

## **Les nouvelles maladies émergentes transmises par les tiques. Discussion.**

**Granström M, Euzéby J, Nordmann R, Gueniot M, Arthuis M. 1999.**

**Résumé :** La définition des maladies émergentes recouvre des maladies dont l'agent étiologique a été découvert dans les 20 dernières années ou des maladies déjà connues, qui ont soit changé de caractère soit d'épidémiologie durant cette même période. D'après cette définition, les maladies transmises par les tiques représentent d'importantes maladies émergentes. La borréliose de Lyme, pour laquelle il a été établi au début des années 80 qu'elle était due à un spirochète, *Borrelia burgdorferi* sensu lato, s'avère être la plus fréquente cause bactérienne d'atteinte neurologique à la fois chez les adultes et les enfants. Depuis peu, les ehrlichioses et les babésioses ont également émergé ou ré-émergé comme d'importantes maladies transmises par les tiques. Les ehrlichioses sont dues à des bactéries intracellulaires qui ont tendance à envahir soit les monocytes soit les granulocytes. Une nouvelle ehrlichia monocyttaire affectant l'homme, *Ehrlichia chaffeensis*, a été isolée au début des années 90, dans le sud des Etats-Unis. L'ehrlichiose granulocytaire humaine (HGE) a été décrite au milieu des années 90, au nord des États-Unis, comme due à un agent proche de *E. equi*. *E. phagocytophila*, pathogène bien connus en médecine vétérinaire. HGE a récemment aussi été décrite en Europe. *Babesia microti*, un piroplasma proche des parasites causant le paludisme, a été reconnu responsable, aux États-Unis, d'affections chez les immunocompétents. *Babesia divergens*, l'agent des babésioses en Europe, est connu depuis longtemps pour provoquer une maladie fulminante chez les immunodéprimés, tandis que l'affection due à *B. microti* n'a pas été décrite sur notre continent. Cependant, le parasite a été isolé de rongeurs, en divers endroits en Europe, et des arguments indirects suggèrent la présence des deux infections babésiales chez les immunocompétents. Les ehrlichioses et les babésioses ont un large spectre de manifestations cliniques, des formes infra-cliniques aux fulminantes, avec un syndrome pseudo-grippal non spécifique comme symptôme le plus fréquent. Toutes sont connues pour entraîner une immunodépression et des infections chroniques, *B. microti* pouvant aussi être transmis par transfusion sanguine. À l'exception de *E. chaffeensis*, tous les pathogènes mentionnés ci-dessus sont transmis par des tiques du genre *Ixodes*, lesquelles en Europe, transmettent aussi le virus de l'encéphalite à tiques (TBE). Des co-infections avec deux pathogènes ou plus ont été décrites et une étude a montré que, dans le cas d'une infection concomitante avec *B. microti*, la borréliose de Lyme s'est avérée plus sévère et plus prolongée. Considérant l'importance potentielle de ces nouvelles maladies à tiques émergentes et des co-infections, des améliorations des méthodes de diagnostic s'imposent afin de pouvoir en décrire la totalité du spectre clinique et pour évaluer de nouvelles stratégies de traitement.

## **Maladie de Lyme et babésiose simultanées. Preuve de l'accroissement de la durée et de la gravité de la maladie.**

**Krause PJ, Telford SR 3rd, Spielman A, Sikand V, Ryan R, Christianson D, Burke G, Brassard P, Pollack R, Peck J, Persing DH. 1996.**

Department of Pediatrics, University of Connecticut School of Medicine, Farmington 06030, USA.

**OBJECTIF :** Déterminer si les patients co-infectés avec la maladie de Lyme et la babésiose sur des sites où ces deux maladies sont endémiques, ont un plus grand nombre de symptômes pendant une plus grande durée que ceux qui ont l'une des infections seule.

**CONCEPTION :** enquête sérologique annuelle de communautés et étude cliniques sur des cohortes.

**COMPOSITION :** communauté de Rhode Island et deux cliniques du Connecticut de 1990 à 1994.

**PARTICIPANTS A L'ETUDE :** personnes résidant depuis longtemps dans la communauté de l'île et patients cherchant un traitement dans les cliniques.

**PRINCIPAUX RESULTATS DES MESURES :** la séroréactivité aux agents de la maladie de Lyme et de la babésiose, le nombre et la durée des symptômes.

**RESULTATS :** dans l'enquête sérologique sur 1156 sujets, 97 (8.4%) étaient séroréactifs à l'antigène du spirochète de la maladie de Lyme, dont 14 (14%) étaient aussi séroréactifs à l'antigène de la babésia. Sur 240 patients diagnostiqués avec la maladie de Lyme, 26 (11%) étaient co-infectés avec la babésiose. Les patients co-infectés présentaient de la fatigue ( $P = .002$ ), des maux de tête ( $P < .001$ ), de la transpiration ( $P < .001$ ), des frissons ( $P = .03$ ) de l'anorexie ( $P = .04$ ), des tendances émotionnelles ( $P = .02$ ), des nausées ( $P = .004$ ), de la conjonctivite ( $P = .04$ ), et une splénomégalie ( $P = .01$ ) plus fréquemment que ceux avec la maladie de Lyme seule. Treize (50%) des 26 patients co-infectés étaient symptomatiques pendant 3 mois ou plus comparé avec 7 (4%) des 184 patients avec la maladie de Lyme seule dont les données de suivi étaient disponibles ( $P < .001$ ).

Les patients co-infectés avec la maladie de Lyme avaient plus de symptômes et des épisodes de la maladie plus persistants que ceux (n = 10) qui avaient une infection à babésia seule. L'ADN du spirochète circulant était détecté 3 fois plus souvent chez les patients co-infectés que chez ceux avec la maladie de Lyme seule (P = .06).  
CONCLUSIONS : approximativement 10% des patients avec la maladie de Lyme dans le sud de la nouvelle Angleterre sont co-infectés avec la babésiose dans les sites où les deux maladies sont endémiques. Le nombre des symptômes et la durée de la maladie chez les patients avec une maladie de Lyme et une babésiose concomitante, sont plus grand que chez les patients avec l'une ou l'autre des infections. Dans les zones où la maladie de Lyme et la babésiose sont rapportées, la possibilité d'infection à babésia concomitante devrait être considérée quand une maladie de Lyme modérée ou grave est diagnostiquée.

### **Pancardite fatale chez un patient avec une maladie de Lyme et une babésiose concomitante. Démonstration de spirochètes dans le myocarde.**

**Marcus LC, Steere AC, Duray PH, Anderson AE, Mahoney EB. 1985.**

Un homme de 66 ans développa une fièvre, frissons, myalgies, trois lésions cutanées érythémateuses, et une paupière transitoirement tombante. En raison de la fièvre persistante, il fut hospitalisé 4 semaines après le début de la maladie ; un frottis sanguin montra des babésias microti dans 3% de ses érythrocytes. Dix huit heures plus tard, il mourut subitement. L'autopsie montra une pancardite avec des infiltrations lymphoplasmacitiques diffuses, et des spirochètes furent trouvés dans le myocarde. Les titres des anticorps au spirochète de la maladie de Lyme et à la babésia microti étaient élevés. La découverte de spirochètes dans le myocarde et les titres aux anticorps de la *Borrelia burgdorferi* suggèrent que le patient est mort d'une implication cardiaque de la maladie de Lyme.

### **Prévalence des anticorps contre l'agent de l'éhrlichiose granulocytaire chez des patients atteints de maladie de Lyme en Allemagne.**

**Hunfeld KP, Brade V. 1999.**

Institute of Medical Microbiology, University Hospital of Frankfurt, Frankfurt/Main, Germany.  
[K.Hunfeld@em.uni-frankfurt.de](mailto:K.Hunfeld@em.uni-frankfurt.de)

Pour contribuer à la discussion consistant à savoir si l'éhrlichiose granulocytaire humaine (EGH) survient en Allemagne de l'ouest, les sérums d'individus appartenant à différentes catégories de risques concernant l'exposition aux tiques furent rétrospectivement examinés par essai à l'immunofluorescence. La séroprévalence pour l'agent de l'EGH se monta à 5.5% des 270 patients testés. Les anticorps spécifiques étaient détectés plus souvent parmi les patients avec une infection de Lyme débutante que chez les patients au stade III de la maladie ou que les individus asymptomatiques séropositifs à la maladie de Lyme. L'enquête sur 50 patients avec une syphilis active récente ne révéla aucune réaction croisée entre les anticorps au Tréponème palle et l'agent de l'EGH. La prévalence des anticorps (13.1%) parmi les 76 patients atteints de borréliose de Lyme dans cette zone urbaine était significativement plus élevée (P < 0.05) que celle du groupe de contrôle (2.6%). Les découvertes indiquent que des infections concomitantes entre *Borrelia burgdorferi* et l'agent de l'EGH ou des organismes proches peuvent se produire couramment chez les patients exposés aux tiques en Allemagne.

## **Comment un syndrome grippal estival peut révéler un premier cas d'ehrlichiose granulocytaire en France.**

Jean-Claude George , 9, rue de la Voie-Sacrée, 55220 Souilly. 1999. [Jean-Claude.George@wanadoo.fr](mailto:Jean-Claude.George@wanadoo.fr)

Les syndromes grippaux estivaux remarquables dans le centre de la Meuse depuis environ 3 ans viennent de recevoir une partie de leur explication avec la description d'un premier cas d'ehrlichiose granulocytaire humaine.

Le diagnostic a reposé sur l'observation du fait que les différents patients touchés par ce syndrome appartenaient au même groupe à risque : ils avaient en commun des activités professionnelles ou de loisirs, dans des forêts infestées de tiques *Ixodes ricinus*.

Leurs sérologies de borréliose et d'arboviroses étaient négatives. Des études séro-épidémiologiques, effectuées récemment dans des populations à risque des zones boisées ouest-européennes, démontraient déjà la présence de l'agent de l'ehrlichiose granulocytaire notamment dans le quart nord-est de la France.

Le cas décrit est celui d'un ouvrier forestier de 50 ans ayant un syndrome grippal estival inexplicable. Le cas clinique met en lumière l'existence d'une co-infection de l'ehrlichiose granulocytaire humaine avec la borréliose de Lyme. Le risque d'infection associée doit systématiquement être envisagé dans le cas de pathologies transmises par la morsure de tiques.

S'agissant a priori d'une pathologie émergente menaçant la santé publique, l'alerte a immédiatement été donnée au médecin inspecteur de santé publique.

La Commission de reconnaissance des maladies professionnelles a également été saisie en raison du caractère " présumé " professionnel de l'infection.

## **Infections du système nerveux central par *Bartonella henselae* et *Borrelia burgdorferi*. Podsiadly E, Chmielewski T, Tylewska-Wierzbanska S. 2003.**

National Institute of Hygiene, 00-791 Warsaw, Poland. [epodsiadly@pzh.gov.pl](mailto:epodsiadly@pzh.gov.pl)

De manière à enquêter sur le rôle de *B. henselae* chez les patients ayant des symptômes suggérant une neuroborréliose, des échantillons de sérums et des liquides céphalorachidiens furent testés par sérologies et PCR. Parmi les 17 patients examinés, dans 12 cas une infection à *Borrelia burgdorferi* fut détectée, dans un cas l'infection à *Bartonella henselae* était établie, et dans deux patients des infections à *B. burgdorferi* et *B. henselae* mélangées étaient trouvées. Ces résultats indiquent que des infections mélangées devraient être prises en considération lors de l'établissement du diagnostic de troubles neurologiques. D'autres études de cette conclusion sont nécessaires.

## **Encéphalite fatale causée par une infection concomitante avec le virus de l'encéphalite à tiques et la *Borrelia burgdorferi*.**

Oksi J, Viljanen MK, Kalimo H, Peltonen R, Marttia R, Salomaa P, Nikoskelainen J, Budka H, Halonen P. 1993.

Department of Medicine, Turku University Hospital, Finland.

Nous décrivons le cas d'un fermier de 38 ans de l'archipel du sud ouest de la Finlande où le virus de l'encéphalite à tiques et de la *Borrelia burgdorferi* sont endémiques. Il présenta une fièvre et des maux de tête, développa une grave méningo-encéphalite en 3 jours, et mourut après 1 mois sans avoir repris conscience. Des titres élevés des anticorps IgG et IgM au virus de l'encéphalite à tiques étaient présents dans le sérum et le LCR. La sérologie pour la borrelia était négative. L'autopsie révéla une encéphalite nécrosante et une myélite avec implication de la racine du ganglion dorsal. A l'aide d'un test PCR, les segments de deux gènes séparés de *B. burgdorferi* furent amplifiés du LCR du patient. Ce cas démontre que la possibilité d'une double infection devait être considérée pour les patients dans les zones géographiques où les tiques *Ixodes* peuvent porter à la fois le virus de l'encéphalite à tiques et la *B. burgdorferi*. Nous pensons que les plus grands dommages dans ce cas ont été causés par le virus de l'encéphalite à tiques plutôt que par *B. burgdorferi*. Toutefois la co-infection peut avoir contribué à l'issue fatale, qui n'avait pas été précédemment observée chez des patients Finlandais avec l'encéphalite à tiques.

## **Interaction de la *Borrelia burgdorferi* sensu lato avec les virus Epstein-Barr dans les cellules lymphoblastoïdes.**

**Hulinska D, Roubalova K, Schramlova J. 2003.**

National Reference Laboratory on Borreliosis, Electron Microscopy, National Institute of Public Health, Prague, Czech Republic.

Puisque la possibilité d'interruption d'une infection latente du virus d'Epstein-Barr (VEB) a été suggérée par l'induction d'un cycle viral lytique avec des substances chimiques, d'autres virus, et par l'immunosuppression, nous faisons l'hypothèse que le même effet peut se produire dans une infection avec *B. burgdorferi* sensu lato comme cela arrive chez les patients avec la maladie de Lyme avec une sérologie positive pour deux agents. Nous avons observé la réplication du VEB dans les cellules lymphoblastoïdes après une sur-infection avec les souches *B. garinii* et *B. afzelii*, 1 à 4 heures suivant leur interaction.

Nous avons trouvé que les antigènes viraux et ceux de la borrelia persistent dans les lymphoblastes pendant 3 à 4 jours. La transformation morphologique et fonctionnelle des deux agents facilite leur transfert vers les cellules filles. L'association avec des lymphoblastes et l'internement de *B. garinii* par phagocytose accroît la réplication des virus plus efficacement que la *B. afzelii* et des inducteurs chimiques.

La démonstration de telles découvertes doit être interprétée prudemment, mais pourrait prouver que l'infection concomitante de borrelia et de virus peut provoquer des maladies neurologiques sévères.

## Références

- Granström M, Euzéby J, Nordmann R, Gueniot M, Arthuis M.  
Les nouvelles maladies émergentes transmises par les tiques.  
Bulletin de l'académie nationale de médecine, 1999, 183, N°7, 1391-1398, séance du 26 octobre 1999
- Krause PJ, Telford SR 3rd, Spielman A, Sikand V, Ryan R, Christianson D, Burke G, Brassard P, Pollack R, Peck J, Persing DH.  
Concurrent Lyme disease and babesiosis. Evidence for increased severity and duration of illness.  
JAMA. 1996 Jun 5;275(21):1657-60.
- Marcus LC, Steere AC, Duray PH, Anderson AE, Mahoney EB.  
Fatal pancarditis in a patient with coexistent Lyme disease and babesiosis. Demonstration of spirochetes in the myocardium.  
Ann Intern Med. 1985 Sep;103(3):374-6.
- Hunfeld KP, Brade V.  
Prevalence of antibodies against the human granulocytic ehrlichiosis agent in Lyme borreliosis patients from Germany.  
Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1999 Mar;18(3):221-4.
- George JC.  
Comment un syndrome grippal estival peut révéler un premier cas d'ehrlichiose granulocytaire en France.  
La revue du praticien – médecine générale Tome 13 N°475 du 1<sup>er</sup> novembre 1999.
- Podsiadly E, Chmielewski T, Tylewska-Wierzbanska S.  
Bartonella henselae and Borrelia burgdorferi infections of the central nervous system.  
Ann N Y Acad Sci. 2003 Jun;990:404-6.
- Oksi J, Viljanen MK, Kalimo H, Peltonen R, Marttia R, Salomaa P, Nikoskelainen J, Budka H, Halonen P.  
Fatal encephalitis caused by concomitant infection with tick-borne encephalitis virus and Borrelia burgdorferi.  
Clin Infect Dis. 1993 Mar;16(3):392-6.
- Hulinska D, Roubalova K, Schramlova J.  
Interaction of Borrelia burgdorferi sensu lato with Epstein-Barr virus in lymphoblastoid cells.  
Folia Biol (Praha). 2003;49(1):40-8.