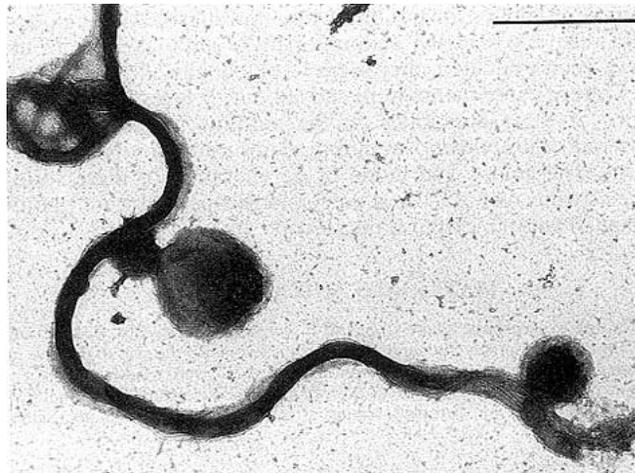


Maladie de Lyme

Survie dans des conditions hostiles

**Stratégie de variation morphologique
de la *Borrelia burgdorferi* & et autres Spirochètes**

1900-2001



*Formation de granules de *B. burgdorferi* après 24 h d'incubation dans la ceftriaxone.
Kersten A; Poitschek C; Rauch S; Aberer E. 1995.*

***“Il doit être gardé à l'esprit que des corps coccoïdes peuvent être présents
quand des spirochètes proprement dits ne peuvent pas être détectés”***

—Fantham HB. 1916.

Décembre, 2001

Cette Borrélia assez grosse [Borrélia burgdorferi] n'est pas facilement détectable dans un frottis sanguin ou goutte épaisse des malades de Lyme et des hôtes animaux susceptibles, pourtant le nourrissage des tiques sur ces hôtes produit jusqu'à 100% de tiques infectées...

Les scientifiques du RML [NIH Rocky Mountain Lab] Dave Dorward et Claude Garon utilisant la coloration argentique, la microscopie à transmission et à balayage ont enquêté sur la nature des membranes des bulles naturellement élaborées sur la surface des B. burgdorferi cultivées ou libres dans le milieu, et trouvé l'ADN linéaire et circulaire... Ces découvertes les plus récentes [des chercheurs de RML entre autres] confirment le développement de membranes dérivant de kystes, de bulles, de sphérules, de vésicules et leur transformation potentielle en spirochètes hélicoïdaux mobiles, ... comme un "mécanisme de survie" des spirochètes pour surmonter ou échapper à des conditions défavorables.

Willy Burgdorfer, découvreur de la Borrélia burgdorferi.
Keynote Address - The Complexity of Vector-borne Spirochetes.
12th International Conference on Lyme Disease and Other Spirochetal
and Tick-Borne Disorders. 1999.

Table des matières

Observations de formes morphologiques alternatives des spirochètes: Une sélection de photographies et de citations

“Le nombre de formes particulières dépend des conditions de vie. Dans des conditions favorables les formes allongées prédominent, dans des conditions défavorables se sont les formes rondes.”

—Ovcinnikov NM; Delectorsku VV. 1966.

• Kystes — Fonction protectrice.....	1-2
• Transformation des spirochètes en formes kystiques.....	3-4
• Stade de la protubérance terminale.....	5-6
• Stade de la forme en boucle.....	7-8
• Petites granules	9
• Petites granules—Agréations	10
• Développement de spirochètes depuis les kystes	11
• Kystes—Fonction reproductive.....	12-13
• Bourgeonnement—Mode de reproduction.....	14
• Bourgeonnement—Granules	15
• Kystes—Dans le liquide céphalorachidien ; Dans les tiques	16
• Kystes—Intracellulaires.....	17
• Chimiothérapie et induction de changements morphologiques.....	18
• Colonies	19
• Premières tentatives d'interprétation du cycle de vie (<i>dessins</i>).....	20-21

NOTES

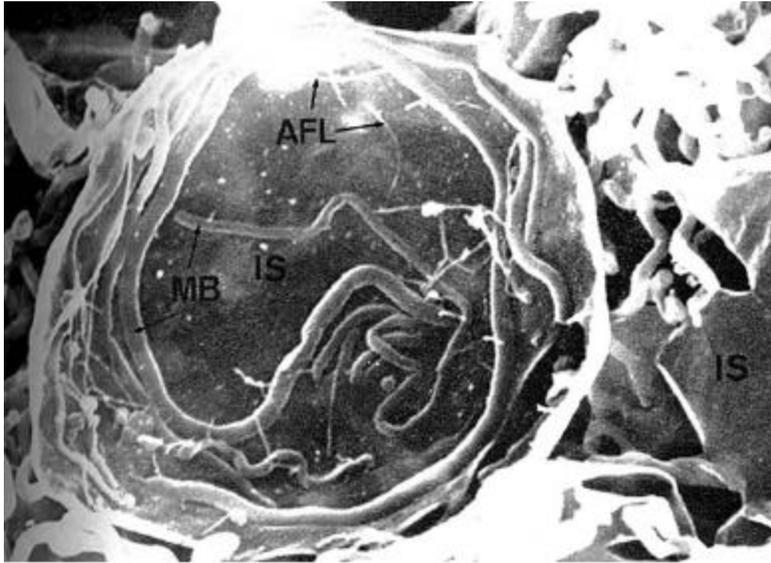
(1) Selon le Titre 17 U.S.C. Section 107, ce document est distribué gratuitement à ceux qui en ont exprimé l'intérêt en recevant les informations incluses à des fins de recherche et d'éducation. Document publié par Lymeinfo.net.

(2) De nombreuses photographies de ce document ont été agrandies ou réduites dans leur taille pour des considérations de mise en page. Dans tous les exemples, les proportions relatives des photographies originales ont été maintenues.

KYSTES—FONCTION PROTECTRICE

“Dans des conditions stressantes, le tréponème ‘s’enferme’ dans un rouleau compact et se couvre d’une capsule transparente mucoïde, qui résiste à la pénétration des médicaments et des anticorps. Les organismes peuvent persister dans cette forme pendant une longue durée sans aucune réaction de la part de l’hôte. Les tréponèmes enkystés et l’hôte coexistent plus ou moins pacifiquement, mais dans des circonstances propices les kystes peuvent se transformer à nouveau en forme spiralée habituelle, qui endommage les cellules de l’hôte et provoque une réponse.”

—Ovcinnikov NM; Delectorsku VV. 1971.



Kyste de Treponema macrodentium, montrant des spirochètes enroulés à l’intérieur.
Umemoto T; Namikawa I; Yoshii Z; Konishi H. 1982.

“Si le stress n’est pas mortel, des enveloppes accessoires sont formées et les tréponèmes deviennent bien encapsulés et peuvent survivre à un nouveau stress bien plus fort que le stress initial.”

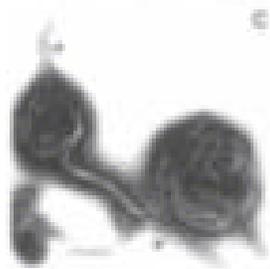
—Ovcinnikov NM; Delectorsku VV. 1971.

“L’ajout de tétracycline inhibe la formation de kystes, démontrant que la formation de kystes [de B. burgdorferi] requiert la synthèse de protéines et que le kyste n’est pas simplement une forme dégénérée.”^(a)

“Les formes kystiques semblent résistantes aux antibiotiques conventionnels. Note: l’énorme concentration de tétracycline nécessaire à l’inhibition des kystes, est bien plus forte que ce qui est atteignable chez les humains.”^(b)

—^(a)Alban PS; Johnson PW; Nelson DR. 2000.

—^(b)Alban PS; Nelson DR. 1999.



Forme kystique de B. burgdorferi.
Alban PS; Johnson PW; Nelson DR. 2000.



B. burgdorferi après exposition à des concentrations de pénicilline de 0.125 mg/l. Enroulé, le spirochète forme une structure sphérique (sphéroplaste).
Schaller M; Neubert U. 1994

“Ce phénomène, combiné avec la faculté des kystes [de B. burgdorferi] de se retransformer en spirochètes mobiles, peut expliquer la réactivation de la maladie après une guérison illusoire...”

—Brorson O; Brorson SH. 1999.

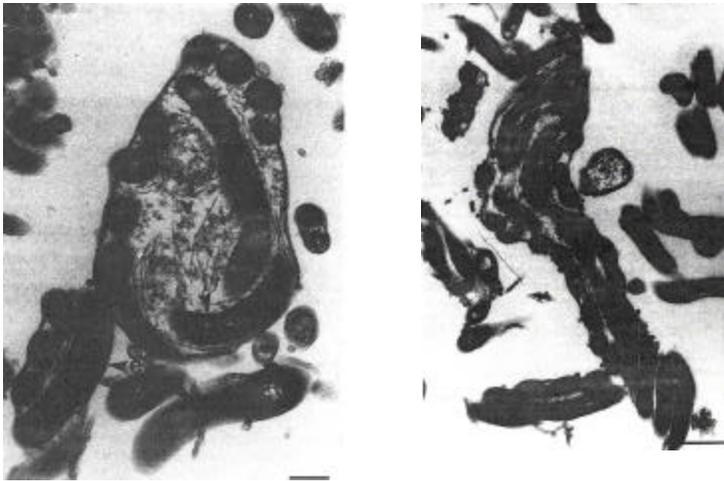


T. pallidum encapsulé dans un kyste et entouré par une membrane mucoïde (photos de gauche et de droite).
Ovcinnikov NM; Delectorskij VV. 1968.

KYSTES—FONCTION PROTECTRICE (suite)

“Nous concluons que de tels kystes... [servent à] éviter les circonstances hostiles et à assurer la propagation de l'organisme. ...Cela est en accord avec ce qui se passe chez les protozoaires dans la nature; ...la majorité des kystes chez les protozoaires sont des moyens de protéger leur contenu contre des conditions défavorables mais certains d'entre eux sont plutôt conçus pour assurer une longue période de latence. Plus tard, selon les conditions quand l'exposition dangereuse est passée, les kystes protecteurs deviennent des kystes multiplicateurs. Ils ne sont pas simplement protecteurs mais ont également une fonction reproductrice.”

—Al-Qudah AA; Mostratos A; Quesnesl LB. 1983.



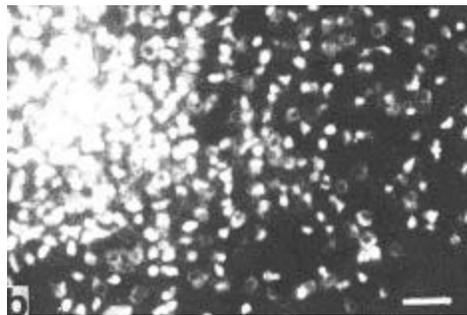
B. burgdorferi. Gauche: Une structure kystique avec des spirochètes à l'intérieur. Droite: Un kyste naissant contenant quatre spirochètes.

Brorson O; Brorson SH. 1998.

“La basse activité biologique [des kystes dans de l'eau distillée] était démontrée ...suggérant un état de torpeur. Quand le milieu BSK-H avec du sérum était ajouté aux formes seules, elles semblaient s'éveiller de cet état de torpeur, et encore une fois redevenir métaboliquement actives...”

L'efficacité des antibiotiques requiert un métabolisme actif de la bactérie, et ainsi il est probable que la forme kystique de B. burgdorferi puisse être résistante au traitement antibiotique. ... In vivo ces formes enkystés peuvent expliquer pourquoi l'infection à Borrelia puisse être temporairement dormante, et pourquoi une réactivation de la maladie puisse se produire lorsque les conditions conviennent à B. burgdorferi, et qu'une rechute se produise après un traitement antibiotique.”

—Brorson O; Brorson SH. 1997.



B. burgdorferi kystes dans de l'eau distillée. Présence d'ARN démontrée par coloration.

—Brorson O; Brorson SH. 1998.

“Les formes kystiques de Borrelia peuvent par conséquent être responsables de fréquents échecs du traitement antibiotique et des cas de rechute souvent reportés dans la maladie de Lyme.”

—Gruntar I; Malovrh T; Murgia R; Cinco M. 2001.



B. burgdorferi kystes dans de l'eau distillée. Structure spirochètienne enroulée dans un kyste.

Brorson O; Brorson SH. 1998.

“Certains kystes contiennent des structures rondes lamellaires ou des formations remplies par des masses granuleuses. Nous suggérons que dans ces masses est stocké du matériel nutritif”

—Ovcinnikov NM, Delektorskij VV. 1969.

“Une observation non prévue fut l'identification de formes kystiques de spirochètes de Borrelia dans un champ noir de préparations d'hippocampes cultivées, et dans les empreintes d'hippocampes... La forme kystique du spirochète de Borrelia expliquerait la faculté du microbe à persister dans un hôte durant une période prolongée de latence cliniquement asymptomatique, qui s'étend sur la durée entre la primo infection et l'expression des manifestations de la forme tertiaire de la neuroborreliose.”

—MacDonald AB. 1988.

TRANSFORMATION DES SPIROCHETES EN FORMES KYSTIQUES ET GRANULAIRES

“Un autre aspect [des infections à spirochètes]... est la poursuite apparente du processus de la maladie après que les organismes ne soient plus détectables. ...Pourquoi est il si difficile de cultiver et même de voir des spirochètes dans les liquides synovial et céphalorachidien des patients avec des arthrites de Lyme de longue durée ? Qu'est la syphilis en l'absence de Tréponème pallidum?”

—Benach JL; Coleman JL. [Coyle PK, ed.]. 1993.



“Un cycle de transformation défini apparaît ... La première étape est apparemment le développement d'une protubérance, habituellement à l'une ou aux deux extrémités, mais parfois au milieu de l'organisme; puis les extrémités se plient ensemble, formant une boucle en fer à cheval, celui ci en tournant devient un cercle irrégulier, qui se contracte en une granule irrégulière compacte, finalement devient une unique petite granule ronde. ...Une forme submicroscopique suivant la petite granule est la conclusion, mais nous ne sommes pas prêt à offrir une démonstration irréfutable de sa présence pour le moment.”

—Warthin AS; Olson RE. 1930.

Tréponème pallida: transformation en granules dans une lésion aortique focale.

Warthin AS; Olson RE. 1930.

“Manouelian considérait ces formes comme représentant une série de transmutations depuis la forme typique du spirochète jusqu'à la petite corpuscule qui peut passer à travers un filtre. Ces granules atypiques sont bien plus nombreuses que les typiques spirochètes, et sont très abondantes là où les dernières sont rares ou ne peuvent pas être démontrées du tout. Il considère le présence de ces granules comme confirmant la nature syphilitique des lésions tardives, même en l'absence des spirochètes typiques.”

“Levaditi confirma le travail et les conclusions de Manouelian. Il décrivit les phases menant d'un spirochète à des granules, les granules ultimes ayant un diamètre entre 0.1 et 0.3 microns. Il pense que ces découvertes peuvent expliquer la syphilis avancée sans spirochètes, les parésies sans spirochètes, et enfin la syphilis maligne. Les formes résistantes ne sont pas sensibles aux agents chimiques qui tuent les végétatives (du type spirochète).”

—Warthin AS; Olsen RE. 1931.



B. burgdorferi. La conversion de spirochète en forme kystique en une durée de 15 min.

Brorson O; Brorson SH. 1998.

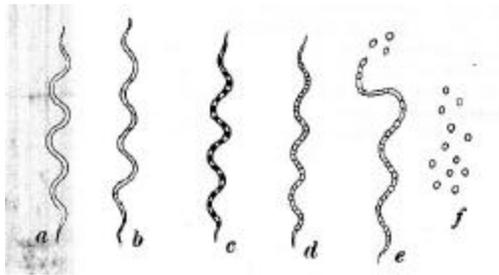
TRANSFORMATION DES SPIROCHETES EN FORMES KYSTIQUES ET GRANULAIRES (suite)

“...l'existence de l'agent causal de la syphilis sous une forme nonspirochètienne a été prise comme hypothèse depuis longtemps pour expliquer la latence de la syphilis et l'infectiosité des tissus dénués de tréponèmes démontrable.”

—Al-Qudah AA; Mostratos A; Quesnel LB. 1983.

“La maladie de Lyme est cliniquement et histologiquement caractérisée par des réactions inflammatoires hors de proportion avec le petit nombre de spirochètes sur le site des lésions...”

—Nordstrand A; Barbour AG; Bergström S. 2000.



Hindle E. 1912.

“Par le moyen d'observations avec une illumination sur fond noir, j'ai fréquemment observé la division de spirochètes en un nombre de formes coccoïde (spores ?), de la manière dont l'a décrite Balfour (1911) pour ces espèces, et aussi par Bosanquet (1911) pour *S. anodontae*. Je peux complètement confirmer la description de Balfour de cet intéressant processus, qui se passe en période de crise de la maladie ou après un traitement par médicaments. ...Le spirochète adopte graduellement l'apparence d'une chaîne de perles contenues à l'intérieur d'une membrane cellulaire transparente.”

—Hindle E. 1912.



Dissolution granulaire de *B. burgdorferi* dans un milieu après des conditions hostiles.

Aberer E; Kersten A; Klade H; Poitschek C. 1996.

“Des groupes de corps coccoïdes gardant encore le contour du spirochète dont ils sont issus à lieu fréquemment.”

—Fantham HB; Cantab MA. 1916.

“L'organisme peut apparaître comme une chaîne de granules qui sous-tend un spirochète complet.”

—Ewing J. 1907.



***T. pallidum* chez le lapin.**

Ovcinnikov NM; Delektorskij VV. 1971.

“Nous avons trouvé que les kystes qui sont produits par l'inoculation de *B. burgdorferi* dans le LCR à 37°C peuvent produire une PCR négative en utilisant la méthode d'extraction conventionnelle de l'ADN et des amorces *OspA* (observation non publiée). Ceci est peut être dû à ce que le kyste inhibe l'entrée dans le génome ou parce que le génome des spirochètes a été changé ...la détection des spirochètes de *B. burgdorferi* par PCR donne souvent des résultats faussement négatifs [19].”

—Brorson O; Brorson SH; Henriksen TH; Skogen PR; Schoyen R. 2001.

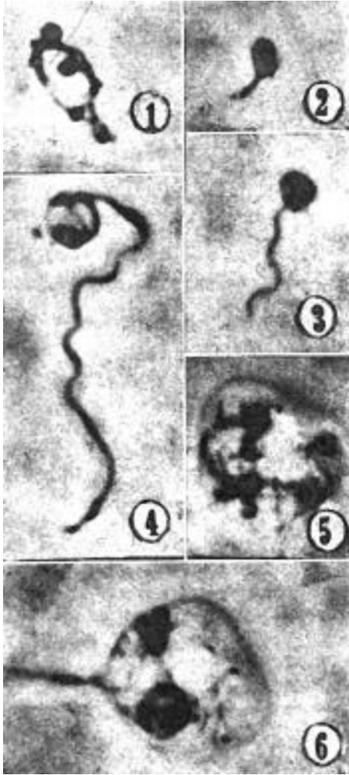
“Les études de Hoyer et King sont très intéressantes et démontrent la perte d'une portion de l'ADN chromosomique dans une L-forme de l'entérocoque.”

—Mursic VP; Wanner G; Reinhardt S; Wilske B; Busch U; Marget W. 1996.

**STADE INTERMEDIAIRE DE LA CONVERSION EN FORME KYSTIQUE :
PROTUBERANCE AUX EXTREMITES**

“...chez de nombreux spécimens une curieuse structure protubérante était vue à l'extrémité de bien des organismes. Leur forme et densité presque uniforme suggère que ce ne sont pas des particules extérieures à la préparation mais une partie de organisme lui même.”

—Wile UJ; Picard RG; Kearny EB. 1942.



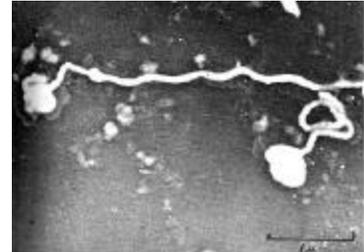
Espèce inconnue (au dessus).
Delameter ED. 1950.



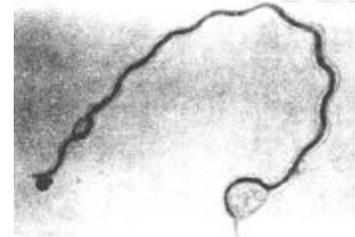
*In vivo T. pallidum—
dans l'humeur aqueuse de oeil.*
Smith JL; Israel CW. 1967.



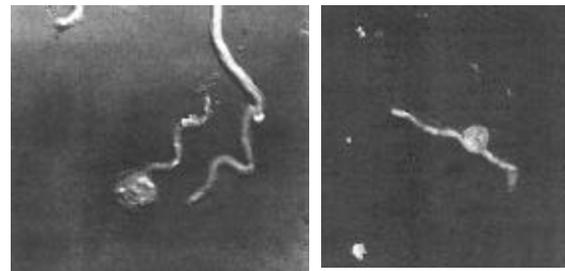
Leptospire.
Czekalowski JW; Eaves G. 1954.



Leptospire.
Czekalowski JW; Eaves G. 1954.



T. pallidum.
Wile UJ; Picard RG; Kearny EB. 1942.



Borrelia vincentii.
Hampp EG; Scott DB; Wyckoff RWG. 1948.



Borrelia burgdorferi.
Brorson O; Brorson SH. 1999.

“Des corps sphériques irréguliers et denses... sont souvent trouvés attachés à la cellule spirochètienne, fréquemment près de l'extrémité; un tel corps dense peut être en proche apposition de la membrane cellulaire du spirochète ou peut être lié à elle par une courte tige.”

—Mudd S; Polevitsky K; Anderson TF. 1943.

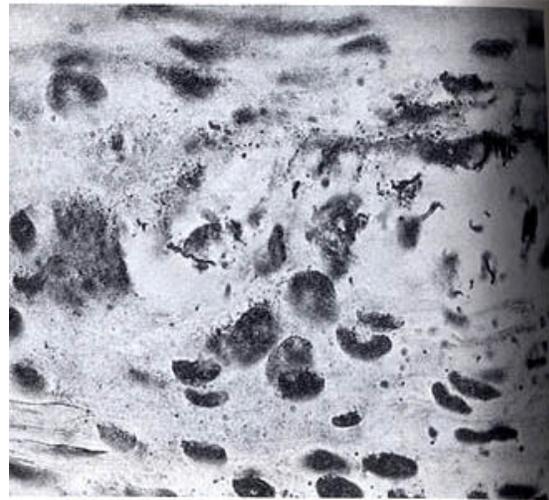
**STADE INTERMEDIAIRE DE LA CONVERSION EN FORME KYSTIQUE :
PROTUBERANCE AUX EXTREMITES (suite)**

“Il n'est pas rare de trouver un spirochète avec une extrémité bulbeuse sur l'une ou les deux extrémités, ou même en son centre...”

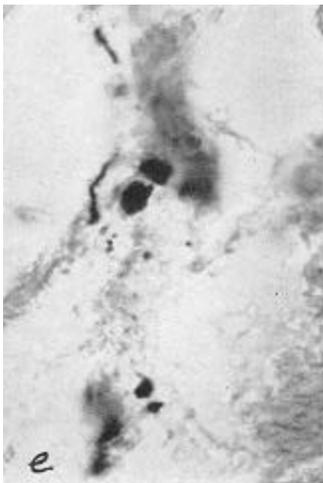
—McDonagh JER. 1912.



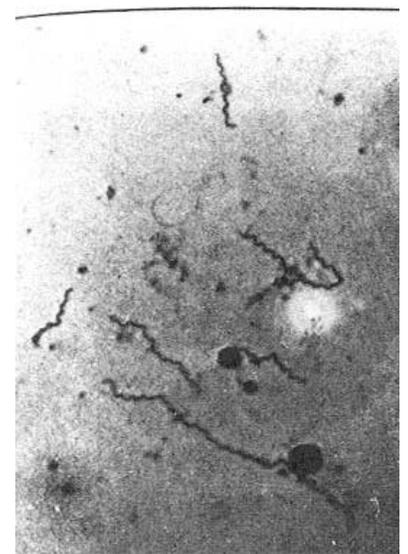
***B. burgdorferi*. Spécimen de biopsie de peau révélant une granule terminale.**
Aberer E; Kersten A; Klade H; et al. 1996.



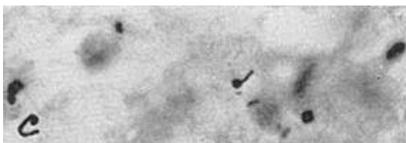
Espèce non identifiée.
Lennhoff C. 1948.



***Treponème pallida* dans une lésion aortique focale.**
Warthin AS; Olson RE. 1930.



Treponème pallida.
Noguchi H. 1911.



2 photos au dessus: Espèces inconnues dans une autopsie de cerveau.
Steiner G. 1952.

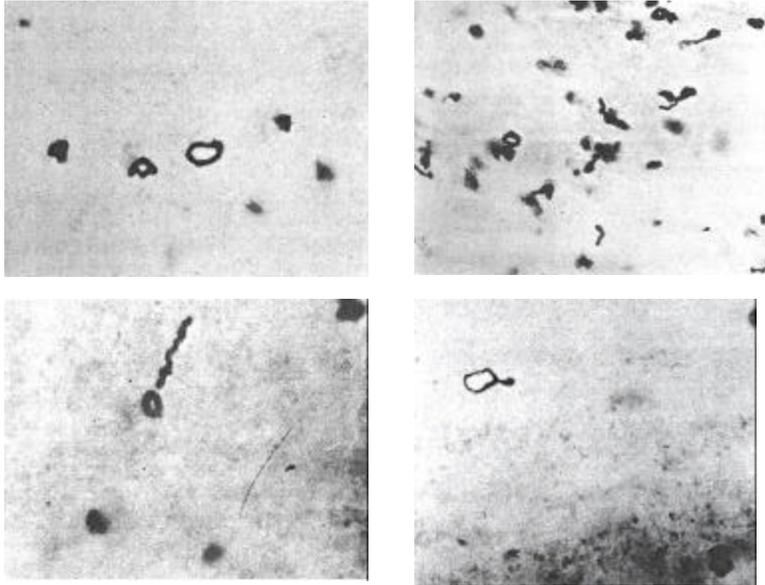
“Il a été calculé que la formation de corps sphériques peut réduire leur surface jusqu'à 75% comparativement à la forme simple. Ainsi, la surface de réaction pour les anticorps ou autres composés produits par l'hôte est considérablement réduite.”

—Wolf V; Wecke J. 1994.

STADE INTERMEDIAIRE DE LA CONVERSION EN FORME KYSTIQUE : LA FORMATION DE BOUCLES

“Dans les phagocytes les spirochètes sont souvent trouvés enroulés en forme de boucles, de cercles, de fers à cheval, qui apparemment se contractent graduellement jusqu'à former une granule ronde prenant encore l'imprégnation de l'argent.”

—Warthin AS; Olson RE. 1930.



Tréponème pallidum. Formes en boucles contractés et granulaires dans une lésion aortique focale.

Warthin AS; Olson RE. 1930.

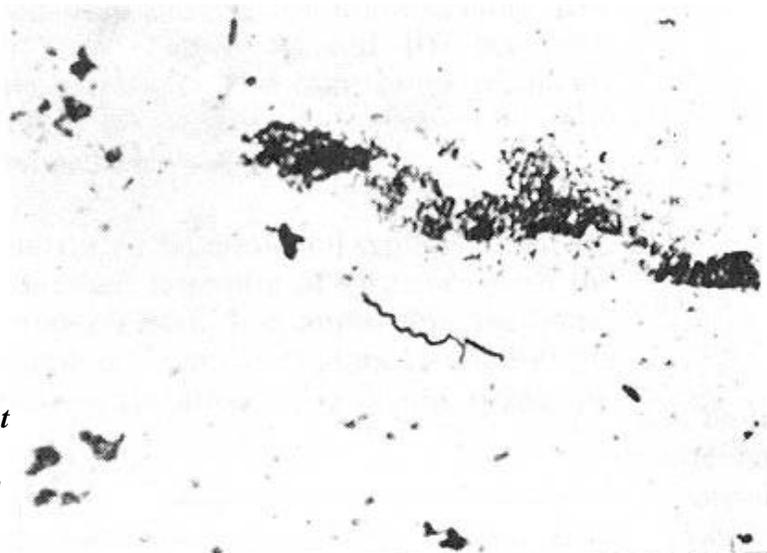
“Il y a tous les stades intermédiaires entre les spirochètes en spirale régulière et bien préservés et les corps granulaires.”

—Steiner G. 1952.

“Nous avons trouvé des organismes spiralés dans les ganglions lymphatiques et dans le LCR de lapins et des patients traités, qui ne montraient pas toujours l'apparence morphologique typique de *T. pallida* comme vue dans un chancre ou dans une orchite aigu.

Ces organismes sont les mêmes que ceux vus dans une syphilis expérimentale tardive non traitée et sont appelés *T. pallida* par de nombreux auteurs dont les publications dispersées n'ont pas semblé attirer beaucoup d'attention.”

—Collart P. et al. 1964.



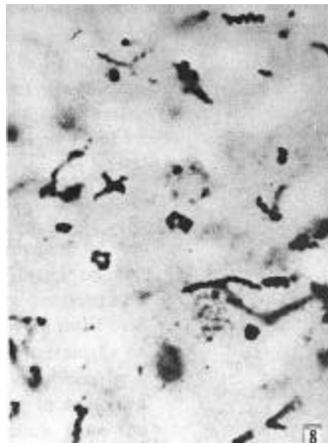
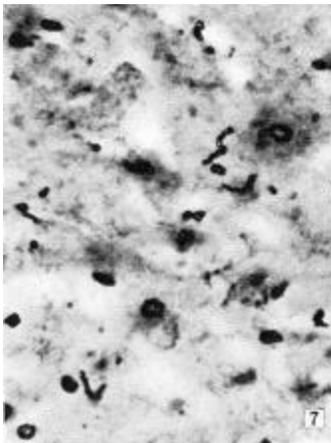
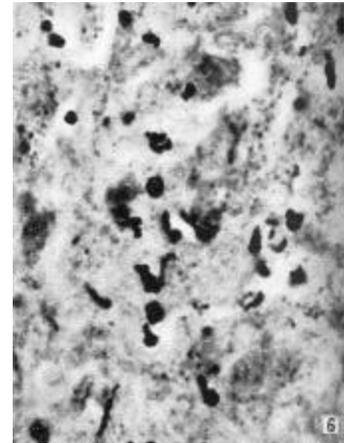
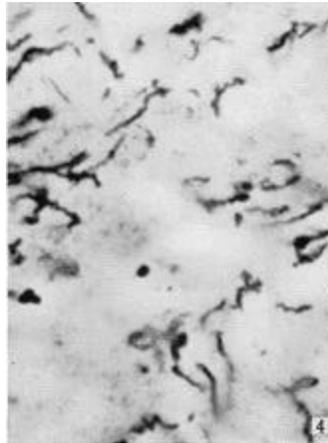
Un tabétique traité avec 40 méga unités de pénicilline.

Collart P; Borel LJ; Durel P. 1964.

**STADE INTERMEDIARE DE LA CONVERSION EN FORME KYSTIQUE :
LA FORMATION DE BOUCLES (suite)**

“...formes filamenteuses, formes courtes, formes irrégulières, formes longues et épaisses, formes circulaires, formes avec un corps terminal ovoïde, corps ovoïdes libres, formes circulaires incomplètes en dents de scie, formes en virgule, forme intracellulaire circulaire lisse et en dents de scie, formes extracellulaires granulaires circulaires, et formes granulaires” furent trouvées dans une syphilis active du lapin.

—Campbell RE; Rosahn PD. 1950.



“Il est ainsi vraisemblable que chez les spirochètes une transformation tant morphologique qu'antigénique se produise en même temps.”

—Klieneberger-Nobel E. 1951.

“La variation antigénique de B. burgdorferi peut se produire à l'intérieur du kyste lorsque le microbe est protégé contre le stress extérieur.”

—Brorson O; Brorson S. 1998.

Les quatre photographies: Boucles et autres formations d'une syphilis active d'un lapin.

Campbell RE; Rosahn PD. 1950.

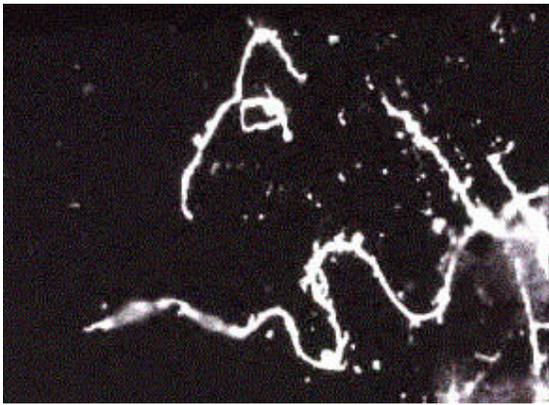
“Il semble probable que les spirochètes devraient être considérés comme un groupe séparé de micro-organismes distinct des bactéries et aussi distinct des protozoaires.”

—Delamater ED; Haanes M; Wiggall RH; Pillsbury DM. 1951.

EN FORME DE SPORES, PETITES GRANULES

“...les spirochètes subissent un changement surprenant. Ils libèrent de leur gaine périplastique des granules sphériques, et il apparaît que ces granules qui entrent dans les globules rouges, se développent en eux et terminent un cycle de schizogonie...Au cours de ce processus le spirochète perd de son activité, devient difficile à voir, et finalement tout ce qu'il reste est mou et sans vie... [que les granules] ne prennent apparemment pas la coloration de Romanowsky peut expliquer pourquoi elles n'ont pas été remarquées avant... J'ai trouvé ces granules sont des formes résistantes et leur présence dans un grand nombre de tissus peut expliquer en partie le mécanisme de rechute et la difficulté de guérir complètement certaines des infections à spirochète les plus chroniques, comme par exemple, la syphilis et le pian.”

—Balfour A. 1911.



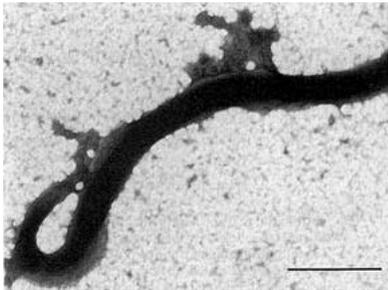
Borrelia burgdorferi, “Déversement de granules.”
Burgdorfer W. 1999.

“...de grandes quantités de bulles liposomiques sont déversées [par Borrelia burgdorferi]... les Bb-bulles peuvent pénétrer à travers les membranes des cellules dans le cytoplasme, s'accumulent dans le cytosole et entrent dans le noyau. Les Bb-bulles suppriment la capacité des cellules T à stimuler les cellules dendritiques.”

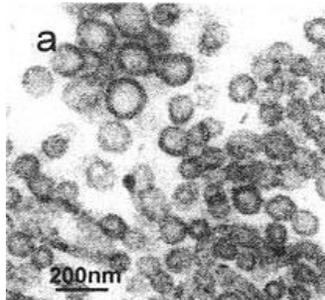
—Filgueira L; Beermann C; Groscurth P. 2000.

“La formation de petites granules réfractaires est aussi bien documentée pour de nombreuses espèces de tous les genres de Spirochètes. Que celles-ci soient pathogènes en elles-même reste à ce jour un point de controverse. Il y a peu de doute que même pour T. pallidum ces granules soient infectieuses . ”

—Mattman LH. 1993.



B. burgdorferi. Déversement de bulles à membrane
Kersten A; Poitschek C; Rauch S; Aberer E. 1995.



B. burgdorferi. Bulles dans le derme.
Beerman C. et al. 2000.

“Cette forme [petites granules] est apparemment résistante et latente et devient infectieuse quand elle régénère des spirochètes.”

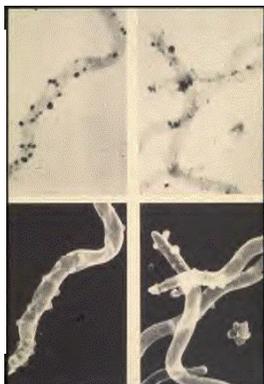
—Klieneberger-Nobel E. 1951.

“La décomposition en granules est particulièrement prononcée sous l'action de pénicilline et du sérum immunitaire.”

—Ovcinnikov NM; Delectorsku VV. 1971.

B. burgdorferi.
Gauche:
Membrane bulles.
Burgdorfer W. 1999.

Droite:
Après exposition à la pénicilline.
Schaller M;
Neubert U. 1994.



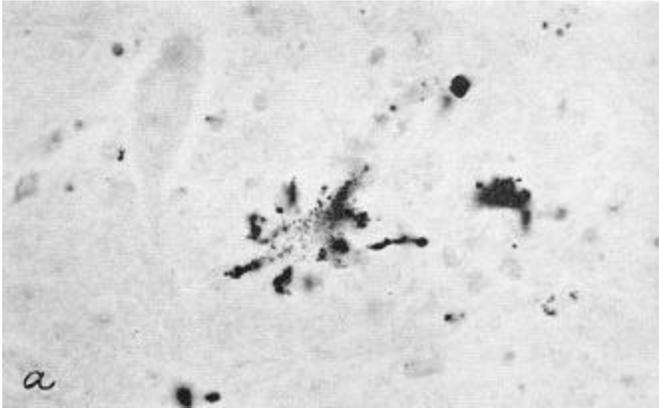
“...les scientifiques Dave Dorward et Claude Garon [du NIH Rocky Mountain Labs] ont enquêté sur la nature de la membrane des bulles naturellement élaborée sur la surface des B. burgdorferi cultivées ou libres dans le milieu, et ont trouvé de l'ADN linéaire et circulaire...”

—W. Burgdorfer. 1999.

AGREGATIONS DE PETITES GRANULES

“Les corps granulaires peuvent en général représenter 1) des formes involutionnelles (a) avec la possibilité de redéveloppement en formes spirochètiennes typiques, (b) représentant le début de désintégration et la mort finale des spirochètes, (c) les possibilités (a) et (b), c'est à dire un redéveloppement en formes spirochètiennes aussi bien qu'une désintégration ; irréversible 2) une forme d'évolution spécifique dans le cycle de vie du spirochète. Actuellement aucune décision entre 1) et 2) n'est possible.”

—Steiner G. 1954.



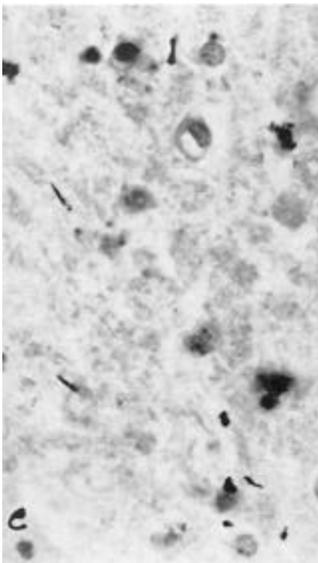
Corps granulaires dans une autopsie de cerveau humain. Steiner G. 1952.



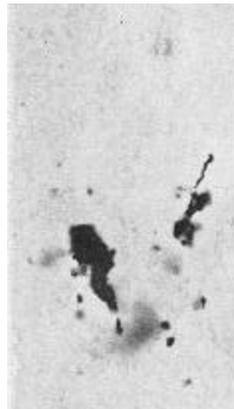
B. burgdorferi. Petites granules dans la peau (ACA).
Aberer E; Kersten A; Klade H et al. 1996.

“Supposons pour un moment que la théorie vitale est exacte, il semble certain qu'il [groupe de granules] est par conséquent capable de multiplication sous forme granulaire, et probable que leur développement sous forme spiralée est un événement exceptionnel occasionné par des influences non encore complètement déterminées.”

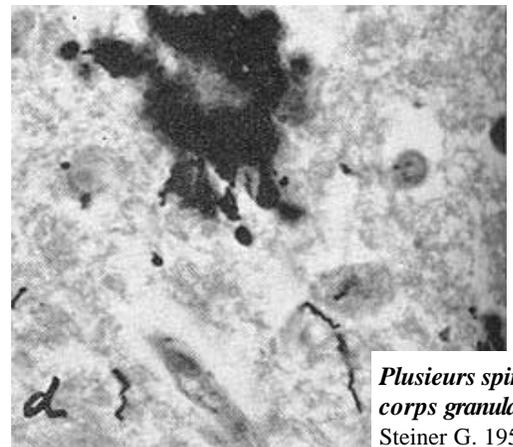
—Leishman WB. 1920.



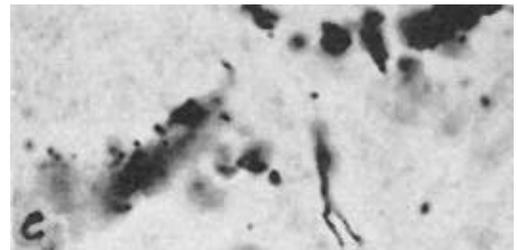
Corps granulaires extracellulaires et autres variantes de formes spirochètiennes.
Steiner G. 1952.



Corps granulaires vus à une extrémité d'un spirochète.
Steiner G. 1952.



Plusieurs spirochètes; corps granulaire.
Steiner G. 1952.



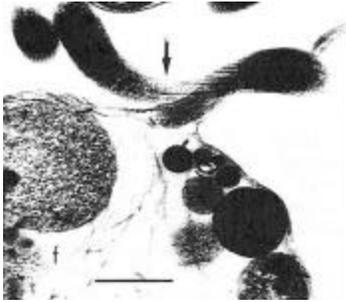
Corps granulaires jumeaux (Y-forme) de spirochètes.
Steiner G. 1952.

“Il semble exister une alternance entre la phase spirochètienne proprement dite et une phase granulaire qui, on suppose, peut représenter une phase L régénérative. Cette dernière phase est en même temps résistante et responsable de périodes de latence. Elle est capable de reproduire de jeunes spirochètes qui peuvent de différentes manières varier de la précédente génération. L'information existante indique que la phase spirochètienne L est constituée de particules qui sont presque submicroscopiques.”

SPIROCHETES SE DEVELOPPANT DE KYSTES

“...il semble probable d'après ces observations qu'il y ait deux moyens de reproduction végétative, constitués de (1) de la division transversale ... et (2) de la production de germes ou bourgeons qui conduisent à un kyste unispirochétiens..., à l'intérieur de chacun d'eux des spirochètes individuels se développent et se différencient, et d'où ensuite ils émergent.”

—Delamater ED; Wiggall RH; Haanes M. 1950.



Spirochète intestinal —libéré d'un kyste.
Gebbers JO; Marder HP. 1989.



"Des conclusions intéressantes peuvent être tirées des résultats de [nos] expériences sur l'inoculation de kystes sur des souris : les formes kystiques de B. garinii gardent leur capacité de se reconvertir en des spirochètes normaux non seulement in vitro mais également in vivo et peuvent donc être considérés comme infectieux, au moins chez les souris BALB/c."

—Gruntar I; Malovrh T; Murgia R; Cinco M. 2001.

B. burgdorferi. Gauche: Spirochète de développant d'un kyste. Droite: Un spirochète mobile normal qui a été transformé depuis un kyste, est vu parmi des structures kystiques.

Brorson O; Brorson SH. 1998.

“...un type alternatif de reproduction depuis ces corps est la germination de filaments qui peuvent devenir un spirochète. ...Les kystes spirochètaux diffèrent de corps-L bactériens en formant habituellement seulement quelques spirochètes plutôt que de nombreuses formes parentales qui redeviennent les corps-L de la plupart des espèces. Deuxièmement, il pousse des formes spirochétiennes des kystes germant plutôt qu'une infinité de variétés de rhizoïdes qui peuvent émerger de corps L de la plupart des bactéries.”

—Mattman LH. 1993.

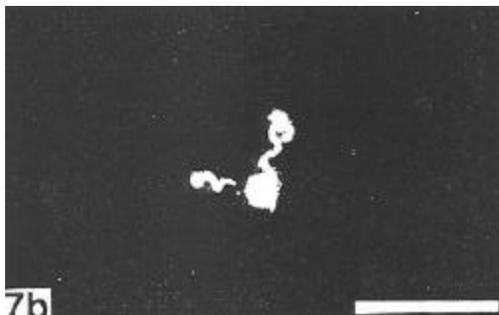


Spirochètes B. vincentii dans un kyste.
Hampff EG; Scott DB; Wyckoff R. 1948.



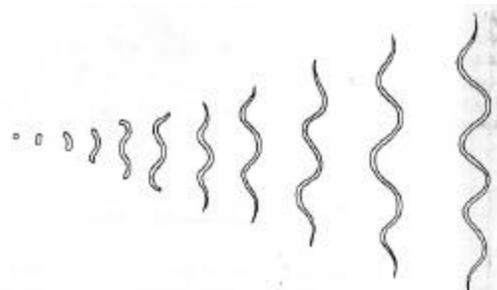
T. pallidum. Kyste Multi-spirochétiens montrant des spirochètes se développant et attachés à un germe.

DeLamater et al. 1951.



B. burgdorferi. Spirochètes en développement vis dépassant d'un kyste.

Brorson O; Brorson SH. 1999.



Développement de spirochètes depuis des corps coccoïdaux.

Hindle E. 1912.

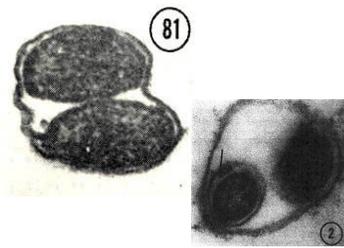


Leptospire. Spirochètes dans un kyste.
Ritchie AE. 1976.

KYSTES—FONCTION REPRODUCTRICE

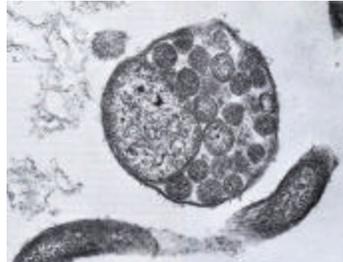
“Les découvertes *in vitro* suggèrent que les spirochètes peuvent se développer dans des kystes, contrairement au point de vue traditionnel qui veut que la fission transversale soit leur mode principal de reproduction.”

—Gebbers JO; Marder HP. 1989.

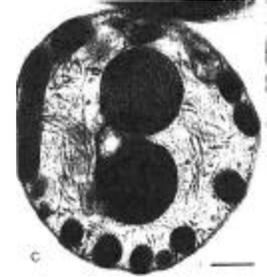


(Gauche) Kyste contenant des tréponèmes.
Ovcinnikov NM; Delectorskij VV. 1968.

(Gauche) *Borrélia vincentii*.
Bladen HA; Hampp EG. 1964.



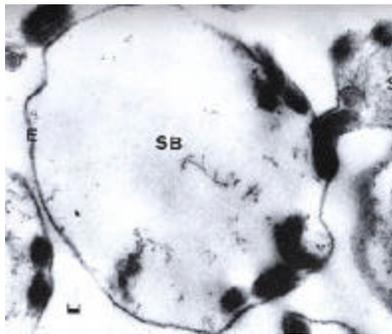
***B. burgdorferi*. Germe rond contenant un cylindre protoplasmique plusieurs petites granules.**
Barbour AG; Hayes SF. 1986.



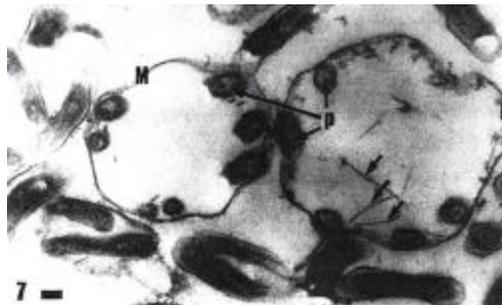
spirochète intestinal—cylindres protoplasmiques.
Gebbers JO; Marder HP. 1989.

“Selon Levaditi les formes granulaires représentent la phase pré-spirochétiennne de l'agent de la syphilis. Les granules sont capables de se retransformer en jeunes spirochètes et ensuite en forme spirales longues. Les formes granulaires persistent dans les tissus durant des périodes de latence et résistent aux traitements spécifiques. ... La conception de Levaditi serait en accord avec le fait que les spirochètes ne sont pas trouvés dans certains tissus malades, qu'ils ne sont pas démontrés dans les fibres nerveuses de cas de paralysie ou de folie et de tabés et dans les stades latents de la maladie qui résistent aux traitements par chimiothérapie.”

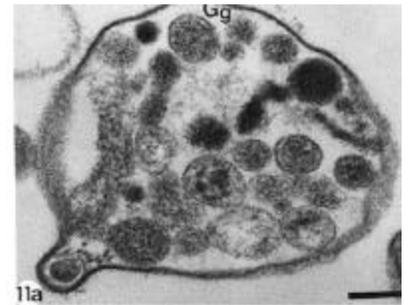
—Klieneberger-Nobel E. 1951.



Spirochète oral—chaque bout formant un corps sphérique.
Umemoto T; Namikawa I. 1980.



***T. microdentium*—granules dans un kyste.**
Listgarten MA et al. 1963.



***B. burgdorferi*. Germe contenant des granules.**
Hayes SF; Burgdorfer W. 1993.

“La fréquence des ces kystes peut clarifier la raison pour laquelle la culture de *B. burgdorferi* peut être infructueuse malgré la présence de l'infection. (Les formes kystiques seront particulièrement difficiles à découvrir quand elle sont cultivées dans du sang, puisque les plaquettes ont une taille et une forme similaires.)”

—Brorson O; Brorson SH. 1997.

“Comme les granules disparaissent après qu'un morceau de tissu cérébral ait été plongé dans l'eau courante pendant vingt quatre heures, on suppose que la substance des granules, colorable avec de l'argent, n'est pas stable. La présence des granules n'a pas été démontrée non plus quand des morceaux de tissus cérébraux ont été conservés dans l'alcool, dans des solutions de formaldéhyde ou d'acide osmotique.”

—Hassin GB; Diamond IB. 1939, décrivant les découvertes de Kon Y. 1933.

KYSTES—FONCTION REPRODUCTRICE (suite)

“Les kystes de tréponème se transforment en petits segments (granules-spores) avec une enveloppe à deux couches, et ceux ci se développent plus tard en la forme spiralée habituelle du tréponème.”

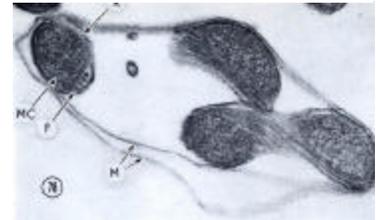
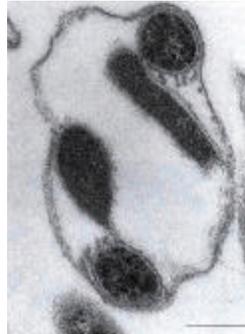
—Ovcinnikov NM; Delectorsku VV. 1968.



“Il n'est pas rare de trouver un corps rond relié avec un ou deux jeune pallida comme on pense que ce dernier naît simplement du premier.”

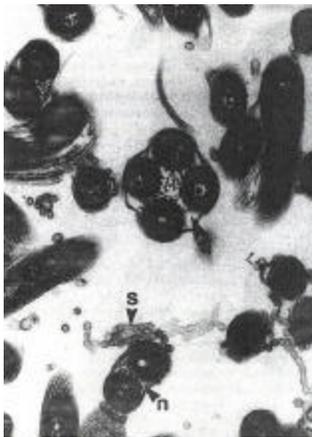
—Noguchi H. 1911.

Borrélia vincentii.
Hampp EG; Scott DB;
Wyckoff RWG. 1948.



Kyste contenant des tréponèmes.
Ovcinnikov NM; Delectorskij VV. 1968.

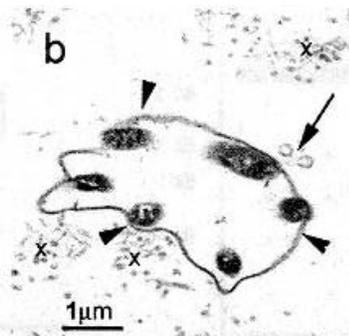
B. burgdorferi. Corps sphérique révélant intracellulairement, des parties spirochètiennes enroulées.
Kersten A; Poitschek C; Rauch S; Aberer D. 1995.



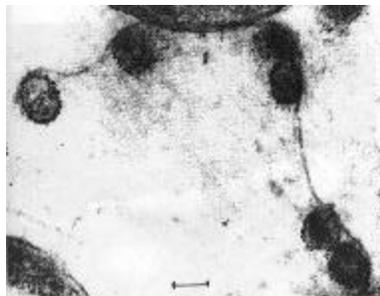
“L'observation d'une fission transversale de spirochètes dans des kystes indique une forme de régénération de *B. burgdorferi* plus complexe que supposée auparavant, et peut donner à la bactérie des avantages quantitatifs quand elle s'échappe finalement des formes enkystés.”

—Brorson O; Brorson SH. 1997.

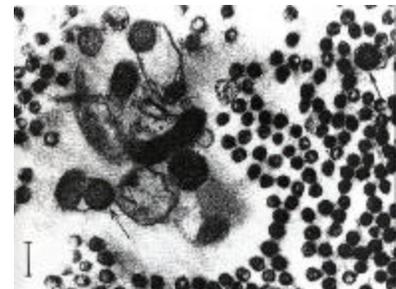
Borrélia burgdorferi: fission dans un kyste.
Brorson O; Brorson SH. 1997.



B. burgdorferi chute de bulles (flèches) dans le derme.
Beerman C. et al. 2000.



B. burgdorferi. Matériel de forme kystique.
Hulinska D; Bartak P. et al. 1994.



B. burgdorferi.
Alban PS; Nelson DR. 2000.

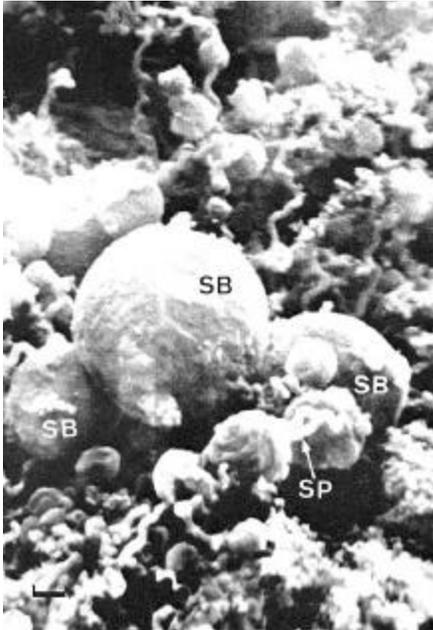
“La cortisone peut parfois réactiver une syphilis latente chez le lapin. Deux lapins sur douze qui ont été traités et à qui on a donné de la cortisone présentent des lésions classiques de la syphilis tardive. Ces observations semblent être une preuve de la persistance et de la vitalité de *T. pallida*.”

—Collart P; Borel L; Durel P. 1964.

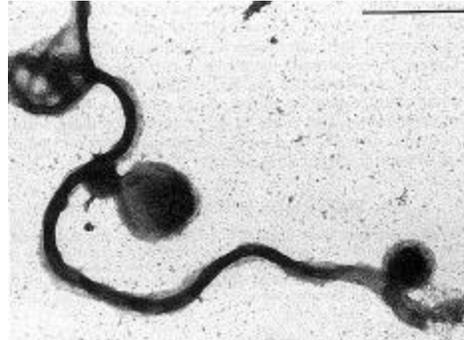
VARIANTE DU MODE DE REPRODUCTION: BOURGEONNEMENT

“Le Dr. Meirowsky observa l'aggrégation apparente de granules chromatines en de petits globules, ou dilatation, qui peut se présenter latéralement ou aux extrémité du corps du spirochète. L'épanchement de ces derniers, et les bourgeons ainsi formés restent attachés par un fin pédoncule ou tige au point de l'épanchement... les bourgeons de spirochètes ont la propriété de se diviser.”

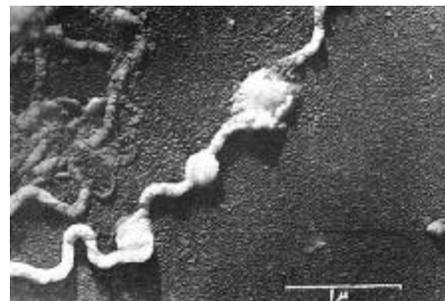
—Meirowsky E. (Abstract by Dr. H.C. Semon). 1914.



Corps sphériques le long d'un spirochète oral, formés dans un bouillon de sucrose
Umemoto T; Namikawa I. 1980.



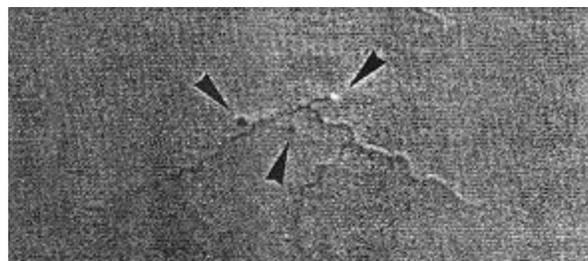
Granules de Borrelia burgdorferi, après 24 h d'incubation avec de la ceftriaxone.
Kersten A; Poitschek C; Rauch S; Aberer E. 1995.



Leptospire icterohaemorrhagiae. Formation multiple de granules dans diverses positions du corps leptospirien.
Czekalowski JW; Eaves G. 1954.



Leptospire Czekalowski. Un petit groupe de granules avec des corps leptospiraux associés.
Czekalowski JW; Eaves G. 1954.



B. burgdorferi dans une biopsie de peau. Granules liées à un spirochète de borrelia par une fine tige.
Aberer E; Kersten A; Klade H; et al. 1996.

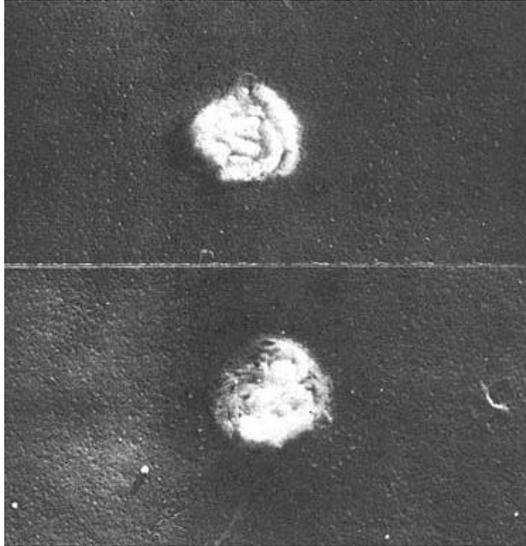
“D'autres spirochètes... montrent une curieuse apparence d'une protubérance ou bourgeon latéral ou, plus rarement, aux extrémités. J'ai décrit ce bourgeon latéral dans mes écrits précédents et il a été observé par bien d'autres, à la fois en liaison avec le spirochète duttoni et d'autres spirochètes.”

—Leishman WB. 1918.

BOURGEONNEMENT— GRANULES LIBRES

“Il [Spirochète Duttoni] pourrait bien aussi se multiplier par un processus dans lequel la chromatine fragmentée du parasite enkysté est extrudé en granules, chacune d'elles pouvant ensuite se redévelopper en un nouveau spirochète”

—Dutton JL. 1907.



(Haut) *Borrelia vincentii*. (Bas) *Treponème pallidum*.
Hampp EG; Scott D; Wyckoff RWG. 1948.

“Les granules libres typiques, le produit final du “déstage” de granules ...sont constituées pour une grande part par ce qui apparaît être de courtes sections de spirochètes entassés ensemble.”

—Hampp EG; Scott D; Wyckoff RWG. 1948.

“Nous avons aussi trouvé des corps libres sphéroïdes ou ovoïdes contenant une granule plus dense à l'intérieur, qui se développent dans un corps en virgule. Ce corps en virgule est libéré tel quel et finalement grandit en un tréponème en spiral typique.” —Coutts WE; Coutts WR. 1953.

“Steiner put observer à l'intérieur de certains fragments de cellules argent de spirochètes... Les cellules argent [représentent] le stade avancé d'une infection à spirochète.”

—Hassin GB; Diamond IB. 1939,
décrivant les découvertes de Steiner G. 1931.



Leptospire: granule libre avec une masse centrale constitués de fragments leptospiraux.

Czekalowski JW; Eaves G. 1954.



B. burgdorferi. Corps en forme de germe parmi des fibres de collagène dans un EMC.
Aberer E; Kersten A; Klade H; Poitschek C. 1996.



Borrelia burgdorferi.

Mursic VP; Wanner G; Reinhardt S. et al. 1996.

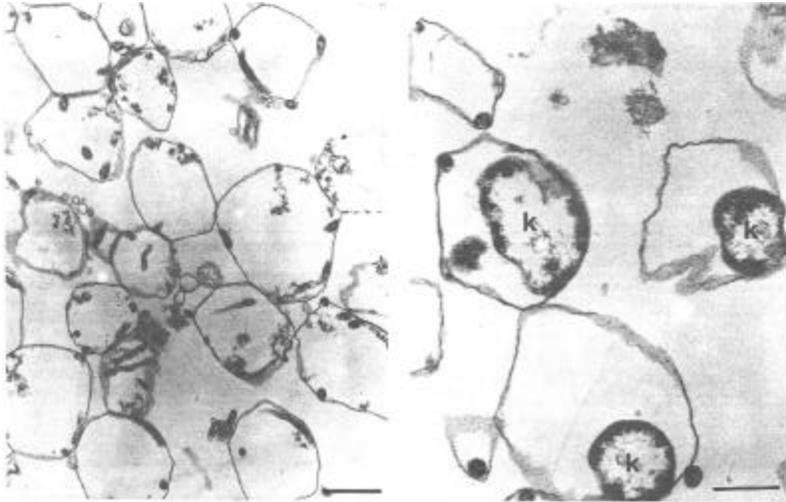
“Tous les spirochètes n'ont pas de protubérances bien qu'elles semblent capables de se développer sur n'importe quelle partie de leur longueur. De cette protubérance, ou granule, comme souvent dénommée, un autre spirochète peut se développer. De cette façon le spirochète se multiplie dans un tube à essai. La multiplication par formation de granules peut se produire dans l'organisme parfois, par exemple dans le condylome et la matière grise du cerveau de la parésie générale. L'humidité apparaît favoriser cette méthode de développement. Que la phase adulte soit capable de se développer de cette manière, a amené beaucoup à penser que c'est la manière dont ils se multiplient. Ces observateurs oublient, toutefois qu'un tube à essai est une chose très différente du corps humain.”

—McDonagh JER. 1924.

KYSTES—DANS LE LIQUIDE CEPHALORACHIDIEN

“La conversion en formes kystiques peut expliquer que la culture du liquide cérébrospinal donne souvent des résultats négatifs sur B. burgdorferi... On ne sait pas si les formes kystiques de B. burgdorferi peuvent être détectées par PCR, mais si on suppose que les kystes ne peuvent pas être détectés par PCR, cela peut expliquer pourquoi la PCR du liquide cérébrospinal est négative même quand le patient a un diagnostic de neuroborréliose.”

—Brorson O; Brorson SH. 1998.



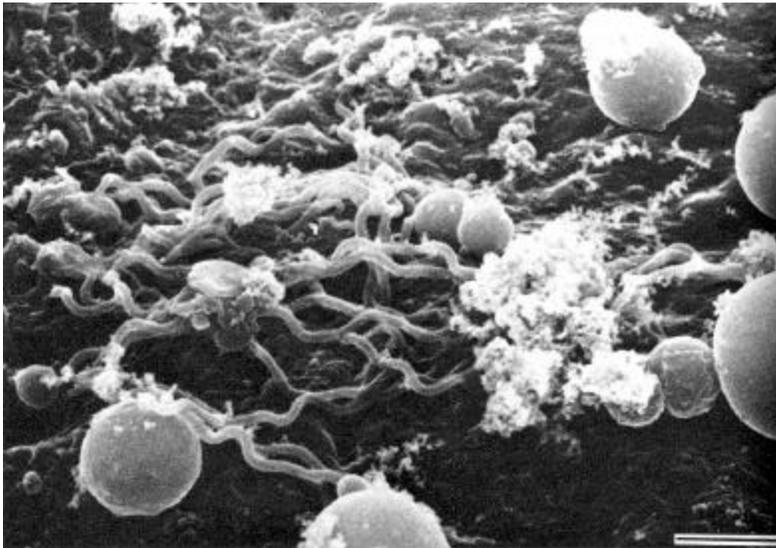
Borrelia burgdorferi. Forme kystique après 24 h d'incubation dans le liquide céphalorachidien. Gauche: kystes relativement vides, dans le liquide céphalorachidien à basse concentration en protéines. Droite: structures centrales dans de nombreux kystes, pour des hautes concentrations de protéines.

Brorson O; Brorson SH. 1998.

La formation de kystes était quelque peu différente selon la concentration de protéines dans le liquide céphalorachidien. ...Une plus lente conversion fut observée dans le liquide céphalorachidien avec une plus haute concentration... L'activité biologique des kystes se manifestait par sa capacité à se reconvertir en spirochètes normaux et mobiles. ...Selon nos estimations, environ 50% des kystes se reconvertissent... Les kystes observés dans notre étude semblent ressembler aux sphéroplastes L-formes observés par d'autres chercheurs qui apparaissent avoir des défauts dans leur membrane cellulaire se manifestant par une résistance envers les antibiotiques B-lactamines.”

—Brorson O; Brorson SH. 1998.

KYSTES—DANS LES TIQUES



Borrelia burgdorferi associées avec l'épithélium de l'intestin d'une tique.

Barbour AG; Hayes SF. 1986.

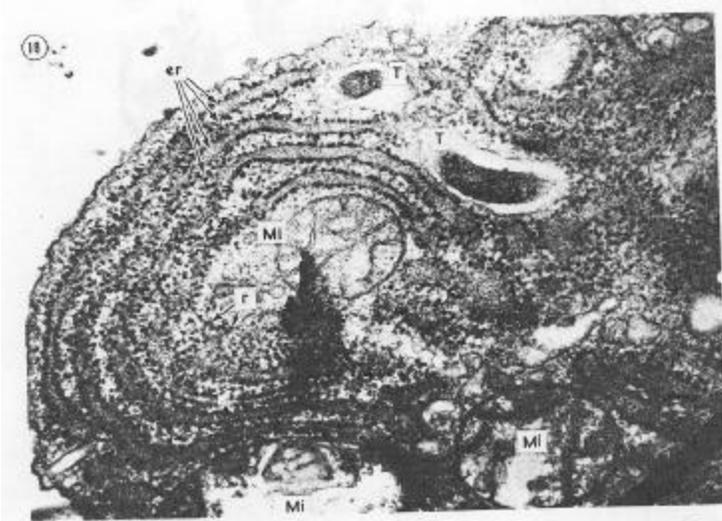
“Les spirochètes... percent un chemin dans les cellules, et après être devenus plus ou moins hélicoïdaux, souvent produisent des formes kystiques, segmentées en nombre de “corps coccoïdes.” Ces corps intracellulaires coccoïdes se multiplient par fission transverse, particulièrement dans les tubulures des cellules de Malpighian et des ovaires. ... Quand les cristaux s'échappent des tubulures de Malpighian les corps coccoïdes intracellulaires peuvent aussi se libérer et ainsi les sécrétions de Malpighian sont continuellement infectées... Le développement de formes intracellulaires coccoïdes en des spirochètes normaux et aussi en des bacilles fuselés a été répétitivement observé dans les tiques. Si un Argus est gardé à une température de 37°C., après environ cinq jour les spirochètes apparaissent...”

—Hindle E. 1912.

KYSTES INTRACELLULAIRES ET SPIROCHETES

“La présence de borrélias dans des macrophages et des kératinocytes, comme montré dans nos études et aussi dans les études de Berger sur la coloration argent, soutient le concept non prouvé jusqu'ici que la borrélia peut survivre intracellulairement.”

—Aberer E; Kersten A; Klade H; Poitschek C; Jurecka W. 1996.



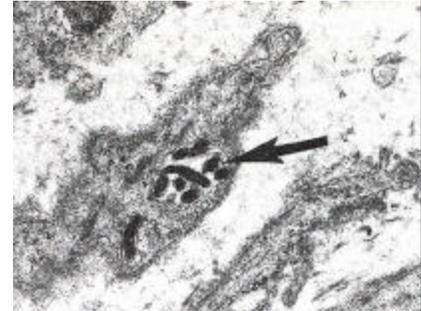
T. pallidum (T) dans une cellule de plasma.
Ovcinnikov NM; Delektorskij VV. 1971.



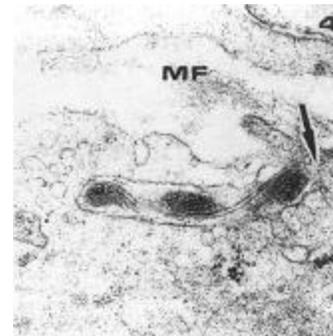
Intact T. pallidum (T) dans une cellule, dans une section ultramince de matériau sur le site d'un chancre.
Ovcinnikov NM; Delektorskij VV. 1971.

“Les fibroblastes d'un prépuce humain protègent *B. burgdorferi* de l'action létale à l'exposition de la ceftriaxone pendant 2 jours à 1 microgramme/mL, 10-20 x CMB. En l'absence de fibroblastes, les organismes ne survivraient pas. ...Un site intracellulaire de survie fournirait une protection, puisque bien des antibiotiques sont bien moins concentrés dans les cellules que dans les espaces intracellulaires. ...Il est possible que les fibroblastes et les kératinocytes soient les sites initiaux de cette survie intracellulaire. Ceci est particulièrement significatif puisque le premier contact entre le spirochète et l'hôte dans la maladie de Lyme se produit sur la peau.”

—Georgilis K; Peacocke M; Klempner MS. 1992.



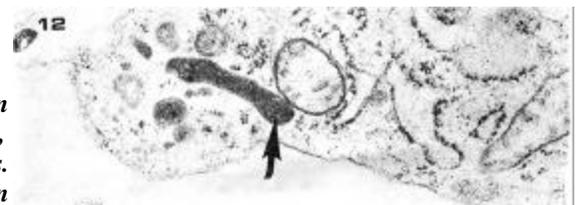
T. pallidum. Kyste intracellulaire.
Lauderdale V; Goldman JN. 1972.



T. pallidum. Dans une vacuole dans le cytoplasme d'une cellule.
Lauderdale V; Goldman JN. 1972.



T. pallidum. A l'intérieur d'un fibroblaste.
Lauderdale V; Goldman JN. 1972.

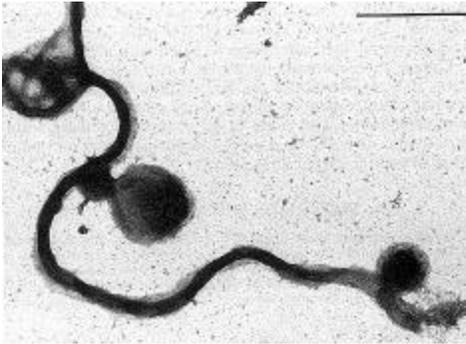


T. pallidum. A l'intérieur d'une cellule de Leydig.
Lauderdale V; Goldman JN. 1972.

CHANGEMENTS MORPHOLOGIQUES APRES CHIMIOETHERAPIE

“Le traitement par pénicilline, si il est donné tardivement dans la maladie, quelque soit la durée, ne peut pas détruire tous les tréponèmes qui sont présents dans l'organisme depuis longtemps. ...La persistance de T. pallida est-elle isolée dans ces espèces ? Probablement pas ; et ce que l'on appelle guérison, du point de vue clinique, ne correspond pas à une destruction bactériologique totale. ...La condition d'une tranquillité bactériologique est peut être ce que l'on appelle une guérison clinique... Lorsque l'infection vieillit, moins d'organismes typiques sont trouvés...”

—Collart P; Borel L; Curel P. 1964.



Granules de *Borrelia burgdorferi*, après 24 h d'incubation dans la ceftriaxone.

Kersten A; Poitschek C; Rauch S; Aberer E. 1995.



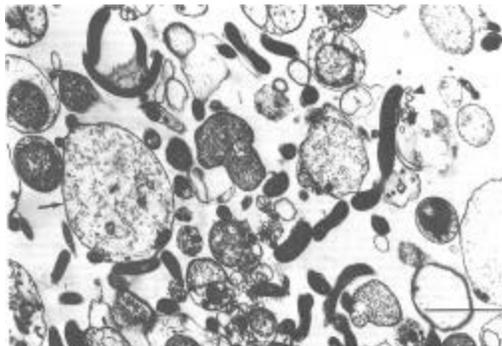
***B. burgdorferi*. Deux bulles au bout d'un organisme de borrelia produit après 24 h d'incubation dans la pénicilline.**

Kersten A; Poitschek C; Rauch S; Aberer E. 1995.



***B. burgdorferi*, après 2 h d'incubation dans le Mab H6831.**

Sadziene A; Jonsson M; Bergstrom S; Bright RK; Kennedy RC; Barbour AG. 1994.



***B. burgdorferi*. Après traitement avec 2 µg de vancomycine par ml (deux fois la CMI) pendant 24 h.**

Kazragis RJ; Dever LL; Jorgensen JH; Barbour AG. 1993.

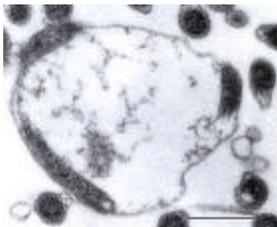
“Une découverte frappante de la microscopie électronique fut l'abondance de petites bulles membraneuses ou vésicules dans les cultures traitées à la pénicilline. ...Une conséquence possible de la formation de vésicule à membrane est la réaction de Jarisch-Herxheimer ... Une libération de nombreuses bulles contenant un tel matériau pourrait précipiter la réaction de Jarisch-Herxheimer.”

—Barbour AG; Todd WJ; Stoenner HG. 1982.

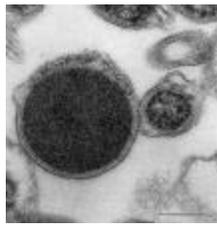


***B. hermsii* après exposition à la pénicilline. Structures ovoïdes et sphériques, bulles.**

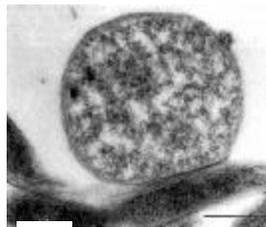
Barbour AG; Todd WJ; et al. 1982.



(1)



(2)



(3)

Structures kystiques de *B. burgdorferi* formées après exposition à des antibiotiques

(1) Après 24 h d'exposition à la ceftriaxone—formation de vésicules.

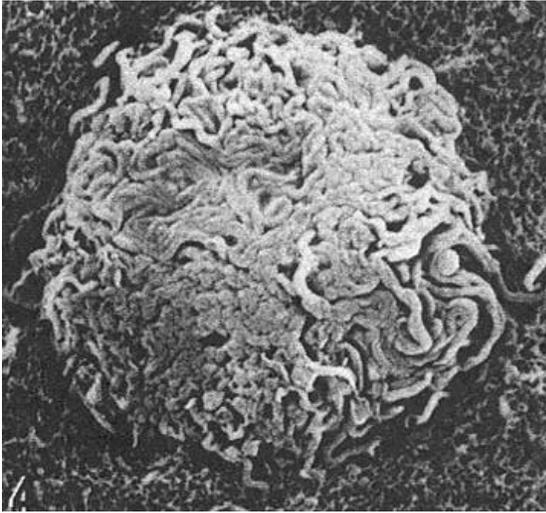
(2) Après 96 h d'exposition à la doxycycline—développement de corps sphériques.

(3) Après 24 h d'exposition à la pénicilline—vésicule adhérent à la surface extérieure du spirochète.

Kersten A; Poitschek C; Rauch S; Aberer D. 1995.

FORMATION DE COLONIES / REPRODUCTION

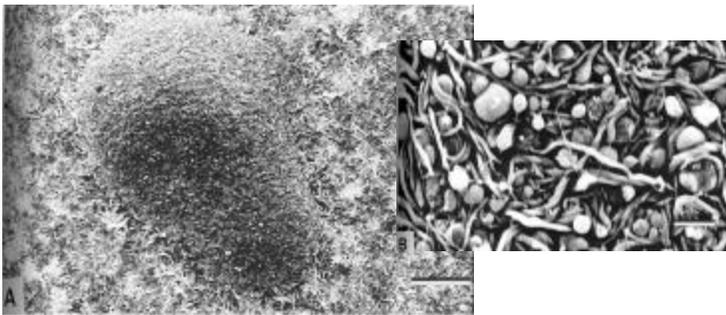
“Morphologiquement ces masses en forme de boules sont des accumulations rondes ou ovales, constituées de spirochètes entassés ensemble. ...Je pense que ces agrégats représentent des centres de reproduction des spirochètes ... [Ils] sont seulement vus dans les stades précoces de la syphilis active... Ils ne sont jamais trouvés dans la syphilis tardive... Depuis ces centres, il se produit une pénétration diffuse des spirochètes vers le voisinage.”
—Steiner G. 1940.



Colonie de tréponème oraux humain.
Umemoto T; Namikawa I; Yamamoto M. 1984.



Borrélia duttoni.
Steiner G. 1940.

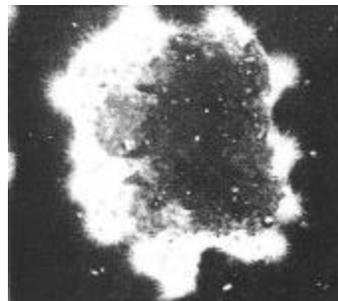


Colonie de Borrélia burgdorferi.
Gauche: vue de générale. Droite: vue de détail, avec des structures kystiques évidentes
Kurtti TJ; Munderloh UG; Johnson RC; Ahlstrand GG. 1987.

“Les formes morphologiques de borrélias vues dans les biopsies furent corrélées avec des découvertes cliniques. Les patients séropositifs montraient des masses de borrélias agglutinées dans les tissus, alors que les patients séronégatif montraient des formations de colonies de Borrélias...”

Les Borrélias peuvent échapper à la surveillance immunitaire par la formation de colonies et en se masquant de collagène, ayant pour résultat la séronégativité.”

—Aberer E; Kersten A. et al. 1996.



(Gauche) “colonie” In vivo de B. burgdorferi — dans le collagène d'une biopsie de EMC.
(Droite) Colonie de B. burgdorferi formée dans un milieu BSK- milieu après exposition à des conditions hostiles.
Aberer E; Kersten A. et al. 1996.

TENTATIVE D'INTERPRETATION DU CYCLE DE VIE DES FORMES VARIANTES

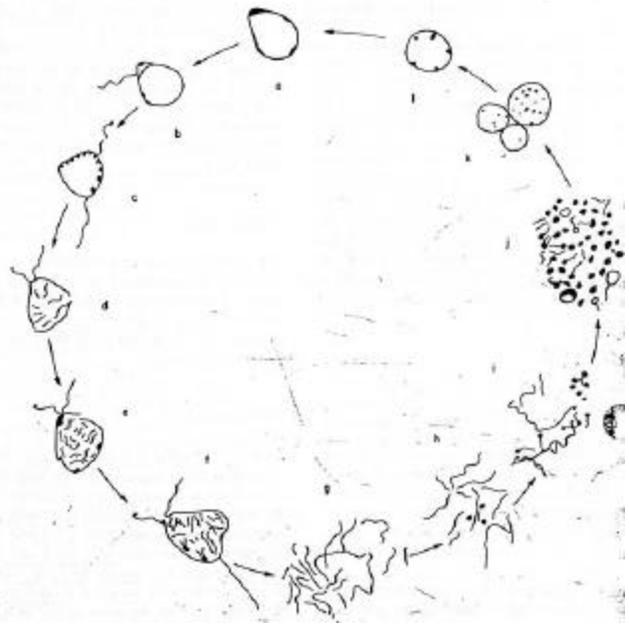
“On a la ferme conviction concernant le spirochète *pallida*, et ceci est considéré comme acquis, que cet organisme est l'unique agent de tout dans la syphilis. Maintenant, pour un moment, posons nous deux questions: 1. Pourquoi la période d'incubation de la syphilis est elle si longue? 2. Pourquoi une ou deux injections de salvarsan ne guérit pas tous les cas ? Si la syphilis est transmise par le passage de spirochètes d'une personne à une autre la lésion initiale ne devrait-elle pas commencer à se voir deux ou trois jours après le contact sexuel, ce qui est plus ou moins la règle avec les infections bactériennes--tel que, *ulcus molle*, gonorrhée, diphtérie, etc.?”

Les maladies qui ont une longue période d'incubation sont presque toutes dues à des protozoaires; la période d'incubation est longue car l'organisme infectieux doit traverser un cycle de changement avant qu'il donne un accroissement des symptômes puisque le spirochète est un protozoaire --une supposition que l'on peut faire sûrement, à cause de sa rapide destruction sous salvarsan--n'est il pas possible que ce ne soit qu'une des phases du cycle de vie du parasite syphilitique ?

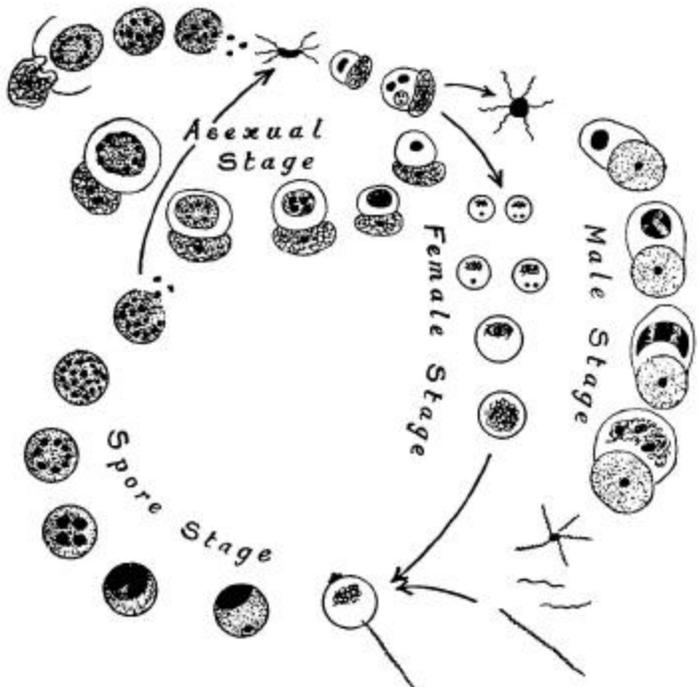
L'action qu'a le salvarsan sur le spirochète est généralement phénoménale. Aucun spirochète n'est trouvé dans un frottis sanguin ou l'extrait d'un chancre 48 heures suivant une seule injection ...Malgré cela des rechutes se produisent encore et encore. ...

Une autre petite question ! Nous sommes tous d'accord qu'il est extrêmement difficile -- est ce même possible ?-- de trouver des spirochètes *pallida* dans les gommés. Au stade tertiaire de la syphilis, ainsi, le nombre de spirochètes doit être considérablement moindre qu'au stade secondaire; mais quel stade de la maladie est il plus difficile à guérir ?”
—McDonagh JER. 1912.

“Dans la plupart des spécimens les femelles gamétocytes et zygotes sont trouvées en plus grande abondance; il semble que ni le salvarsan ni le mercure aient une influence sur eux...”
—McDonagh JER. 1913.

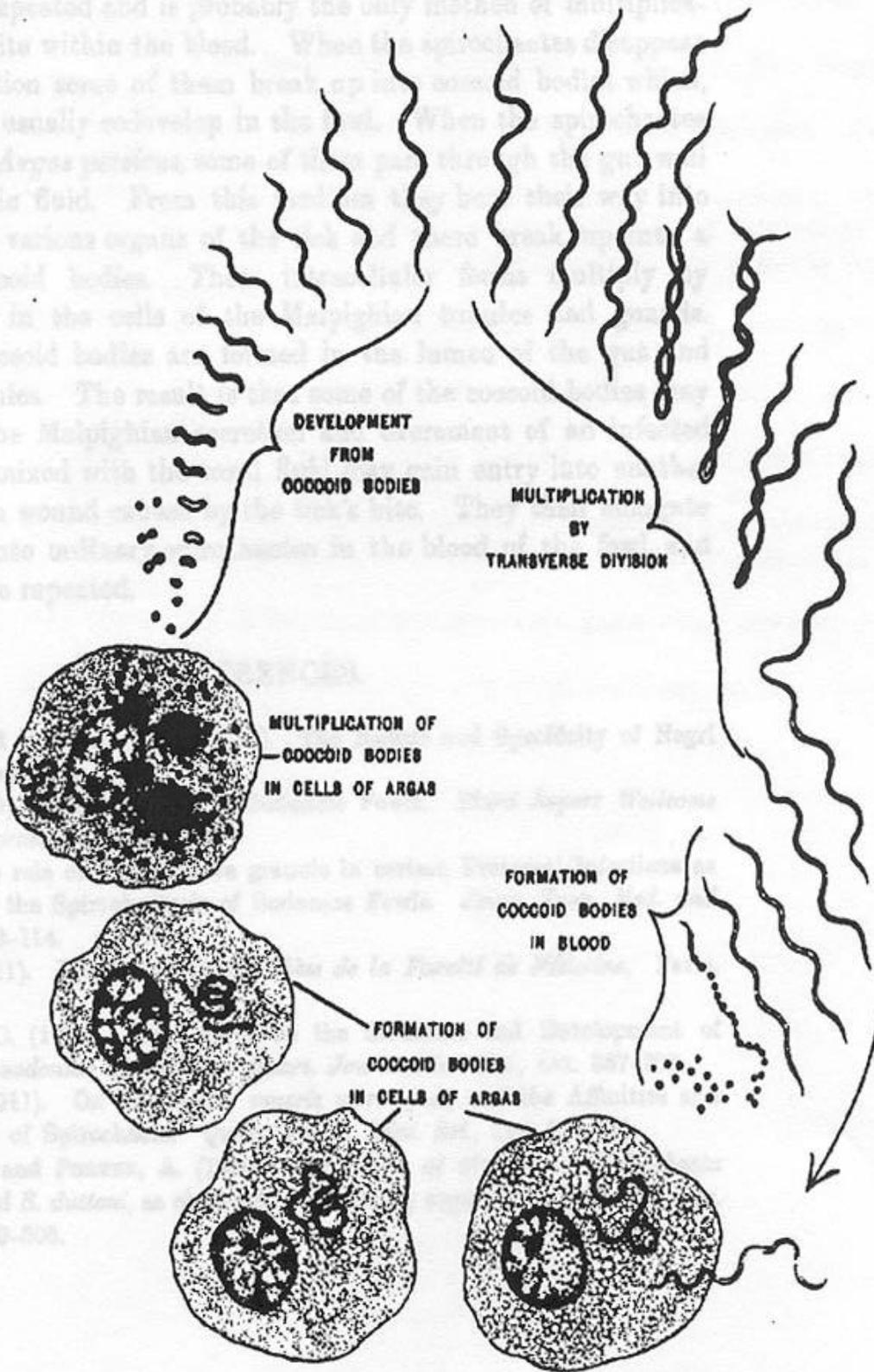


Le tréponème Reiter: proposition de cycle de vie. Al-Qudah AA; Mostratos A; Quesnel LB. 1983.



T. pallidum.
McDonagh JER. 1913.

INTERPRETATIONS DU CYCLE DE VIE (suite)
Développement dans une tique



“Après avoir nagé pendant un certain temps sous cette forme, le spirochète paraît se rompre à une extrémité et le corps coccoïde s’échappe dans le milieu environnant, laissant une enveloppe vide derrière lui. Dans certains cas toute la membrane cellulaire semble se désintégrer avant l’échappement des corps coccoïdes, mais le résultat final est le même, à savoir la libération d’un nombre variable de petites granules rondes ou corps ovoïdes. ...bien que à certains égards ils ressemblent à des spores de bactérie -- en particulier *Disporea* -- dans leur formation, pourtant ils se colorent profondément et aussi se multiplient...ce qui les différencie de véritables spores. ...

De façon à se développer en spirochètes il est nécessaire pour eux de s’échapper de la cellule dans un milieu liquide...”

—Hindle E. 1912.

Diagram A. The life-cycle of *Spirochaeta gallinarum* (diagrammatic).

REFERENCES

1. Aberer E; Kersten A; Klade H; Poitschek C; Jurecka W.
Heterogeneity of Borrelia burgdorferi in the skin.
American Journal of Dermatopathology, 18(6):571-9. 1996.
2. Alban PS; Johnson PW; Nelson DR.
Serum-starvation-induced changes in protein synthesis and morphology of Borrelia burgdorferi.
Microbiology, Jan;146 (Pt 1):119-27. 2000.
3. Alban PS; Nelson DR.
Serum starvation-induced cyst formation in Borrelia burgdorferi under defined conditions.
Presented at the 1999 International Conference on Lyme disease in Munich, Germany.
4. Al-Qudah AA; Mostratos A; Quesnel LB.
A proposed life cycle for the Reiter treponeme.
Journal of Applied Bacteriology, 55:417-428. 1983.
5. Balfour A.
The infective granule in certain protozoal infections, as illustrated by the spirochaetosis of Sudanese fowl.
British Medical Journal, 1:752. 1911.
6. Barbour AG; Hayes SF.
Biology of Borrelia species.
Microbiol Rev, 50:381-400. 1986.
7. Barbour AG; Todd WJ; Stoenner HG.
Action of penicillin on Borrelia hermsii.
Antimicrobial Agents & Chemotherapy, 21:823-9. 1982.
8. Beermann C; Wunderli-Allenspach H; Groscurth P; Filgueira L.
Lipoproteins from Borrelia burgdorferi applied in liposomes and presented by dendritic cells induce CD8(+) T-lymphocytes in vitro.
Cell Immunology, May 1;201(2):124-131. 2000.
9. Benach JL; Coleman JL.
Overview of spirochetal infections.
In "Lyme Disease," ed. P. Coyle, M.D. St. Louis; Mosby-Year Book, Inc. 1993.
10. Bladen HA; Hampp EG.
Ultrastructure of Treponema microdentium and Borrelia vincentii.
Journal of Bacteriology, 87:1180-1191. 1964.
11. Brorson O; Brorson SH; Henriksen TH; Skogen PR; Schoyen R.
Association between multiple sclerosis and cystic structures in cerebrospinal fluid.
Infection,29(6):315-319. 2001.
12. Brorson O; Brorson S.
An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms of Borrelia burgdorferi to metronidazole.
APMIS, 107(6):566-576. 1999.
13. Brorson O; Brorson S.
A rapid method for generating cystic forms of Borrelia burgdorferi, and their reversal to mobile spirochetes.
APMIS, 106(12):1131-1141. 1998.
14. Brorson O; Brorson S.
In vitro conversion of Borrelia burgdorferi to cystic forms in spinal fluid, and transformation to mobile spirochetes by incubation in BSK-H medium.
Infection, 26(3):144-50. 1998.

15. Brorson O; Brorson SH.
Transformation of cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to normal mobile spirochetes.
Infection, 25:240-6. 1997.
16. Burgdorfer W. [Discoverer of *Borrelia burgdorferi*]
Keynote Address - The Complexity of Vector-borne Spirochetes.
12th International Conference on Lyme Disease and Other Spirochetal and Tick-Borne Disorders.
New York City, April 9-10, 1999.
Full text available online at: www.medscape.com/medscape/cno/1999/lyme/Story.cfm?story_id=534.
17. Campbell RE; Rosahn PD.
The morphology and staining characteristics of *Treponema pallidum*. Review of the literature and description of a new technique for staining the organisms in tissues.
Yale Journal of Biology and Medicine, 22:527-543. 1950.
18. Collart P; Borel L; Durel P.
Significance of spiral organisms found after treatment in late human and experimental syphilis.
British Journal of Venereal Diseases, 40:81-89. 1964.
19. Coutts WE; Coutts WR.
***Treponema pallidum* buds, granules and cysts as found in human syphilitic chancres and seen in fixed unstained smears under darkground illumination.**
American Journal of Syphilis, 37:29-36. 1953.
20. Czekalowski JW; Eaves G.
Formation of granular structures by *Leptospirae* as revealed by the electron microscope.
Journal of Bacteriology, 67:619-627. 1954.
21. Delamater ED; Haanes M; Wiggall RH; Pillsbury DM.
Studies on the life cycle of spirochetes. VIII. Summary and comparison of observations on various organisms.
J Invest Dermatol, 16:231-256. 1951.
22. Delamater ED; Newcomer VD; Haanes M; Wiggall RH.
Studies on the life cycles of spirochaetes: I. The use of phase contrast microscopy.
American Journal of Syphilis, 34:122-125. 1950.
23. Dutton JS; Todd JL.
A note on the morphology of *Spirochaeta Duttoni*.
Lancet, 2:1523. 1907.
24. Ewing J.
Note on involution forms of *Spirochaete pallida* in gummata.
Proceedings of the New York Path. Soc., n.s. 7:166-171. 1907-8.
25. Fantham HB; Cantab MA.
Spirochaetes and their granule phase.
British Medical Journal, 1:409-411. 1916.
26. Filgueira L; Beermann C; Groscurth P.
Liposome-like vesicles from *Borrelia burgdorferi* modulate the function of human dendritic cells.
J Invest Dermatol, 114(1):23. 2000.
27. Gebbers JO; Marder HP.
Unusual in vitro formation of cyst-like structures associated with human intestinal spirochaetosis.
Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 8:302-306. 1989.
28. Gruntar I; Malovrh T; Murgia R; Cinco M.
Conversion of *Borrelia garinii* cystic forms to motile spirochetes in vivo.
APMIS, 109(5):383-8. 2001.

29. Hampp EG; Scott D; Wyckoff RWG.
Morphologic characteristics of certain cultured strains of oral spirochetes and Treponema pallidum as revealed by the electron microscope.
Journal of Bacteriology, 56:755-769. 1948.
30. Hampp EG; Scott D; Wyckoff RWG.
Morphologic characteristics of certain cultured strains of oral spirochetes and Treponema pallidum as revealed by the electron microscope.
Journal of Bacteriology, 56:755-769. 1948.
31. Hassin GB; Diamond IB.
Silver cells and spirochete-like formations in MS and other diseases of the central nervous system.
Archives of Neurology & Psychiatry, 41:471-483. 1939.
32. Hayes SF; Burgdorfer W.
Ultrastructure of Borrelia burgdorferi.
In "Aspects of Lyme borreliosis," ed. K. Weber, W. Burgdorfer. Berlin; Springer-Verlag. 1993.
33. Hindle E.
On the life-cycle of spirochaeta gallinarum.
Parasitology, Vol IV, pp. 463-477. 1912.
34. Hulinska D; Bartak P; Hercogova J; Hancil J; Basta J; Schramlova J.
Electron microscopy of Langerhans cells and Borrelia burgdorferi in Lyme disease patients.
Zbl Bakt, 280:348-349. 1994.
35. Kazragis RJ; Dever LL; Jorgensen JH; Barbour AG.
In vivo activities of ceftriaxone and vancomycin against Borrelia spp. in the mouse brain and other sites.
Antimicrobial Agents & Chemotherapy, Nov;40(11):2632-6. 1996.
36. Kersten A; Poitschek C; Rauch S; Aberer E.
Effects of penicillin, ceftriaxone, and doxycycline on the morphology of Borrelia burgdorferi.
Antimicrobial Agents & Chemotherapy, 39(5):1127-33. 1995.
37. Klieneberger-Nobel E.
The filterable forms of bacteria.
Bacteriol Rev, 15:77-103. 1951.
38. Kon Y.
Über die Silberreaktion der Zellen.
Jena, Gustav Fischer. 1933.
39. Kurtti TJ; Munderloh UG; Johnson RC; Ahlstrand GG.
Colony formation and morphology in Borrelia burgdorferi.
Journal of Clinical Microbiology, 25:2054-2058. 1987.
40. Lauderdale V; Goldman JN.
Serial ultrathin sectioning demonstrating the intracellularity of T. pallidum.
British Journal of Venereal Diseases, 48:87. 1972.
41. Leishman WB.
The Horace Dobell lecture on an experimental investigation of Spirochaeta duttoni, the parasite of tick fever.
Lancet, 2:1237-1244. 1920.
42. Leishman WB.
A note on the "granule clumps" found in Ornithodoros moubata and their relation to the spirochaetes of African relapsing fever (tick fever).
Annales de l'Institut Pasteur, 32:49-59. 1918.

43. Lennhoff C.
Spirochaetes in aetiologically obscure diseases.
Acta Dermato-Venereologica, Vol 28 Fasc 3:295-324. 1948.
44. Listgarten MA; Loesche WJ; Socransky SS.
Morphology of Treponema microdentium as revealed by electron microscopy of ultrathin sections.
Journal of Bacteriology, 85:932-939. 1963.
45. MacDonald AB.
Concurrent neocortical borreliosis and Alzheimer's disease: Demonstration of a spirochetal cyst form.
Annals of the New York Academy of Sciences, 539:468-470. 1988.
46. Mattman LH.
Cell wall deficient forms: stealth pathogens.
CRC Press, Inc., Boca Raton, Fla., 2nd ed. 1993.
47. McDonagh JER.
The life cycle of the organism of syphilis.
Lancet, 2:1011. 1912.
48. McDonagh JER.
The complete life history of the organism of syphilis.
British Medical Journal of Dermatology & Syphilis, 25:1-14. 1913.
49. McDonagh JER.
The nature of disease.
Heinemann, London. 1924.
50. Meirovsky E. (Abstract by Dr. H. C. Semon)
On the biological position of the Spirochaeta pallida and its development.
British Journal of Dermatology, 26:185. 1914.
51. Mudd S; Polevitsky K; Anderson TF.
Bacterial morphology as shown by the electron microscope; V. Treponema pallidum, Treponema macrodentium and Treponema microdentium.
Journal of Bacteriology, 46:15-24. 1943.
52. Mursic VP; Wanner G; Reinhardt S; Wilske B; Busch U; Marget W.
Formation and cultivation of Borrelia burgdorferi spheroplast L-form variants.
Infection, 24(3):218-26. 1996.
53. Noguchi H.
A method for the pure cultivation of pathogenic Treponema pallidum.
Journal of Experimental Medicine, XIV:99-112. 1911.
54. Ovcinnikov NM; Delectorsku VV.
Current concepts of the morphology and biology of Treponema pallidum based on electron microscopy.
British Journal of Venereal Diseases, 47:315-328. 1971.
55. Ovcinnikov NM; Delectorsku VV.
Further studies of the morphology of Treponema pallidum under the electron microscope.
British Journal of Venereal Diseases, Jun;45(2):87-116. 1969.
56. Ovcinnikov NM; Delectorsku VV.
Further study of ultrathin sections of Treponema pallidum under the electron microscope.
British Journal of Venereal Diseases, 44:1-34. 1968.
57. Ovcinnikov NM; Delectorsku VV.
Morphology of Treponema pallidum.
British Journal of Venereal Diseases, 35:223-229. 1966.

58. Ritchie AE.
Morphology of leptospire.
The Biology of Parasitic Spirochetes, Johnson RC, ed. NY Academy Press, pp. 19-37. 1976.
59. Sadziene A; Jonsson M; Bergstrom S; Bright RK; Kennedy RC; Barbour AG.
A bactericidal antibody to *Borrelia burgdorferi* is directed against a variable region of the *OspB* protein.
Infection & Immunity, 62(5):2037-2045. 1994.
60. Schaller M; Neubert U.
Ultrastructure of *Borrelia burgdorferi* after exposure to benzylpenicillin.
Infection, 22(6):401-406. 1994.
61. Smith JL; Israel CW.
The presence of spirochetes in late seronegative syphilis.
JAMA, 199(13):980-984. 1967.
62. Smith JL; Israel CW.
Spirochetes in the aqueous humor in seronegative ocular syphilis. Persistence after penicillin therapy.
Archives of Ophthalmology, 44:474-477, April. 1967.
63. Steiner G.
Morphology of *spirochaeta myelophthora* in multiple sclerosis.
Journal of Neuropathology, 13:221-29. 1954.
64. Steiner G.
Acute plaques in multiple sclerosis, their pathogenic significance and the role of spirochaetes as etiological factor.
Journal of Neuropathology, 11:343-72. 1952.
65. Steiner G.
Morphologic appearances of spirochetal reproduction in tissues.
Archives of Pathology: 189-199. 1940.
66. Steiner G.
Krankheitserreger und Gewebefund bei multipler Sklerose: Vergleichend-histologisch-parasitologische Untersuchungen bei multipler Sklerose und anderen Spirochatosen.
Ergebn. d. Hyg., Bakt., Immunitätsforsch. u. exper. Therap., 12:269-464. 1931.
67. Umemoto T; Namikawa I; Yoshii Z; Konishi H.
An internal view of the spherical body of *Treponema macrodentium* as revealed by scanning electron microscopy.
Microbiology & Immunology, 26(3):191-198. 1982.
68. Umemoto T; Namikawa, I; Yamamoto M.
Colonial morphology of treponemes observed by electron microscopy.
Microbiology & Immunology, 28:11-22. 1984.
69. Umemoto T; Namikawa I.
Electron microscopy of the spherical bodies of oral spirochetes in vitro.
Microbiology & Immunology, 24:321-334. 1980.
70. Warthin AS; Olsen RE.
The apparent sequence of spirochetes and granular forms in syphilitic buboes.
American Journal of Syphilis, 15:145. 1931.
71. Warthin AS; Olson RE.
The granular transformation of *Spirochaeta pallida* in aortic focal lesions.
American Journal of Syphilis, 14:433-437. 1930.

72. Wile UJ; Picard RG; Kearny EB.
The morphology of spirochaeta pallida in the electron microscope.
JAMA, 199:880-881. 1942.
73. Wolf V; Wecke J.
Formation of multiple treponemes.
Zbl Bakt, 280:297-303. 1994.