i>	<i>Babesia microti</i>
BACTERIA	
<i>Ehrlichia chaffeensis</i>	<i>Anaplasma phagocytophilum</i>
<i>Rickettsia</i> sp.	<i>Coxiella burnetii</i>
<i>Francisella tularensis</i>	<i>Candidatus Neoerlichia mikurensis</i>
VIRUSES	
Several <i>Flaviviridae</i> (including Tick-borne encephalitis virus)	
<i>Bunyaviridae</i> (Crimean-Congo hemorrhagic fever)	

Tableau: Les bactéries responsables de la Maladie de Lyme ou maladies apparentées, *Borrelia* sp. appartenant au complexe *Borrelia burgdorferi sensu lato*, et d'autres micro-organismes des tiques isolés chez l'homme.

Conclusion et perspectives

L'extraordinaire complexité de la Maladie de Lyme en fait une pathologie difficile au plus haut point à circonscrire. Cela reste un défi diagnostique, même pour les mieux informés des cliniciens. L'absence d'un étalon-or pour le diagnostic rend le traitement des patients difficile et compromet gravement notre capacité à produire des statistiques précises, en particulier les syndromes comme très semblables pourraient être dus à d'autres espèces de *Borrelia*. Chez certains patients souffrant de syndromes d'origine peu claire suite à des morsures de tiques, d'autres agents microbiens pourraient également jouer un rôle.

La Maladie de Lyme est maintenant entrée dans le débat politique, comme indiqué par l'amendement voté en 2013 par l'État de Virginie, Etats-Unis (article 54,1 à 2963,2), qui oblige les médecins à informer leurs patients que « le test de routine de laboratoire pour la Maladie de Lyme peut être problématique ». Le fait que les hommes politiques soient appelés à se prononcer sur ces questions devrait inciter les scientifiques à reprendre le contrôle de la situation. Les politiques devraient plutôt prendre conscience de la nécessité de financer la recherche et de faciliter la mise en place de groupes de travail internationaux indépendants. Un test fiable est essentiel pour étudier les nombreux syndromes d'origine peu claire qui peuvent imiter de nombreux autres troubles médicaux. La recherche fondamentale et clinique appropriée est urgente d'autant que ce serait le moyen le plus sûr de garantir que les patients soient diagnostiqués avec justesse et que les meilleures stratégies thérapeutiques soient décidées (Stricker et Johnson, 2014).



Le développement de nouvelles méthodes diagnostiques est absolument nécessaire. Les nouvelles méthodes de PCR et les nouvelles techniques génomiques, tel que le séquençage à haut débit, pourraient s'avérer prometteuses pour identifier l'association complexe d'agents microbiens qui sont probablement impliqués (Vayssier-Taussat et al., 2013; Lee et al., 2014). Le séquençage de nouvelle génération a permis l'identification de diverses bactéries chez la tique *Ixodes ricinus* en France: *Anaplasma phagocytophilum*, *Bartonella henselae*, *B. grahamii*, *Borrelia afzelii*, *B. garinii*, *B. burgdorferi*, *B. miyamotoi*, *Candidatus Neoerlichia mikurensis*, *Ehrlichia canis*, *Rickettsia canadensis*, *R. felis* et *R. helvetica* (Vayssier-Taussat et al., 2013). Ces nouvelles techniques devraient être appliquées à des échantillons humains. D'autres variables, tels que les facteurs génétiques, environnementaux ou auto-immuns devraient également être étudiées. Le nom de «Maladie de Lyme» est trop restrictif car il focalise et alimente la controverse. Un nouveau terme devrait être convenu pour ces syndromes avec une participation infectieuse éventuelle, souvent suite à des morsures de tiques. Une collaboration plus étroite entre épidémiologistes, microbiologistes, immunologistes, généticiens, spécialistes de l'environnement, vétérinaires, entomologistes et cliniciens est nécessaire pour identifier les principaux agents qui pourraient être à l'origine de ces infections à bas bruit et pour déterminer le caractère pathogène des souches. Une nouvelle approche multidirectionnelle est cruciale afin d'élargir le champ de la recherche et aller de l'avant.

Perronne C (2014) « Lyme and associated tick-borne diseases: global challenges in the context of a public health threat. » *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 4:74. doi: 10.3389/fcimb.2014.00074 - Copyright © 2014 Perronne. (CC BY).
Traduction Rédaction RBLF avec l'aide de ImTranslator.

Références

- Aguero-Rosenfeld, ME (2008). La maladie de Lyme: les questions de laboratoire *Infect. Dis. Clin. Nord Am.* 22, 301-313. doi: 10.1016/j.idc.2007.12.005
- Ang, CW, Notermans, DW, Hommes, M., Simoons-Smit, AM, et Herremans T. (2011). De grandes différences entre les stratégies de test pour la détection des anticorps anti-Borrelia sont révélées par la comparaison huit ELISA et cinq immunoblots. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 30, 1027-1032. doi: 10.1007/s10096-011-1157-6
- Assou, MV (2007). Les méthodes de laboratoire pour le diagnostic des formes cliniques de la maladie de Lyme (en français). *Med. Mal. Infecter.* 37, 487-495. doi: 10.1016/j.medmal.2006.01.019
- Auwaerter, PG, Bakken, JS, Dattwyler, RJ, Dumler, JS, Halperin, JJ, McSwegan, E., et al. (2011). Préoccupations anti-science et éthiques associés à la sensibilisation de la maladie de Lyme. *Lancet Infect. Dis.* 11, 713-719. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70034-2
- Bennet, R., Lindgren, V., et Zwegyberg-Wirgart, B. (2008). Anticorps Borrelia chez les enfants évalués pour neuroborreliose de Lyme. *Infection* 36, 463-466. doi: 10.1007/s15010-008-6259-4
- Blanc, F., Jaulhac, B., Fleury, M., de Sèze, J., de Martino, SJ, Rémy, V., et al. (2007). Pertinence de l'indice des anticorps pour le diagnostic de Lyme neuroborreliose chez les patients séropositifs. *Neurology* 69, 953-958. doi: 10.1212/01.wnl.0000269672.17807.e0
- Branda, JA, et Rosenberg, E. (2013). S. Borrelia miyamotoi: une leçon à la découverte de la maladie Ann. Intern. Med. 159, 61-62. doi: 10.7326/0003-4819-159-1-201307020-00009
- Brorson, O., et Brorson, SH (1998). Conversion in vitro de Borrelia burgdorferi à des formes kystiques dans le liquide céphalo-rachidien, et la transformation de spirochètes mobiles par incubation de l'infection à 26, 144 à 150 BSK-H milieu. doi: 10.1007/BF02771839
- Brunner, M. (2006). Rapport réfuter valeur de complexes immuns à diagnostiquer la maladie de Lyme n'est pas valide. *Clin. Vaccine Immunol.* 13, 304-306. doi: 10.1128/CVI.13.2.304-306.2006
- CDC. (2011). Centers for Disease Control and Prevention. Maladies à déclaration obligatoire du Système national de surveillance. La maladie de Lyme - Borrelia burgdorferi - 2011 Définition de cas. Disponible en ligne à: www.cdc.gov/NNDSS/script/casedef.aspx (consulté le 24 Mars, 2014).
- CDC. (2013). Centers for Disease Control and Prevention. Relations avec les médias. CDC fournit Estimation des Américains diagnostiqués avec la maladie de Lyme chaque année. Disponible en ligne à: www.cdc.gov/media/releases/2013/p0819-lyme-disease.html (consulté le 24 Mars, 2014).
- Chmielewska-Badora, J., Cisak, E., Wojcik-Fatla, A., Zwolinski, J., Buczek, A., et Dutkiewicz, J. (2006). Corrélation des tests de détection de Borrelia burgdorferi sensu lato infection chez les patients avec un diagnostic borreliose. *Ann. Agric. Environ. Med.* 13, 307-311.
- Clark, KL, Leydet, B., et Hartman, S. (2013). La borreliose de Lyme chez des patients humains en Floride et en Géorgie, USA. *Int. J. Med. Sci.* 10, 915-931. doi: 10.7150/ijms.6273
- Dietrich, T., Geissdörfer, W., Schlötzer-Schrehardt, U., d'Holbach, L., Schoerner, C, et Seitz, B. (2008). Borrelia associée au gène kératopathies cristallin avec détection de Borrelia garinii intracornéenne par microscopie électronique et en chaîne par polymérase. *Cornea* 27, 498-500. doi: 10.1097/ICO.0b013e318162a8f5
- Donta, ST, Noto, RB, et Vento, JA (2012). SPECT imagerie cérébrale dans la maladie de Lyme chronique. *Clin. Nucl Med* 37, 219-222. doi: 10.1097/RLU.0b013e318262ad9b
- Embers, ME, Barthold, SW, Borda, JT, Bowers, L., Doyle, L., Hodzic, E., et al. (2012). Persistance de Borrelia burgdorferi chez les macaques rhésus après un traitement antibiotique de l'infection disséminée *PLoS ONE* 7: E29914. doi: 10.1371/journal.pone.0029914. Erratum *PLoS ONE* 7 doi: 10.1371
- EUCALB. (1997) une action européenne concertée sur la maladie de Lyme, Diagnostic: sérologie: Normes minimales. Disponible en ligne à: www.eucalb.com (consulté le 24 Mars, 2014).
- Fallon, BA, Lipkin, RB, Corbera, KM, Yu, S., Nobler, MS, Keipl, JG, et al. (2009). Débit sanguin cérébral régional et le taux métabolique dans persistante encéphalopathie de Lyme. *Arch. Général Psychiatrie* 66, 554-563. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.29
- Fehr, JS, Bloemberg, GV, Ritter, C., Hombach, M., Lüscher, TF, Weber, R., et al. (2010). Septicémie provoquée par l'agent pathogène bactérien tiques Candidatus Neoehrlichia mikurensis. *Emergents Infect. Dis.* 16, 1127-1129. doi: 10.3201/eid1607.091907
- Hao, Q., Hou, X., Geng, Z., et Wan, K. (2011). Distribution de Borrelia burgdorferi sensu lato en Chine. *J. Clin. Microbiol.* 49, 647-650. doi: 10.1128/JCM.00725-10
- Hodzic, E., Feng, S., Holden, K., Freet, KJ, et Barthold, SW (2008). Persistance de Borrelia burgdorferi suivant l'antibiothérapie chez les souris. *Antimicrob. Agents Chemother.* 52, 1728-1736. doi: 10.1128/AAC.01050-07
- Holl-Wieden, A., Suerbaum, S., et Girschick, HJ (2007). Séronégative arthrite de Lyme. *Rheumatol. Int.* 27, 1091-1093. doi: 10.1007/s00296-007-0333-6
- Hunfeld, KP, Ruzic-Sabljic, E., Norris, DE, Kraiczky, P., et Strl, F. (2005). Les tests de sensibilité in vitro de Borrelia burgdorferi sensu lato isolats de culture provenant de patients atteints d'érythème migrant avant et après la chimiothérapie antimicrobienne. *Antimicrob. Agents Chemother.* 49, 1294-1301. doi: 10.1128/AAC.49.4.1294-1301.2005
- Keller, A., Graefen, A., Ball, M., Matzas, M., Boisguérin, V., Maixner, F., et al. (2012). De nouvelles perspectives sur l'origine et le phénotype de la tyrolienne Ixodes ricinus déduit par séquençage du génome entier. *Nat. Commun.* 3: 698. doi: 10.1038/ncomms1701
- Kennedy, AG (2013). Le diagnostic différentiel et la suspension du jugement. *J. Med. Philos.* 38, 487-500. doi: 10.1093/jmp/jht043
- Klempner, MS, Hu, LT, Evans, J, Schmid, CH, Johnson, GM, Trevino, RP, et al. (2001). Deux essais contrôlés de traitement antibiotique chez les patients présentant des symptômes persistants et une histoire de la maladie de Lyme. *N. Engl. J. Med.* 345, 85-92. doi: 10.1056/NEJM200107123450202
- Lee, DJ, et Vielmeyer, O. (2011). Analyse de niveau global de preuves derrière les maladies infectieuses société des guides de pratique américaine. *Arch. Intern. Med.* 171, 18-22. doi: 10.1001/archinternmed.2010.482
- Lee, SH, Vigliotti, JS, Vigliotti, VS, Jones, W., et Shearer, DM (2014). Détection de Borrelia dans les sérums de patients archivés la maladie de Lyme cliniquement suspect. *Int. J. Mol. Sci.* 15, 4284-4298. doi: 10.3390/ijms15034284
- Lewis, K. (2007). Persister cellules, la dormance et les maladies infectieuses. *Nature* 5, 48-56. doi: 10.1038/nrmicro1557
- Lopes de Carvalho, I., Fonseca, JE, Marques, JG, Ullmann, A., Hojgaard, A., Zeidner, N., et al. (2009). syndrome de vascularite-grippal associé aux infection par Borrelia lusitaniae. *Clin. Rheumatol.* 27, 1587-1591. doi: 10.1007/s10067-008-1012-z



- Makhani, N., Morris, SK, Page, AV, Brophy, J., Lindsay, LR, Banwell, BL, et al. (2011). Une torsion sur Lyme: le défi de diagnostic de Lyme européenne neuroborréliose J. Clin. Microbiol. 49, 455-457. doi: 10.1128 / JCM.01584-10
- Mantovani, E., Costa, IP, Gauditano, G., Bonoldi, VLN, Higuchi, ML, et Yoshinari, NH (2007). Description du syndrome de la maladie de Lyme comme au Brésil. Est-ce une nouvelle maladie transmise par les tiques ou de Lyme variation de la maladie? Braz. J. Med. Biol. Res. 40, 443-456. doi: 10.1590 / S0100-879X2006005000082
- Marangoni, A., Sparacino, M., Cavrini, F., Storni, E., Mondardini, V., Sambri, V., et al. (2005). Évaluation comparative de trois méthodes ELISA différents pour le diagnostic précoce la maladie de Lyme confirmée par culture en Italie. J. Med. Microbiol. 54, 361-367. doi: 10.1099 / jmm.0.45853-0
- Margos, G., Piesman, J., Lane, RS, Ogden, NH, Sing, A., Straubinger, RK, et al. (2014). *Borrelia sp kurtenbachii*. novembre : un membre largement distribué du burgdorferi sensu lato complexe d'espèces de *Borrelia* en Amérique du Nord. Int. J. Syst. Evol. Microbiol. 64, 128-130. doi: 10.1099 / ijs. 0.054593-0
- Mavin, S., Evans, R., Milner, RM, Chatterton, JMW, et Ho-Yen, DO (2009). *Borrelia burgdorferi sensu stricto* locales et souches de *Borrelia afzelii* dans un seul antigène mixte améliore la sensibilité Western blot. J. Clin. Pathol. 62, 552-554. doi: 10.1136 / jcp.2008.063461
- Mavin, S., Milner, RM, Evans, R., Chatterton, JMW, Joss, AWL, et Ho-Yen, DO (2007). L'utilisation d'isolats locaux de transferts de Western améliore le diagnostic sérologique de la maladie de Lyme en Ecosse. J. Med. Microbiol. 56, 47-51. doi: 10.1099 / jmm.0.46793-0
- Miklosy, J. (2012). Neuroborréliose Lyme chronique ou tardive. Analyse de la preuve par rapport à la neurosyphilis chroniques ou fin ouverte Neurol. . J 6, 146-157. doi: 10.2174 / 1874205X01206010146
- Murgia, R., et Cinco, M. (2004). Induction de formes kystiques par différentes conditions de stress dans *Borrelia burgdorferi*. APMIS 112, 57-62. doi: 10.1111 / j.1600-0463.2004.apm1120110.x
- Nicolle, C. (1993). "Destin des Maladies Infectieuses (en français)," dans réédité par l'Association des ed France Lafayette (Paris: Anciens Elèves de l'Institut Pasteur), 216.
- Nields, JA, et Kveton, JF (1991). Phénomène de Tullio et séronégatifs borréliose de Lyme. Lancet 338, 128-129. doi: 10.1016 / 0140-6736 (91) 90130-H
- Ogden, NH, Margos, G., Aanensen, DM, Drobot, MA, Feil, EJ, Hanincova, K., et al. (2011). Enquête sur les génotypes de *Borrelia burgdorferi* dans *Ixodes scapularis* collectés lors de la surveillance au Canada. Appl. Environ. Microbiol. 77, 3244-3254. doi: 10.1128 / AEM.02636-10
- Perronne, C. (2012). La maladie de Lyme anti-science. Lancet Infect. Dis. 12, 361-362. doi: 10.1016 / S1473-3099 (12) 70053-1
- Phillips, SE, Mattman, LH, Hulinska, D., et Moayad, H. (1998). Une proposition de la culture fiable de *Borrelia burgdorferi* chez des patients atteints de la maladie de Lyme chronique, même de ceux précédemment traitée agressivement. Infection 26, 364-367. doi: 10.1007 / BF02770837
- Rizzoli, A., Hauffe, HC, Carpi, G., Vourch, G., Neteler, M., et Rosa R. (2011). La borréliose de Lyme en Europe. Eurosurveillance 16, 1-8 en.
- Roche-Lanquetot, MO, Ader, F., Durand, MC, Carlier, R., Defferière, H., Dinh, A., et al. (2008). Les résultats d'une étude prospective normalisée de 30 patients atteints de troubles neurologiques et cognitifs chroniques après les morsures de tiques (en français). Med. Mal. Infecter. 38, 543-548. doi: 10.1016 / j.medmal.2008.06.007
- Rudenko, N., Golovchenko, M., et Grubhoffer, L., Oliver, JH Jr. (2011). Mises à jour sur burgdorferi sensu lato complexe *Borrelia* à l'égard de la santé publique. Ticks Tick Borne Dis. 2, 123-128. doi: 10.1016 / j.ttbdis.2011.04.002
- Rudenko, N., Golovchenko, M., Ruzek, D., Piskunova, N., Mallatova, N., et Grubhoffer, L. (2009). Détection moléculaire de l'ADN bissettii *Borrelia* dans des échantillons de sérum de patients en République tchèque avec suspicion borréliose. FEMS Microbiol. Laissez. 292, 274-281. doi: 10.1111 / j. 1574-6968.2009.01498.x
- Schutzer, SE, Coyle PK, Belman, AL, Golightly, MG, et Drulle, J. (1990). Séquestration d'anticorps à *Borrelia burgdorferi* dans des complexes immuns dans la maladie de Lyme séronégative. Lancet 335, 312-315. doi: 10.1016 / 0140-6736 (90) 90606-6
- Schwan, TG, Anderson, JM, Lopez, JE, Fischer, RJ, Raffel, SJ, McCoy, BN, et al. (2012). Foyers d'endémie de la fièvre récurrente spirochète à tiques *Borrelia crociduræ* au Mali, Afrique de l'Ouest, et le risque d'infection humaine. PLoS NEGL. Trop. Dis. 6: e1924. doi: 10.1371 / journal.pntd.0001924
- Stanek, G., et Reiter, M. (2011). L'expansion de Lyme *Borrelia* signification complexe clinique des espèces génomiques? Clin. Microbiol. Infecter. 17, 487-493. doi: 10.1111 / j.1469-0691.2011.03492.x
- Straubinger, RK (2000). Quantification par PCR de *Borrelia burgdorferi* organismes dans les tissus canins sur une période de 500 jours après l'infection. J. Clin. Microbiol. 38, 2191-2199.
- Straubinger, RK, Summers, BA, Chang, YF, et Appel, MJ (1997). Persistance de *Borrelia burgdorferi* chez les chiens infectés expérimentalement après le traitement antibiotique. J. Clin. Microbiol. 35, 111-116.
- Stricker, RB, et Johnson, L. (2014). La maladie de Lyme: appel à un «projet Manhattan» pour lutter contre l'épidémie PLoS Pathog.. 10: e1003796. doi: 10.1371 / journal.ppat.1003796
- Strle, F., et Stanek, G. (2009). Les manifestations cliniques de la borréliose de Lyme. Curr. Probl. Dermatol. 37, 51-110. doi: 10.1159 / 000213070
- Tager, FA, Fallon, BA, Keilp, J., Rissenberg, M., et Ray Jones, C., Liebowitz, M. (2001). Une étude contrôlée de déficits cognitifs chez les enfants atteints de la maladie de Lyme chronique. J. Neuropsychiatrie Clin. Neurosci. 13, 500-507. doi: 10.1176 / appi.neuropsych.13.4.500
- Tveitnes, D., Oymar, K., et Natas, O. (2009). Laboratory data in children with Lyme neuroborreliosis, relation to clinical presentation and duration of symptoms. Scand. J. Infect. Dis. 41, 355-362. doi: 10.1080/00365540902787666
- Varela, AS, Luttrell, MP, Howerth, EW, Moore, VA, Davidson, WR, Stallknecht, DE, et al. (2004). First culture isolation of *Borrelia lonestari*, putative agent of Southern tick-associated rash illness. J. Clin. Microbiol. 42:1163-1169. doi: 10.1128/JCM.42.3.1163-1169.2004
- Vayssier-Taussat, M., Moutailler, S., Michelet, L., Devillers, E., Bonnet, S., Cheval, J., et al. (2013). Next generation sequencing uncovers unexpected bacterial pathogens in ticks in Western Europe. PLoS ONE 8:e81439. doi: 10.1371/journal.pone.0081439
- Wallet, F., Labalette, P., Herwegh, S., Loëz, C., Margaron, F., and Courcol, RJ (2008). Molecular diagnosis of a bilateral panuveitis due to *Borrelia burgdorferi sensu lato* by cerebral spinal fluid analysis. J. Infecter. Dis. 61, 214-215.
- Wojciechowska-Kozzko, I., Maczynska, I., Szych, Z., and Giedrys-Kalemba, S. (2011). Serodiagnosis of borreliosis: indirect immunofluorescence assay, enzyme-linked immunosorbent assay and immunoblotting. Arch Immunol. Ther. Exp. 59, 69-77. doi: 10.1007/s00005-010-0111-0
- Wormser, GP (2006). Early Lyme disease. N. Engl. J. Med. 354, 2794-2801. doi: 10.1056/NEJMcp061181
- Wormser, GP, Dattwyler, RJ, Shapiro, ED, Halperin, JJ, Steere, AC, Klempner, MS, et al. (2006). 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. Infecter. Dis. 43, 1089-1134. doi: 10.1086/508667
- Yrjänäinen, H., Hytönen, J., Hartiala, P., Oksi, J., and Viljanen, MK (2010). Persistence of borrelial DNA in the joints of *Borrelia burgdorferi* -infected mice after ceftriaxone treatment. APMIS 118, 665-673. doi: 10.1111/j.1600-0463.2010.02615.x

Déclaration de conflit d'intérêt : L'auteur déclare que la recherche a été menée en l'absence de relations commerciales ou financières qui pourraient être interprétées comme un conflit d'intérêts potentiel.

Remerciements: L'auteur remercie Nelly Pointis pour son aide à l'édition.

Citation: Perronne C (2014) Lyme and associated tick-borne diseases: global challenges in the context of a public health threat. Front. Cell. Infecter.

Microbiol. 4 :74. doi: 10.3389/fcimb.2014.00074

Received: 25 March 2014; Accepted: 19 May 2014;

Published online: 03 June 2014.

Edité par: Muriel Vayssier-Taussat, Institut National de la Recherche Agronomique, France

Reviewed by: Leona Gilbert, University of Jyväskylä, Finland; Josette Raymond, Université Paris Descartes, France

Copyright © 2014 Perronne. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY) . L'utilisation, la distribution ou la reproduction dans d'autres forums sont autorisés, à condition que l'auteur (s) d'origine ou le titulaire sont crédités et que la publication originale dans ce journal est citée, conformément à la pratique académique reconnue. Aucune utilisation, la distribution ou la reproduction est autorisée qui ne se conforme pas à ces conditions.

*Correspondence: c.perronne@rpc.aphp.fr

