

**VETAGRO SUP
CAMPUS VETERINAIRE DE LYON**

Année 2018 - Thèse n°113

***LA BORRELIOSE CANINE, UNE MALADIE ZONOTIQUE :
ENJEUX DE SANTE PUBLIQUE ET
SUJETS DE CONTROVERSES***

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)
et soutenue publiquement le 12 décembre 2018
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

ROCHARD Claire



VetAgro Sup



**VETAGRO SUP
CAMPUS VETERINAIRE DE LYON**

Année 2018 - Thèse n°113

***LA BORRELIOSE CANINE, UNE MALADIE ZONOTIQUE :
ENJEUX DE SANTE PUBLIQUE ET
SUJETS DE CONTROVERSES***

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)
et soutenue publiquement le 12 décembre 2018
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

ROCHARD Claire



VetAgro Sup



Liste des Enseignants du Campus Vétérinaire de Lyon (1er mars 2018)

Nom	Prénom	Département	Grade
ABITBOL	Marie	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
ARCANGIOLI	Marie-Anne	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
AYRAL	Florence	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BECKER	Claire	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BELLUCO	Sara	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
BENAMOU-SMITH	Agnès	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
BENOIT	Etienne	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BERNY	Philippe	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BOULOCHER	Caroline	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
BOURDOISEAU	Gilles	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
BOURGOIN	Gilles	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BRUYERE	Pierre	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
BUFF	Samuel	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
BURONFOSSE	Thierry	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
CACHON	Thibaut	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
CADORÉ	Jean-Luc	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
CAROZZO	Claude	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
CHABANNE	Luc	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
CHALVET-MONFRAY	Karine	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
DE BOYER DES ROCHES	Alice	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
DEMONT	Pierre	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
DJELOUADJI	Zorée	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
ESCRIOU	Catherine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
FRIKHA	Mohamed-Ridha	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GALIA	Wessam	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences Stagiaire
GILOT-FROMONT	Emmanuelle	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
GONTHIER	Alain	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GRANCHER	Denis	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
GREZEL	Delphine	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
HUGONNARD	Marine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
JANKOWIAK	Bernard	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences Contractuel
JAUSSAUD	Philippe	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
JEANNIN	Anne	DEPT-ELEVAGE-SPV	Inspecteur en santé publique vétérinaire (ISPV)
JOSSON-SCHRAMME	Anne	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences Contractuel
JUNOT	Stéphane	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
KODJO	Angeli	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
KRAFFT	Emilie	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
LAABERKI	Maria-Halima	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
LAMBERT	Véronique	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
LE GRAND	Dominique	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
LEBLOND	Agnès	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
LEDoux	Dorothee	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences Stagiaire
LEFEBVRE	Sébastien	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences Stagiaire
LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
LEPAGE	Olivier	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
LOUZIER	Vanessa	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
MARCHAL	Thierry	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
MATEOS	Stevana	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences Contractuel
MOISSONNIER	Pierre	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
MOUNIER	Luc	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
PEPIN	Michel	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
PIN	Didier	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
PONCE	Frédérique	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
PORTIER	Karine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
POUZOT-NEVORET	Céline	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
PROUILLAC	Caroline	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
REMY	Denise	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
RENE MARTELLET	Magalie	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
RIVES	Germain	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences Contractuel
ROGER	Thierry	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
SABATIER	Philippe	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
SAWAYA	Serge	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
SCHRAMME	Michael	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
SERGEANT	Delphine	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
THIEBAULT	Jean-Jacques	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
THOMAS-CANCIAN	Aurélien	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences Contractuel
TORTEREAU	Antonin	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
VIGUIER	Eric	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
VIRIEUX-WATRELOT	Dorothee	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences Contractuel
ZENNER	Lionel	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur

Remerciements

À Mme la Professeure Sophie Jarraud

De la Faculté de Médecine de Lyon,

Qui me fait l'honneur d'accepter la présidence de mon Jury de thèse,
pour l'intérêt et son aide portés à mon travail.

Hommages respectueux

À Mr le Professeur Luc Chabanne

Du campus vétérinaire de Lyon de VetAgroSup,

Qui a accepté d'encadrer cette thèse,

Pour son soutien et sa patience malgré les difficultés.

Tous mes plus sincères remerciements.

À Mr le Professeur Michel Pépin

Du campus vétérinaire de Lyon de VetAgroSup,

Qui me fait l'honneur d'accepter de juger ce travail et de participer à ce
jury de thèse, pour sa disponibilité et sa gentillesse.

Sincères remerciements.

Table des matières

Table des figures.....	13
Table des tableaux.....	15
Liste des abréviations	17
Introduction.....	19
I. Généralités sur la borréliose de Lyme.....	21
A. Point historique	21
B. Les agents causaux	22
1. Taxonomie des <i>Borrelia</i>	22
1. Les <i>Borrelia</i> en général.....	22
2. Le complexe <i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i>	23
3. Répartition géographique.....	24
2. Caractères morphologiques, structuraux et culturels.....	25
1. Morphologie	25
2. Culture et métabolisme.....	26
3. Matériel génétique	27
1. Organisation du génome.....	27
2. Les gènes connus et leurs produits	28
C. Les vecteurs	30
1. Classification et répartition.....	30
2. Morphologie	31
3. Mode de vie	34
D. Étude épidémiologique.....	35
1. Cycle de transmission	35
1. Description générale du cycle.....	35
2. Hôtes et réservoirs.....	36
3. Spécificité hôte-pathogène.....	37
2. Le pathogène au sein du vecteur.....	38
3. Le pathogène au sein de l'hôte vertébré.....	40
1. Transmission	40
2. Dissémination et persistance chez l'hôte.....	43
3. Caractères antigéniques, d'infectivité et de pathogénicité	44
II. La borréliose de Lyme dans l'espèce canine.....	47
A. Épidémiologie	47
1. Importance de la maladie chez le chien	47
2. Prédispositions	49
B. Etude clinique	50
1. Les formes classiques.....	50
1. Infection asymptomatique.....	50
2. Le syndrome fébrile.....	50
3. Les atteintes articulaires	50
2. Les formes plus rares.....	51
1. La néphrite de Lyme.....	51
2. Les autres formes	52
a. Signes cutanés.....	52

b.	Signes nerveux	52
c.	Signes cardiaques	53
3.	Importance des co-infections dans le tableau clinique	53
C.	Histologie, réaction immunitaire et diagnostic	55
1.	Lésions histologiques associées à la maladie	55
1.	Lésions nerveuses.....	55
2.	Lésions articulaires.....	55
3.	Autres lésions.....	57
2.	Réaction immunitaire	57
3.	Diagnostic.....	59
1.	Signes biologiques non spécifiques.....	59
2.	Diagnostic direct.....	60
a.	Culture et observation directe.....	60
b.	Méthode PCR.....	61
3.	Diagnostic indirect.....	63
a.	Les méthodes IFI et ELISA.....	63
b.	Western blot.....	66
c.	Cas particulier de l'antigène C6.....	68
4.	Diagnostic différentiel.....	70
5.	Conclusion sur le diagnostic en routine	71
D.	Traitements et prévention.....	74
1.	Quand et comment traiter la borréliose chez le chien	74
1.	Instauration du traitement	74
2.	Les traitements classiques.....	75
a.	L'antibiothérapie	75
b.	Les traitements adjuvants	76
3.	Suivi.....	78
a.	Suivi de l'efficacité du traitement	78
b.	Echecs thérapeutiques.....	79
2.	Mesures de prophylaxie.....	81
1.	Prévention de la transmission de la maladie	81
a.	Lutte contre les vecteurs et les réservoirs	81
b.	Traitements répulsifs et acaricides	82
c.	Retrait des tiques.....	83
2.	Prévention du développement de la maladie : La vaccination	85
a.	Vaccins actuels, protocoles et effets secondaires.....	85
b.	Fonctionnement des vaccins.....	86
c.	Discussions autour des vaccins	88
3.	Antibioprophylaxie.....	89
III.	Maladie de Lyme et santé publique : Les grands débats	93
A.	État des lieux actuel de la maladie humaine	93
1.	Données épidémiologiques	93
1.	Importance de la maladie	94
a.	Moyens de surveillance	94
b.	Données chiffrées	95
c.	Répartition géographique.....	96
2.	Facteurs influençant le risque d'infection chez l'Homme.....	97
2.	Aspect clinique	100
1.	Les différentes formes.....	100
a.	Les formes cutanées.....	100
b.	Les autres formes	103
2.	Les phases de la maladie	104
3.	La prophylaxie	106
1.	Les moyens de prévention actuels.....	106

a.	Recommandations de prophylaxie sanitaire	106
b.	Antibioprophylaxie.....	108
2.	L'importance de l'information préventive.....	109
3.	Les vaccins.....	110
a.	Historique des vaccins humains	111
b.	Pistes pour de futurs vaccins	112
c.	Vaccination de la faune sauvage réservoir.....	116
B.	Les enjeux majeurs de la polémique	117
1.	Les acteurs du débat en France	117
1.	La communauté scientifique.....	117
2.	Les actions politiques	118
3.	L'opinion public.....	119
4.	Le cadre juridique	120
2.	Le diagnostic	120
1.	La conduite actuelle du diagnostic.....	120
a.	Les méthodes disponibles préconisées en médecine humaine.....	120
b.	Les recommandations de conduite du diagnostic.....	123
c.	L'interprétation des résultats	125
2.	Les controverses majeures.....	128
3.	Les pistes.....	131
3.	Les traitements.....	131
1.	Les recommandations de traitements	131
a.	Traitements classiques chez l'adulte	132
b.	Cas particuliers	133
c.	Suivi du traitement.....	133
2.	La polémique autour des traitements	135
a.	Le débat autour des formes chroniques	135
b.	La gestion des formes chroniques	137
C.	Maladie zoonotique : La place du chien.....	139
1.	Le chien : un risque pour l'Homme ?	139
1.	Maladie zoonotique et transmission directe	139
2.	La possession d'un chien comme facteur de risque	140
3.	L'intérêt de vacciner les chiens	140
2.	Le chien : une sentinelle pour l'Homme ?.....	141
1.	Moyen de surveillance pour l'Homme	141
2.	Intérêt des dépistages de routine.....	143
3.	La place du vétérinaire	144
1.	Rôle dans la prévention	144
2.	Rôle dans l'évaluation du risque.....	144
3.	Sa place au sein de la polémique	145
	Conclusion.....	147
	Bibliographie.....	149

Table des figures

Figure 1 : Taxonomie du genre <i>Borrelia</i>	22
Figure 2 : Répartition mondiale des espèces du complexe <i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i>	25
Figure 3 : Structure de <i>Borrelia burgdorferi</i> en coupe longitudinale (a) et transversale (b).....	26
Figure 4 : Distribution globale des principaux vecteurs de la borréliose de Lyme.....	31
Figure 5 : Aspect externe d' <i>Ixodes</i> aux différents stades de métamorphose.....	32
Figure 6 : Morphologie du gnathosome d' <i>Ixodes ricinus</i> en phase dorsale.....	32
Figure 7 : Morphologie interne d' <i>Ixodes ricinus</i>	33
Figure 8 : Cycle de transmission de <i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i> superposé au cycle de développement d' <i>Ixodes ricinus</i>	35
Figure 9 : Schéma illustrant le mécanisme de co-feedind.....	38
Figure 10 : Mécanismes mettant en jeu l'expression des protéines de surface dans le vecteur et pendant le repas sanguin.....	42
Figure 11 : Exemples de formes kystiques de <i>Borrelia burgdorferi</i> après immunocoloration.....	44
Figure 12 : Séroprévalence de la maladie de Lyme chez les chiens dépistés aux États-Unis en 2017.	48
Figure 13 : Prévalence de l'ADN des pathogènes les plus communs transmis par <i>Ixodes ricinus</i> et de 4 symbiotes.....	54
Figure 14 : Périnévríte sévère affectant un nerf du derme à 108 jours post-infection. x135. Coloration HE.....	55
Figure 15 : Coude gauche de chien. Accumulation de lymphocytes et plasmocytes dans l'espace sous la membrane synoviale. Coloration HE.....	56
Figure 16 : Coude gauche de chien. Agrégats de fibrine (flèche) associés à de nombreux neutrophiles et plasmocytes. Coloration HE.....	56
Figure 17 : Évolution du taux d'anticorps dirigés contre OspC, OspF, C6 après infection expérimentale à <i>Borrelia burgdorferi</i>	58
Figure 18 : Frottis sanguin coloré chez un chien mettant en évidence <i>Borrelia hispanica</i>	61
Figure 19 : Observation directe de <i>Borrelia burgdorferi</i> en microscopie à fond noir (X800) après mise en culture.....	61
Figure 20 : Schéma montrant l'amplification exponentielle.....	62

Figure 21 : Étapes de réalisation et résultats d'un test ELISA indirect.	64
Figure 22 : Principe de l'immunofluorescence indirecte.	64
Figure 23 : Étapes principales du <i>Western blot</i> ; séparation des antigènes et immunorévélation.....	66
Figure 24 : Diversité des résultats au <i>Western blot</i> selon le statut du chien.....	67
Figure 25 : Structure de la protéine VlsE incluant le peptide C6.	69
Figure 26 : Observation microscopique (X100) d'une coupe de glomérule rénal de chien coloré par le trichrome de Masson.....	77
Figure 27 : Technique de retrait manuel d'une tique gorgée sur un chien.	83
Figure 28 : Arthrite de Lyme chez un veau présentant un gonflement important des carpes.....	91
Figure 29 : Évolution du taux d'incidence national annuel entre 2009 et 2016, estimé par le suivi continu des réseaux sentinelles.	95
Figure 30 : Estimation du taux d'incidence annuel moyen de la maladie de Lyme par région par les réseaux sentinelles entre 2012 et 2015.	96
Figure 31 : Importance des populations d'hôtes dans le maintien de l'infection des tiques en Europe.	99
Figure 32 : Exemples d'érythèmes migrants simple (à gauche) et multiple (à droite) chez des patients atteints de maladie de Lyme.	100
Figure 33 : Exemples de lésions d'acrodermatite chronique atrophiante chez des patients atteints de maladie de Lyme.	101
Figure 34 : Lymphocytome borrélien sur un lobe d'oreille et en région auréolaire.....	102
Figure 35 : Technique de retrait d'une tique en utilisant une pince à tique.	107
Figure 36 : Carte représentant la répartition des nymphes infectées par <i>Borrelia burgdorferi</i> au sein de la forêt de Sénart.	110
Figure 37 : Stratégies vaccinales impliquant les protéines bactériennes et vectorielles.....	115
Figure 38 : Algorithme du diagnostic décisionnel en cas de suspicion de borréliose de Lyme.....	127
Figure 39 : Caractérisation des patients référés pour une maladie de Lyme chronique.....	136

Table des tableaux

<u>Tableau I</u> : Espèces connues et documentées du complexe <i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i> , leurs vecteurs et leurs hôtes.	23
<u>Tableau II</u> : Taxonomie d' <i>Ixodes</i>	30
<u>Tableau III</u> : Principales molécules à activité anticoagulante (en rouge) et anti-inflammatoire (en jaune) dans la salive des tiques ixodidés.....	40
<u>Tableau IV</u> : Principales molécules agissant sur l'immunité innée (en rouge) et acquise (en jaune) dans la salive des tiques ixodidés.	41
<u>Tableau V</u> : Tableau récapitulatif des points forts et faibles des principales méthodes de diagnostic de la borréliose de Lyme chez le chien.	72
<u>Tableau VI</u> : Molécules antibiotiques disponibles pour le traitement de la maladie de Lyme chez le chien et leurs recommandations d'usage.	76
<u>Tableau VII</u> : Molécules actives contre <i>Ixodes ricinus</i> disponibles en France utilisables chez le chien.	84
<u>Tableau VIII</u> : Manifestations cutanées atypiques associées à la maladie de Lyme.	102
<u>Tableau IX</u> : Potentiels antigènes vaccinaux, leur fonctionnement et leurs enjeux actuels.....	113
<u>Tableau X</u> : Examens diagnostiques conseillés en fonction du type de manifestation.	124
<u>Tableau XI</u> : Conduite du traitement en cas de manifestations précoces disséminées.	132
<u>Tableau XII</u> : Conduite du traitement en cas de manifestations disséminées tardives.	133

Liste des abréviations

- ACA : Acrodermatite atrophiante
- ADN : Acide désoxyribonucléique
- AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien
- B. : *Borrelia*
- B.b : *Borrelia burgdorferi*
- CNR : Centre national de référence
- CRASP : *Complement regulator-acquiring surface protein*
- Dbp : *Decorin binding protein*
- DEET : N,N-diéthyl-3-méthylbenzamide
- ELISA : *Enzyme-linked immunosorbent assay*
- EM : Érythème migrant
- EUCLAB : *European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis*
- FFMVT : Fédération française contre les maladies vectorielles à tiques
- HAS : Haute autorité de santé
- HCSP : Haut conseil de la santé publique
- I. : *Ixodes*
- IDSA : *Infectious disease society of America*
- IECA : Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
- IFI : Immunofluorescence indirecte
- Ig : Immunoglobuline
- IL : Interleukine
- IM/IV : Intramusculaire/intraveineux
- INF : Interféron
- ISAC : *Ixodes scapularis salivary anticomplement protein*
- IxAC : *Ixodes anticomplement*
- KB : Kilobase
- LCS : Liquide cérébro-spinal
- Mg/g : Milligramme/gramme
- OsP : *Outer surface protein*

PCR : *Polymerase chain reaction*

PGE : Prostaglandine

PNDS : Protocole national de soins

PO : *Per os*

RFLP : Polymorphisme de longueur de fragments de restriction

RPCU : Rapport protéine/créatinine urinaire

Salp : *Salivary protein*

SC : Sous-cutanée

SID/BID/TID : *Semil/bis/ter in die*

SPILF : Société de pathologie infectieuse de langue française

SPL : Syndrome post-Lyme

SPPMT : Sémiologie persistante après une possible piqûre de tique

TROSPA : *Tick receptor for outer surface protein A*

UI : Unité internationale

VlsE : *Variable major protein-like sequence, expressed*

Introduction

Les **zoonoses**, maladies transmissibles entre l'Homme et les animaux, constituent un ensemble complexe de par la diversité des agents pathogènes en cause, des voies de contamination possibles et une répartition géographique très hétérogène. La pluralité des maladies, la sévérité de certains symptômes ainsi que leur émergence ou réémergence depuis les années 80 les placent au centre des préoccupations de santé publique. (1), (2) C'est dans ce contexte que s'est développé le concept « *one health* », visant à supprimer les barrières entre les médecines humaine et vétérinaire, incitant les praticiens de ces deux domaines à une nouvelle approche collaborative dans le but de réduire les risques liés aux interactions Homme-animaux. (3)

Les **maladies vectorielles**, transmises à l'Homme et aux animaux par des arthropodes hématophages tels que les tiques, mouches, moustiques, ont été longtemps restreintes aux zones tropicales. Le danger a tendance aujourd'hui à s'étendre largement aux zones tempérées et aux pays développés. (4) La majorité des maladies vectorielles sont zoonotiques. L'émergence de ces maladies dans le concept « *one health* » doit inciter vétérinaires et médecins à d'avantage les considérer et à les envisager dans leurs hypothèses diagnostiques.

La **borréliose de Lyme** ou **maladie de Lyme** est la zoonose vectorielle à tiques prépondérante dans l'hémisphère Nord. C'est une maladie complexe, en raison de nombreux facteurs épidémiologiques qu'elle fait intervenir ainsi que du comportement atypique de ses agents étiologiques. Elle est particulièrement étudiée et documentée, cependant certains aspects ne font pas l'unanimité au sein de la communauté scientifique et sont source de polémique publique.

Ce travail, exclusivement bibliographique, vise à retranscrire une part de la littérature consacrée à la maladie de Lyme. Il en présentera les mécanismes généraux, puis spécifiquement les maladies de l'Homme et du chien ainsi que leurs interactions. Seront mis en avant les points sur lesquels perdurent des incertitudes.

I. Généralités sur la borréliose de Lyme

A. Point historique

Chez l'Homme

La maladie de Lyme prend son nom à la **fin du 20^{ème} siècle**, mais ses premières descriptions sont plus anciennes. Au début du 19^{ème} siècle, un dermatologue suédois, Arvid Afzelius, établit un lien entre la présence de lésions dermatologiques annulaires migrantes et des morsures de tiques du genre *Ixodes*.

En **1922**, Charles Garin et Charles Bujadoux, deux neurologues lyonnais, décrivent une méningo-radculite à l'origine de paralysie provoquée par des morsures de tiques. Une bactérie du genre spirochète est incriminée.

C'est dans les années **1970** qu'une épidémie de polyarthrites survient dans le comté de Old Lyme au sud-est du Connecticut aux États-Unis, touchant un nombre élevé de personnes, majoritairement des jeunes hommes. On parle alors d'**arthrite de Lyme**. Environ un patient sur quatre rapporte une lésion érythémateuse associée, pouvant être mise en parallèle avec celle décrite par Afzelius. Dans les années suivantes, les patients souffrant d'érythème migrant sont suivis à l'université de Yale et nombreux sont ceux qui développent des symptômes associés, articulaires en premier lieu mais également nerveux et cardiaques.

Le nom de maladie de Lyme est ainsi donné à cette maladie multi-systémique et le parallèle est alors fait avec les morsures de tiques.

C'est en **1982** que Willy Burgdorfer découvre accidentellement des spirochètes dans le tube digestif d'*Ixodes scapularis* et démontre le lien avec la maladie de Lyme.

L'année suivante, cette même bactérie est isolée à partir de biopsies cutanées, de liquide cérébro-spinal et de sang de patients présentant un érythème migrant.

En **1984**, il est démontré qu'il s'agit d'une bactérie du genre *Borrelia* qui sera dénommée *Borrelia burgdorferi*. Elle est rapidement isolée dans des tiques en Europe.

(5), (6), (7)

Chez les animaux

Le germe a été identifié chez le chien en 1984, le cheval en 1986 et les ruminants d'élevage en 1987.

Il a été depuis établi que de nombreux mammifères sauvages et oiseaux servent de réservoir (espèce participant activement au cycle épidémiologique) de la maladie. (8)

B. Les agents causaux

1. Taxonomie des *Borrelia*

1. Les *Borrelia* en général

L'embranchement des **spirochètes**, dont font partie les bactéries du genre *Borrelia*, est constitué de bactéries reconnaissables par leur forme ondulée ou hélicoïdale. Cet embranchement contient également les agents responsables de la syphilis chez l'homme et de la leptospirose.

Le genre *Borrelia* comprend actuellement au moins 52 espèces.

On les divise selon deux grands groupes :

- Celles responsables de **fièvres récurrentes** (29 espèces) qui se disséminent par voie hématogène et sont transmises par des poux ou des tiques molles.
- Celles responsables de la maladie de Lyme qui se disséminent par voie intra-tissulaire et transmises par des tiques dures.

Deux espèces de *Borrelia* sont mises à part, de par le peu de similitudes phylogénétiques qu'elles présentent avec ces deux groupes. (9)

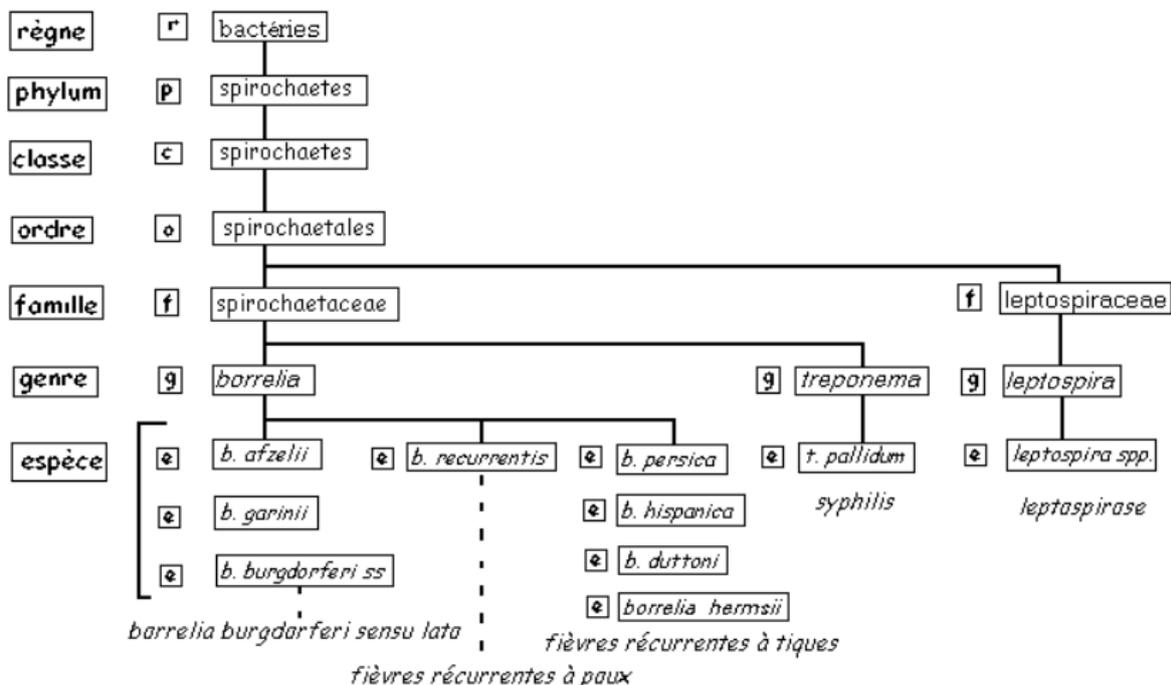


Figure 1 : Taxonomie du genre *Borrelia*. D'après (10)

D'un point de vue médical, ce sont les espèces du complexe *Borrelia burgdorferi sensu lato* (*B.b sensu lato*) qui ont le plus d'importance.

De nouvelles espèces sont régulièrement découvertes, ce qui a été le cas récemment en Australie. Dans ces cas, leur appartenance ou non au complexe *B.b sensu lato* doit être recherchée sur la base de ressemblances génétiques. (11)

2. Le complexe *Borrelia burgdorferi sensu lato*

Il est actuellement établi que l'agent pathogène responsable de la maladie de Lyme n'est pas une espèce isolée mais correspond en réalité à un groupe de bactéries regroupées sous le nom de complexe *Borrelia burgdorferi sensu lato*. Ces bactéries sont très proches entre elles génétiquement, et on parle alors d'**espèce génomique**. Il est composé de **21** espèces génomiques, dont la distribution géographique et les vecteurs sont très variés. (12)

Tableau I : Espèces connues et documentées du complexe *Borrelia burgdorferi sensu lato*, leurs vecteurs et leurs hôtes. D'après (12), (13).

Espèces (<i>Borrelia</i>)	Vecteurs (<i>Ixodes</i>)	Hôtes (Réservoirs)
<i>B. afzelii</i>	<i>I. ricinus, I. persulcatus, I. hexagonus</i>	Rongeurs
<i>B. americana</i>	<i>I. pacificus, I. minor</i>	Oiseaux
<i>B. andersonii</i>	<i>I. dentatus</i>	Lapins d'Amérique
<i>B. bavariensis</i>	<i>I. ricinus, I. persulcatus</i>	Rongeurs
<i>B. bissettii</i>	<i>I. ricinus, I. pacificus, I. spinipalpis, I. hexagonus</i>	Rongeurs
<i>B. burgdorferi sensu stricto</i>	<i>I. ricinus, I. pacificus, I. hexagonus, I. minor, I. scapularis</i>	Rongeurs, Oiseaux, lézard, grands mammifères
<i>B. carolinensis</i>	<i>I. minor</i>	Rat-kangourou
<i>B. chilensis</i>	<i>I. stilesi,...</i>	Rongeurs,...
<i>B. finlandensis</i>	<i>I. ricinus</i>	Lièvre
<i>B. garinii</i>	<i>I. ricinus, I. persulcatus, I. hexagonus, I. uriae</i>	Oiseaux, lézards, rongeurs
<i>B. japonica</i>	<i>I. ovatus</i>	Rongeurs
<i>B. kurtenbachii</i>	<i>I. scapularis</i>	Rongeurs
<i>B. lusitaniae</i>	<i>I. ricinus</i>	Lézards, rongeurs
<i>B. mayonii</i>	<i>I. scapularis,...</i>	Rongeurs,...
<i>B. sinica</i>	<i>I. ovatus</i>	Rongeurs
<i>B. tanukii</i>	<i>I. tanuki</i>	Rongeurs
<i>B. turdi</i>	<i>I. turdus</i>	Oiseaux
<i>B. spielmanii</i>	<i>I. ricinus</i>	Rongeurs
<i>B. valaisiana</i>	<i>I. ricinus, I. granulatus</i>	Oiseaux, lézards
<i>B. yangtze</i>	<i>I. granulatus</i>	Rongeurs

Les vecteurs et réservoirs de *B. mayonii* et *B. chilensis* n'ont pas encore tous été identifiés.

Au sein de ce complexe, les espèces ayant un pouvoir pathogène certain chez **l'homme** sont :

- *B. burgdorferi sensu stricto*, souvent mis en cause en Europe et seul pathogène sur le continent Nord-Américain où il est responsable d'arthrites chez l'Homme.
- *B. garinii* et *B. bavariensis* impliquées dans des cas de neuroborréliose chez l'Homme.
- *B. afzelii* et *B. spielmanii* dans des cas d'atteintes cutanées chez l'homme.

D'autres espèces ont été détectées chez des patients, notamment *B. bissetti*, *B. valaisiana* et *B. lusitaniae*, mais leur rôle dans l'apparition des symptômes n'est pas clairement défini. (14), (15)

Très récemment, une nouvelle espèce similaire à *Borrelia burgdorferi sensu stricto* a été intégrée dans le complexe. Il s'agit de ***Borrelia mayonii*** qui a été isolée chez des patients souffrant de symptômes de maladie de Lyme et chez le vecteur de la maladie. (13)

3. Répartition géographique

Les agents pathogènes responsables de la maladie sont retrouvés presque exclusivement dans l'hémisphère nord. Leur répartition est étroitement liée à celle de leurs vecteurs, à savoir des tiques du genre *Ixodes*.

Une distribution aussi vaste s'explique notamment par un large spectre d'hôtes et de réservoirs.

La borréliose de Lyme est ainsi présente sur une grande partie de l'Eurasie et de l'Amérique du Nord.

Certaines espèces sont propres au continent Nord-américain : *Borrelia andersonii*, *B. californiensis*, *B. americana*, *B. carolinensis* et *B. kurtenbachii*. Pour l'instant, *Borrelia mayonii* n'a été isolée que chez des patients américains.

A l'exception de ces 6 espèces, toutes les espèces pathogènes majeures sont retrouvées en Europe.

C'est le cas en France, avec une prédominance de *Borrelia lusitaniae* et *B. garinii* dans le sud. (16)

 Par la suite pour simplifier, l'utilisation de *Borrelia burgdorferi* (*B.b*) fait référence aux différentes espèces génomiques du complexe.

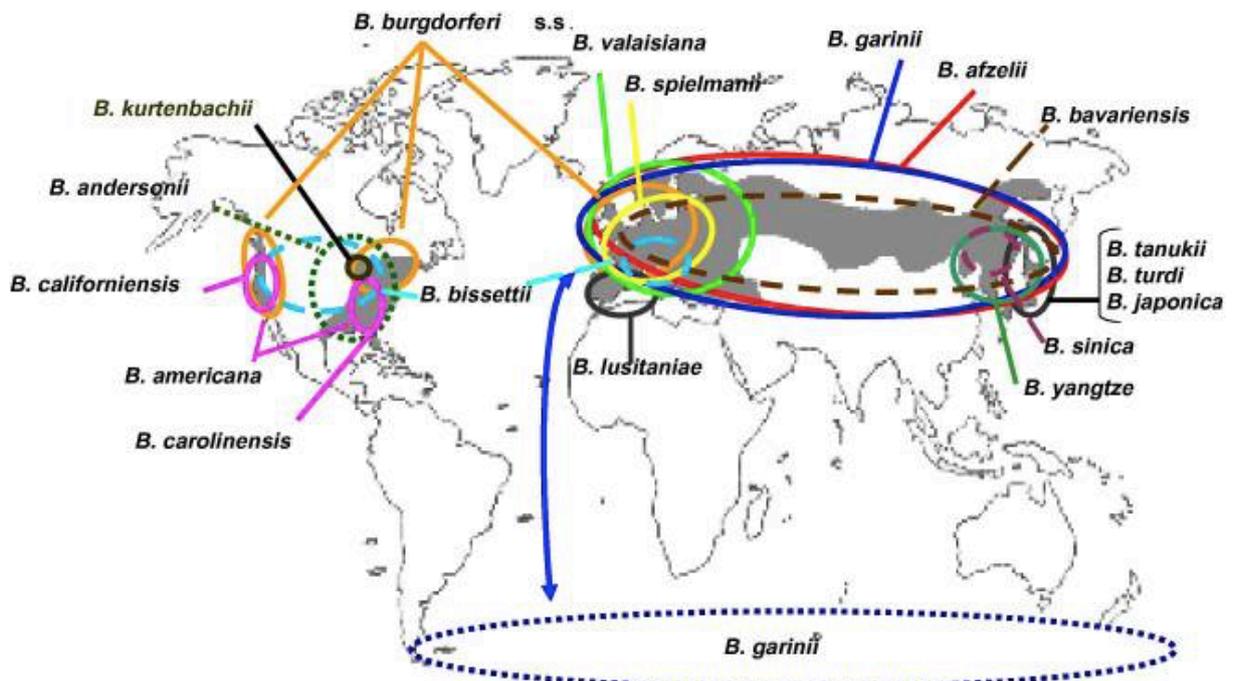


Figure 2 : Répartition mondiale des espèces du complexe *Borrelia burgdorferi sensu lato*.
D'après (16). Les zones grisées correspondent à la répartition des vecteurs.

Une nouvelle bactérie nommée *Borrelia chilensis*, intégrée au complexe *B.b sensu lato* a été mise en évidence sur le continent Sud-Américain. (17)

2. Caractères morphologiques, structuraux et cultureux

1. Morphologie

De par leur spécificité morphologique, les spirochètes constituent un groupe de bactéries à part au sein du monde bactérien et font partie du peu de familles bactériennes identifiables par ce seul critère.

Elles sont formées d'une membrane externe lipidique et d'un cylindre protoplasmique interne. A chaque extrémité, sont ancrés dans la membrane périplasmique des **flagelles** qui se chevauchent et entourent le cylindre protoplasmique. Ces flagelles confèrent aux spirochètes une forme hélicoïdale ou ondulée selon les espèces, et assurent leur **motilité** (capacité à générer un mouvement).

La taille de la bactérie, le nombre de flagelles périplasmiques et leur caractère chevauchant ou non permettent de différencier les espèces entre elles. (18)

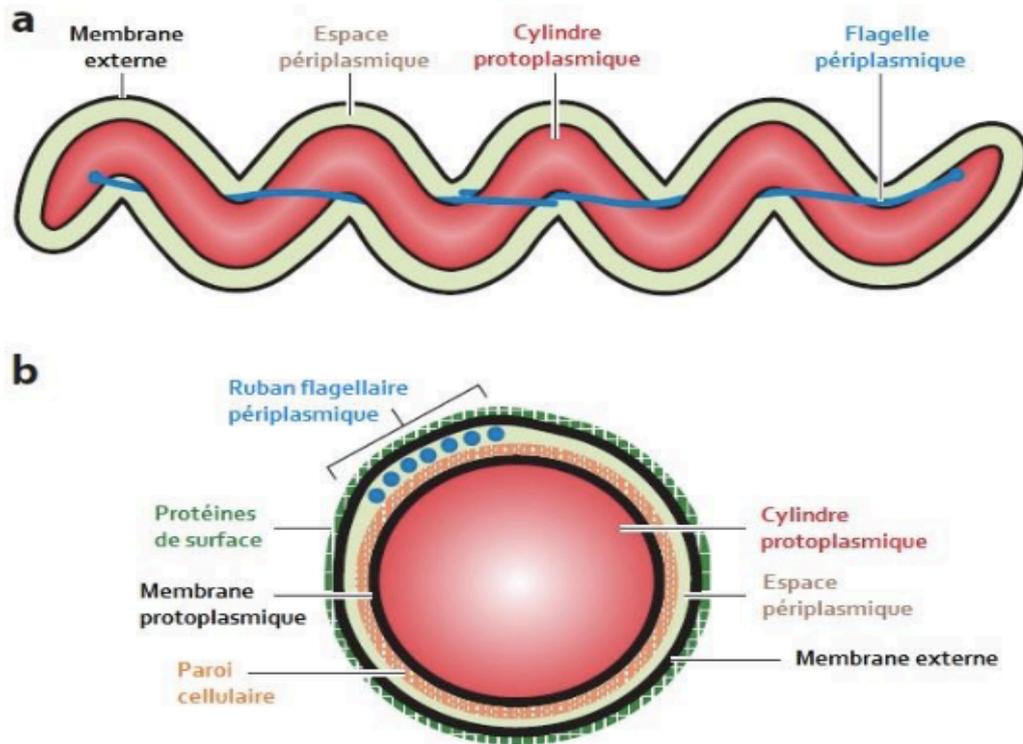


Figure 3 : Structure de *Borrelia burgdorferi* en coupe longitudinale (a) et transversale (b). D'après (18), (19)

Concernant l'espèce qui nous intéresse, *Borrelia burgdorferi* est longue et fine et a une forme de **vague plane** formée d'ondulations régulières. Elle mesure entre 10 et 20 μm de longueur, et 300 nm de diamètre.

Sa membrane externe a une composition inhabituelle pour une bactérie, notamment en raison de l'absence de lipopolysaccharides et la présence de cholestérol.

Elle contient entre 7 et 11 flagelles périplasmiques, dont la structure est proche de ceux d'autres genres de bactéries.

Ces flagelles jouent un rôle fondamental dans les mécanismes mis en jeu dans la motilité et le chimiotactisme (effet attractif ou répulsif d'une substance chimique), eux-mêmes cruciaux pour la survie des spirochètes. (18)

2. Culture et métabolisme

La culture étant longue et difficile, elle n'est que très peu réalisée en routine.

Le premier milieu de culture spécifique a été mis au point dans les années 70 par Kelly. Diverses modifications y ont été apportées et le milieu utilisé encore aujourd'hui est le

milieu de Barbour-Stoenner-Kelly modifié (**BSK II**) mis au point au cours des années 80. (20)

D'autres milieux ont été proposés et étudiés depuis, notamment le milieu MPM, mais les résultats sont peu encourageants et le BSK II reste la référence. (21)

Le BSK II est très spécifique, il contient notamment de l'acide pyruvique, de l'ornithine et des lipides. Il peut en plus être rendu très spécifique en ajoutant du métronidazole et de la néomycine.

L'observation peut se faire soit après coloration Giemsa ou Warthin-Starry avec un microscope « classique » ou bien avec un microscope à fond noir ou à contraste de phase.

La croissance de *Borrelia burgdorferi* est optimale pour des températures comprises entre 34 et 37°C, pour une pression en oxygène très faible (microaérophilie) et un pH de 7,4. Son temps de génération est long, entre 10 et 12h. Son métabolisme est anaérobie et se fait par fermentation lactique.

Enfin, *Borrelia burgdorferi* est catalase – et peroxydase –. (8)

3. Matériel génétique

1. Organisation du génome

Le génome de *Borrelia burgdorferi* est l'un voire le plus complexe présent dans le monde bactérien, du moins parmi ceux documentés.

Il est composé d'un **chromosome linéaire** d'environ 950 kb et d'un nombre variable de **plasmides**, certains circulaires et d'autres linéaires dont la taille varie de 9 à 62 kb. Le chromosome possède 90% des séquences codantes. (22)

Dans le cas particulier de *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, le chromosome linéaire est composé d'un peu plus de 910 kb, avec 28,6% de liaisons G-C. Les 21 plasmides, 12 linéaires et 9 circulaires, forment un ensemble de 613 kb. Un nombre aussi important de plasmides est exceptionnel au sein des bactéries.

Le chromosome linéaire contient les séquences d'environ 900 gènes codant pour des protéines nécessaires à la réplication, la traduction et la transcription du matériel génétique ; des protéines nécessaires au transport membranaire et des protéines nécessaires au métabolisme énergétique. Ces dernières sont en nombre réduit, expliquant une forte dépendance du pathogène à l'hôte.

Les plasmides contiennent en grande majorité des gènes codant pour des protéines de surface. (23)

Enfin, on considère que 6% du génome code pour des protéines nécessaires à la motilité et au chimiotactisme. (18)

2. Les gènes connus et leurs produits

De nombreux gènes boréliens ont été identifiés dans le but de caractériser les protéines qu'ils produisent. La connaissance de ces protéines est importante d'une part pour comprendre les mécanismes pathogéniques dans lesquels elles interviennent et d'autre part car elles sont fréquemment immunogènes et ainsi utiles pour le diagnostic sérologique.

Protéines de surface Osp (24)

Les protéines OSP pour ***outer surface protein*** sont très importantes pour la pathogénicité de la bactérie et ont été largement étudiées. Les gènes OspA et OspB sont localisés sur un plasmide linéaire, le gène OspC sur un plasmide circulaire.

OspA et OspB jouent un rôle dans l'adhésion de la bactérie aux cellules du tube digestif du vecteur.

OspC facilite l'infection de l'hôte vertébré en se fixant à une molécule de la salive de la tique.

OspE et OspF se fixent à un facteur du complément de l'hôte.

Elles sont largement utilisés dans le diagnostic et dans la recherche vaccinale.

(Cf. III-A-3-3-b)

Protéines régulatrices du complément (25)

En plus des Osp E et F, un groupe appelé CRASP (***complement regulator-acquiring surface protein***) comprend 5 protéines capables de se fixer au facteur H ou au facteur H-like du complément. Cela aboutit à la dégradation du facteur C3b et à l'inhibition de l'activité du complément, première barrière immunitaire à franchir pour la bactérie.

La protéine VlsE (26)

Le gène VlsE (***variable major protein-Like Sequence, expressed***) est situé sur un plasmide linéaire, en aval de 15 cassettes dites silencieuses. Il possède une région variable qui, *in vitro*, est recombinée avec des portions de ces cassettes. La protéine antigénique produite possède ainsi des régions variables. Cette variation antigénique a une importance capitale dans la pathogénicité car elle permet d'échapper aux défenses immunitaires de l'hôte. (27)

Il existe cependant des zones invariables au sein du gène. Une d'entre elles, la zone invariable IR6, est particulièrement bien conservée et le peptide produit, appelé C6, est aujourd'hui très utilisé comme cible de diagnostic sérologique.

La flagelline (22)

Le gène *fla* est à l'origine de production de la protéine FlaB, composant majoritaire du flagelle périplasmique. Cette protéine est spécifique du genre *Borrelia*, assure leur motilité et est très immunogène. Elle est cependant à l'origine de réactions croisées avec d'autres spirochètes.

Les Dbp (28)

Les Dbp (***Decorin binding protein***) A et B permettent une fixation aux tissus de l'hôte et par conséquent leur invasion.

La protéine DbpA est de plus utilisée pour le diagnostic et a été étudiée pour la mise au point d'un vaccin.

Il s'agit là des protéines les plus étudiées, mais d'autres sont utilisées essentiellement pour le diagnostic : p39, p100, BBK32, etc. (8)

Les 21 espèces responsables de la maladie de Lyme forment le complexe *Borrelia burgdorferi sensu lato*. Leur répartition géographique est hétérogène.

Elles ont la particularité d'être spiralées et mobiles.

L'organisation de leur génome est à part dans le monde bactérien, notamment par la linéarité de leur chromosome et le nombre élevé de plasmides. De nombreuses protéines produites sont membranaires et immunogènes.

C. Les vecteurs

Un vecteur se définit comme un arthropode hématophage permettant d'assurer la survie, la transformation et parfois la multiplication et la transmission d'un agent pathogène infectieux ou parasitaire. (29) Il s'agit majoritairement d'insectes et d'acariens.

Les tiques comptent près d'un millier d'espèces différentes et participent massivement à la transmission de pathogènes viraux, bactériens et parasitaires.

1. Classification et répartition

La borréliose de Lyme est transmise par des tiques dures du genre *Ixodes*, appartenant au sous-ordre Ixodida, correspondant aux tiques en général.

Dans la famille Ixodidae, on citera *Dermacentor reticulatus* et *Rhipicephalus sanguineus*, dont le rôle dans la transmission de la borréliose est négligeable, mais majeur pour d'autres maladies parasitaires des animaux domestiques.

Tableau II : Taxonomie d'*Ixodes*. D'après (15)

Embranchement	Arthropodes
Sous-embranchement	Chélicérates
Classe	Arachnides
Sous-classe	Acariens
Ordre	Parasitiformes
Sous-ordre	Ixodida = Tiques
Famille	Ixodidae = Tiques dures
Genre	<i>Ixodes</i>

Au sein du genre *Ixodes*, différentes espèces sont responsables de la transmission de la borréliose de Lyme (30) :

- *Ixodes scapularis* : Canada, nord-est et sud-est des États-Unis
- *Ixodes pacificus* : Ouest des États-Unis
- *Ixodes ricinus* : Europe tempérée
- *Ixodes persulcatus* : Asie et Europe de l'est
- *Ixodes ovatus* : Japon

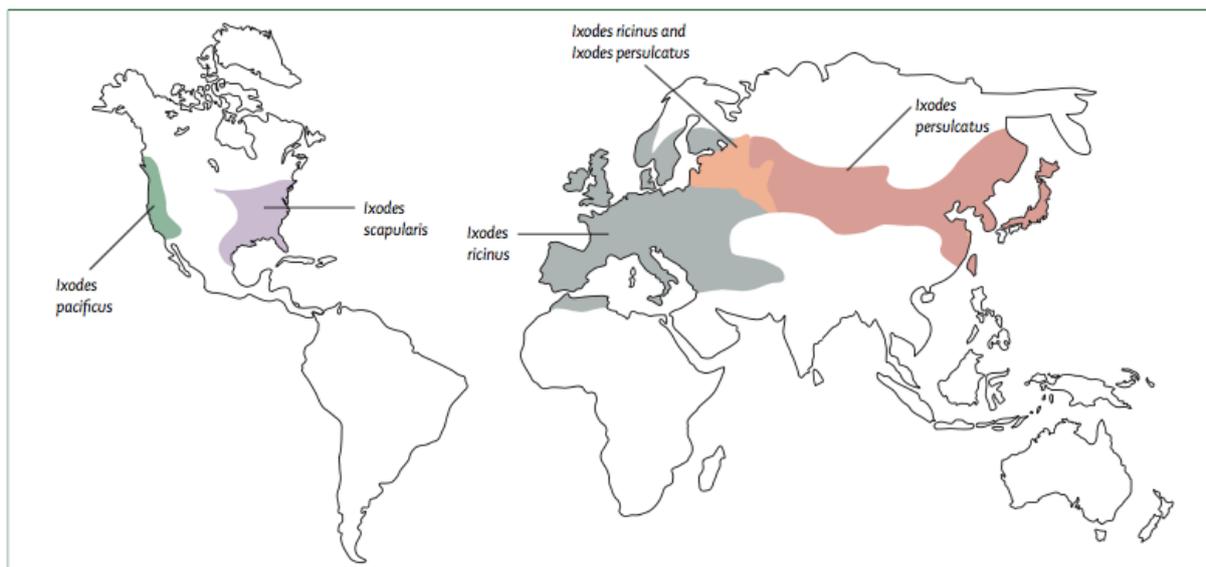


Figure 4 : Distribution globale des principaux vecteurs de la borréliose de Lyme. D'après (31)

Une autre espèce appartenant à la famille Ixodidae, mais n'appartenant pas au complexe *Ixodes ricinus* était suspectée comme un vecteur possible de *B. burgdoferi*. Il s'agit d'*Amblyomma americanum* mais son incompétence à transmettre la bactérie a été démontrée par diverses études. (32)

En France, et plus généralement en Europe, la transmission est largement assurée par *Ixodes ricinus*. Cependant, des vecteurs secondaires tels que *Rhipicephalus sanguineus* ou *Pholeoixodes hexagonus* peuvent de façon très ponctuelle assurer ce rôle. (8)

Enfin, *Borrelia mayonii* intégrée au complexe récemment, est transmise par *Ixodes scapularis*. (33)

Cette étude se focalisera sur *Ixodes ricinus* pour la suite.

2. Morphologie

Les tiques sont caractérisées par la présence d'appendices articulés et d'un exosquelette. (34)

Comme toutes les tiques dures, les tiques du genre *Ixodes* présentent un dimorphisme sexuel, caractérisé par la présence chez le mâle adulte d'une structure rigide appelée scutum recouvrant son idiosome intégralement.

Les tiques présentent trois stades de métamorphoses très différents sur le plan morphologique : larve, nymphe, adulte.



Figure 5 : Aspect externe d'*Ixodes* aux différents stades de métamorphose. D'après (35)

Le corps des adultes est divisé en deux parties :

- Le **gnathosome** crânial, portant la base du capitulum (n°1) et le rostre sur lequel se trouve l'hypostome (n°3) et les chélicères (n°4). Ces structures sont fondamentales pour pénétrer les tissus des hôtes vertébrés. Se trouvent aussi des pédipalpes (n°2) qui ont un rôle exclusivement sensoriel.

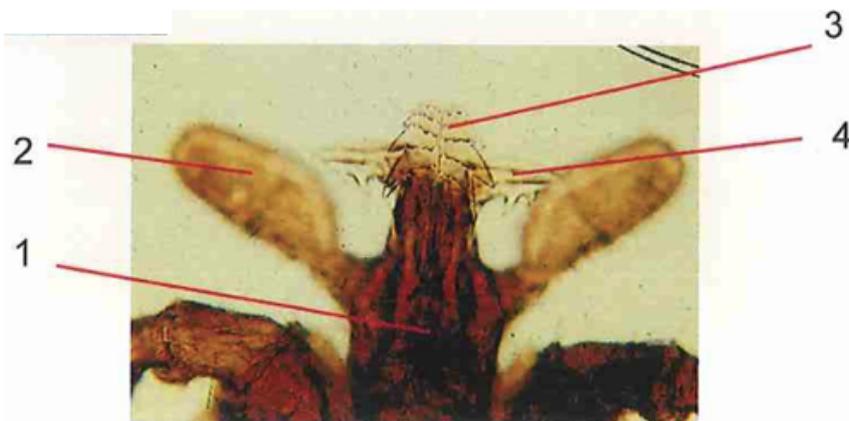


Figure 6 : Morphologie du gnathosome d'*Ixodes ricinus* en phase dorsale. D'après (36)

- L'**idiosome** caudal qui chez les adultes porte les 4 paires de pattes, l'anus, l'orifice génital et le stigmate respiratoire. En face dorsale, le scutum le recouvre plus ou moins, permettant une plus grande dilatation des femelles adultes lors du repas sanguin.

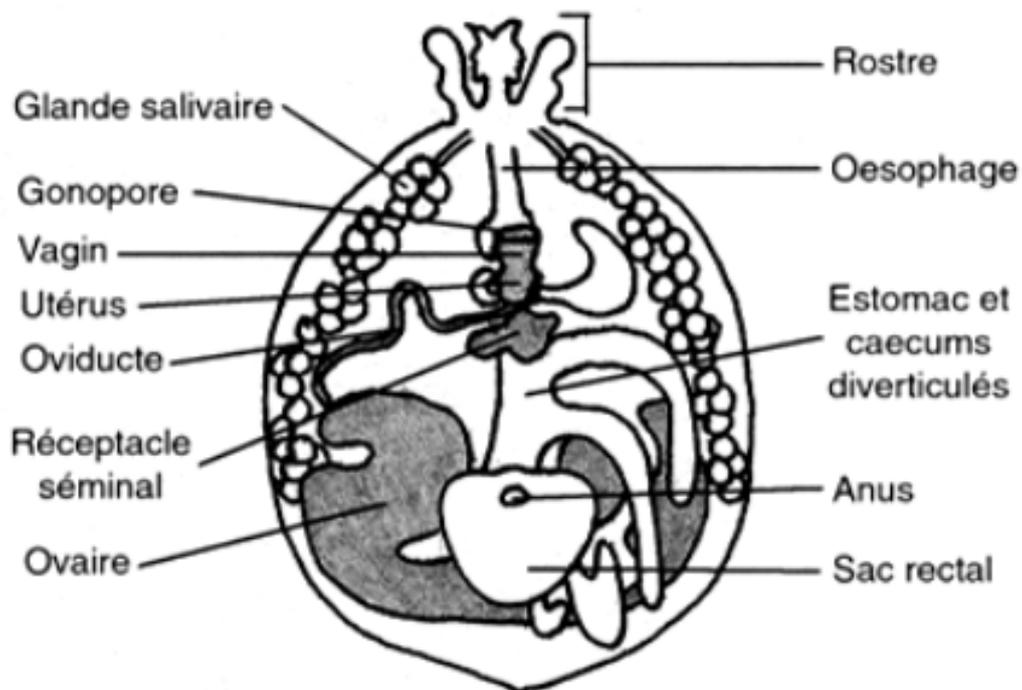


Figure 7 : Morphologie interne d'*Ixodes ricinus*. D'après (37)

Concernant la morphologie interne (15) :

- Le système **circulatoire** est constitué d'un gros vaisseau dorsal renflé en cœur et un sinus permettant de propulser l'hémolymphe, dans laquelle circulent les cellules immunitaires.
- L'appareil **génital** mâle est composé de deux testicules tubulaires et d'un canal éjaculateur ; celui des femelles d'un ovaire en forme de chapelet prolongé par deux oviductes s'unissant et débouchant dans le vagin.
- L'appareil **respiratoire** comprend un nombre important de trachées s'ouvrant vers l'extérieur par le stigmate. Chez les larves, la respiration se fait à travers la trachée.
- L'appareil **digestif** comprend un pharynx, un œsophage court, deux glandes salivaires, un estomac central reliés à des caecums et un sac rectal.
- Le système **nerveux** est rudimentaire et composé d'une seule masse appelée synganglion.

3. Mode de vie

Les tiques *Ixodes* alternent des phases de vie libre dans le milieu extérieur et des phases parasitaires.

Pendant les **phases parasitaires**, les tiques se nourrissent du sang de leurs hôtes. Dans le cas des *Ixodes*, une grande variabilité d'hôtes possibles lui confère un rôle de vecteur majeur de nombreuses maladies à caractère zoonotique, et permet dans la plupart des cas une continuité du cycle. En effet, larves et nymphes infestent sans préférence vraie tout hôte vertébré. Les adultes en revanche, ont une préférence pour les grands mammifères. La nature des hôtes choisis dépend ainsi essentiellement de leur disponibilité.

Pendant les **phases libres** ont lieu les pontes, l'incubation des œufs et les métamorphoses. Les individus sont généralement retrouvés dans des zones boisées à végétation abondante. *Ixodes ricinus* est ainsi parfois appelée tique des forêts ou pou des bois.

Larves et nymphes sont généralement trouvées en amas sur le sol, les adultes plutôt à l'affût sur des végétaux.

Malgré une omniprésence en France, et plus généralement en Europe, la densité de population varie en fonction du climat, de l'altitude et du type de végétation. Des périodes de **diapause** peuvent intervenir, pendant lesquelles le métabolisme est maintenu au minimum.

La variation de conditions météorologiques ainsi qu'une disponibilité d'hôtes saison-dépendante ont pour conséquence des périodes d'activité plus ou moins forte. En effet, en France on note deux **pics saisonniers** d'activité au printemps et en automne qui sont les mêmes pour les trois stades de développement. L'**humidité** est le facteur ayant le plus d'impact, les tiques *Ixodes* ont besoin d'une humidité relative supérieure à 80% pour assurer leur survie et un bon développement.

(38), (15), (39)

Le cycle de développement sera détaillé conjointement au cycle de transmission du pathogène.

D. Étude épidémiologique

1. Cycle de transmission

Dans toute maladie vectorielle, le cycle correspond à la succession d'étapes permettant le développement et la transmission de l'espèce pathogène au sein du vecteur et des différents hôtes.

1. Description générale du cycle

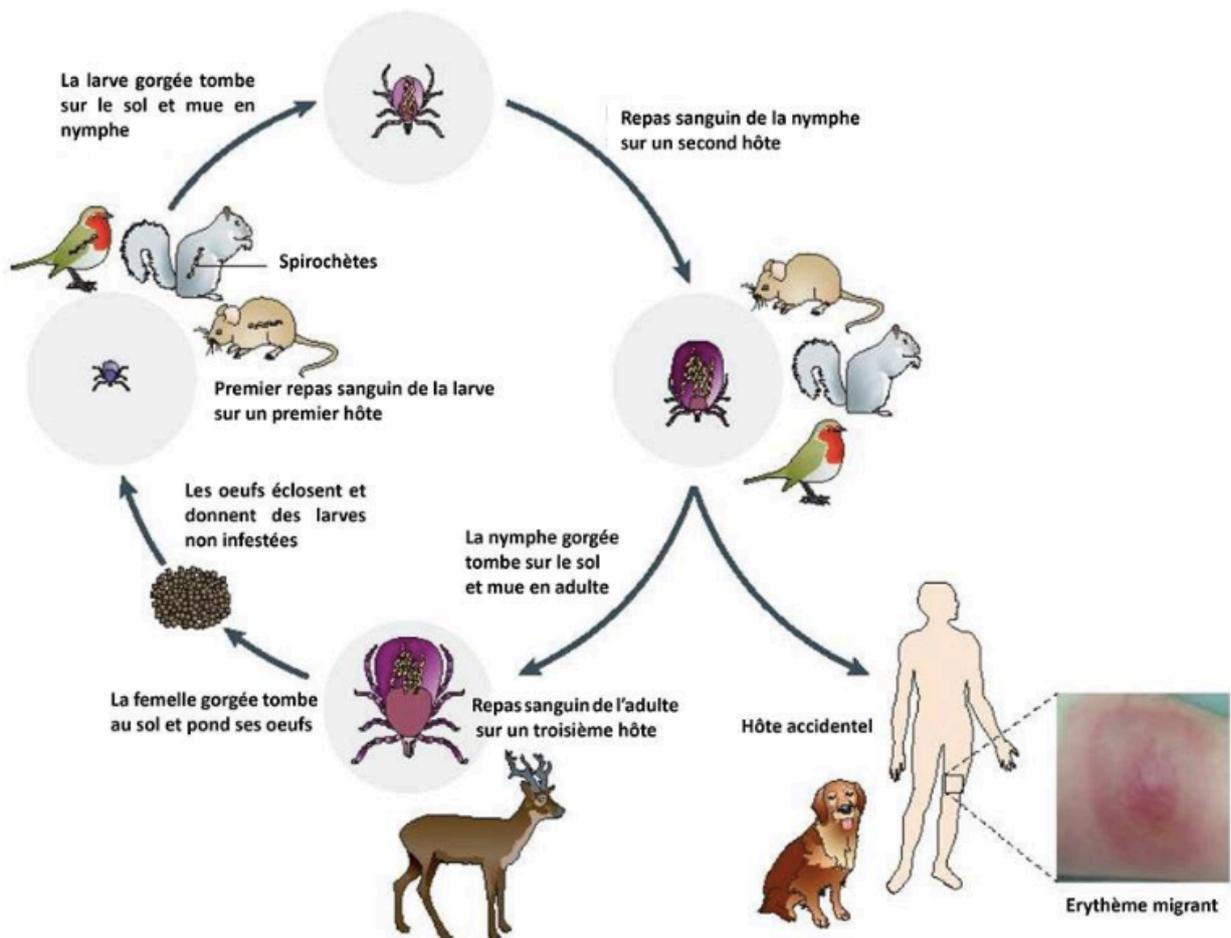


Figure 8 : Cycle de transmission de *Borrelia burgdorferi sensu lato* superposé au cycle de développement d'*Ixodes ricinus*. D'après (40)

Le cycle complet dure en moyenne de 2 à 4 ans, selon la durée des phases de diapause.

Après la ponte, les larves présentes dans le milieu extérieur s'accrochent à un premier hôte (généralement un petit mammifère) pendant 3 à 5 jours, le temps de leur repas sanguin. C'est au cours de ce premier repas qu'elles peuvent ou non acquérir la bactérie. Il existe de plus une transmission **transovarienne** en cas d'infection généralisée jusqu'à l'appareil reproducteur, ce qui implique que certaines larves naissent infectées et peuvent directement transmettre la bactérie au premier hôte lors du repas sanguin. Ce mode de transmission reste rare, mais semble jouer un rôle crucial dans la persistance de la maladie chez les rongeurs sauvages. (10)

Après une première métamorphose, les nymphes résultantes vont à leur tour chercher un hôte, généralement un petit rongeur, pour un repas sanguin de la même durée. Elles peuvent à ce moment-là soit transmettre la bactérie à l'hôte ou s'infecter.

Après leur repas sanguin, les nymphes se transforment en adultes qui vont chercher un dernier hôte pour se nourrir et parfois s'accoupler. Il s'agit le plus généralement de grands mammifères sauvages, mais accidentellement l'homme ou le chien peuvent jouer ce rôle et ainsi être infectés par le spirochète pathogène. (40)

2. Hôtes et réservoirs

Dans le cadre d'une maladie vectorielle, il est nécessaire de bien définir les notions d'hôte et de réservoir de l'agent pathogène.

Réservoir

Un réservoir est un système écologique dans lequel l'agent pathogène **survit indéfiniment**. Dans le cadre de la maladie de Lyme, il s'agit des tiques vectrices et de certains animaux vertébrés.

Les espèces réservoirs sont capables de s'infecter à partir d'une tique infectée, de transmettre la bactérie à une autre tique lors du repas sanguin et enfin lui permettre de se développer, se multiplier et persister dans son corps. Généralement, l'infection reste inapparente au sein des espèces réservoirs.

De nombreuses espèces sont compétentes, mais les petits mammifères sauvages et les cervidés assurent majoritairement le maintien de l'agent infectieux et sa transmission.

La compétence d'un hôte réservoir est modulée par la probabilité qu'il a de s'infecter et si c'est le cas, par la probabilité de transmettre la bactérie à un vecteur. Celle des cervidés est de plus en plus controversée ; ils joueraient plus un rôle de maintien de la population de tiques. (41), (42)

Hôte

Un hôte se définit comme un être vivant capable d'héberger et d'entretenir l'agent pathogène dans des conditions naturelles. On peut les diviser en trois catégories :

- Les hôtes **réservoirs** vus précédemment, nécessaires à la survie de l'agent pathogène.
- Les hôtes secondaires ou **accidentels**, qui sont infectés à partir d'un hôte réservoir, via le vecteur, mais ne sont pas nécessaires au maintien de la maladie. Ils constituent un cul-de-sac épidémiologique, ne pouvant pas transmettre la bactérie. Dans le cadre de la borréliose, on citera notamment le chien et l'homme.
- Les hôtes **messagers** qui sont des hôtes secondaires permettant la transmission de l'agent d'un hôte réservoir vers un hôte secondaire. (43), (41)

3. Spécificité hôte-pathogène

(Cf Tableau I)

On se focalisera sur les espèces bactériennes représentées en majorité en Europe. Malgré une grande diversité d'espèces hôtes réservoirs potentielles, différentes études écologiques ont montré une nette variation de compétence des réservoirs selon l'espèce bactérienne à laquelle il est confronté.

En effet, les **mammifères sauvages** de petite et moyenne taille sont hôtes préférentiels pour *Borrelia afzelli* et *B. burgdorferi sensu stricto*.

Les **oiseaux** sont hôtes compétents pour *Borrelia garinii*, *B. valaisiana* et *B. lusitaniae*.

Les **micromammifères** sont impliqués dans le maintien et la transmission de *Borrelia bavariensis* et *Borrelia lusitaniae*. Pour cette dernière espèce, le **lézard** a son importance.

Enfin, l'espèce *Borrelia spielmanii* a pour réservoir principal le **loir**. (43), (44)

Il s'agit là de réservoirs principaux, mais d'autres espèces montrent une potentielle aptitude à être réservoir.

C'est le cas particulièrement des hérissons, réservoirs très compétents pour *Borrelia afzelii*, *B. bavariensis* et *B. spielmanii*. (45)

3. Le pathogène au sein du vecteur

Infection de la tique

L'infection de la tique se fait au cours d'un **repas sanguin**, classiquement au stade larvaire. Il dure en moyenne 96 heures, au cours desquelles les tiques sont fermement ancrées sur leur hôte grâce à leurs pièces buccales. Chez les tiques dures, les glandes salivaires jouent un rôle fondamental dans l'épidémiologie de la maladie car elles produisent la salive et le ciment permettant au vecteur de s'ancrer dans la peau du vertébré.

Le repas sanguin se déroule en deux étapes chez les ixodidés :

- Phase lente au cours de laquelle la tique peut prendre jusqu'à 100 fois son poids en sang ingéré.
- Phase rapide qui suit l'accouplement

L'acquisition de la bactérie est très rapide, on la retrouve au bout de 24 heures dans le tube digestif du vecteur. Son taux maximum est atteint au bout de 48 heures.

Un dernier mode de transmission, appelé **co-feedind** peut s'avérer important notamment lors de forte concentration de tiques sur le même hôte.

Il consiste en l'infection d'une tique saine par une tique infectée, proches géographiquement sur l'hôte vertébré, sans qu'il n'y ait d'infection systémique. Ce type de transmission est retrouvé généralement sur des hôtes peu compétents. (43)

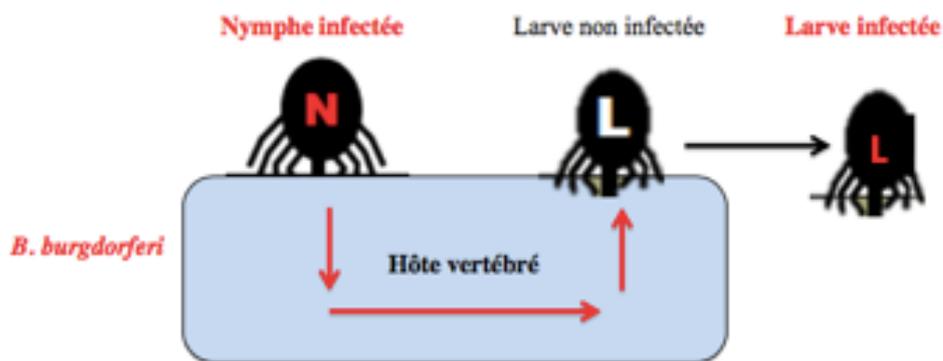


Figure 9 : Schéma illustrant le mécanisme de co-feedind. D'après (46)

Persistence au sein de la tique

Rapidement après ingestion, les bactéries migrent vers le tube digestif, plus précisément au sein des cellules épithéliales des caecums latéraux. Elles y resteront jusqu'au prochain repas sanguin. Ceci est permis par de nombreux mécanismes spécifiques d'adaptation, notamment une production importante des protéines de surface OspA et OspB. L'ingestion de sang permet une multiplication massive des spirochètes, qui peut continuer des semaines après la mue. Une étude a montré l'importance du microbiote intestinal des tiques vectrices des *Borrelia* dans la colonisation du tube digestif. (47)

A la suite du repas sanguin, la larve tombe sur le sol, mue en nymphe qui va chercher un deuxième hôte. Pendant cette période, des mécanismes peu connus permettent aux bactéries de survivre malgré une carence en nutriments. Elles ne sont cependant pas dormantes. Bien que très diminuée, leur motilité est conservée. (19)

Au cours du repas sanguin de la nymphe, la multiplication des bactéries reprend très rapidement dès l'attachement de la nymphe. Cette phase de multiplication rapide dure 36 heures et au bout de 48 heures, la quasi-totalité se retrouve dans les glandes salivaires. De nombreux mécanismes permettent aux bactéries de ne pas être lysées par les défenses immunitaire de la nymphe et de migrer jusqu'aux glandes salivaires. Ces mécanismes interviennent donc principalement entre 36 et 48 heures après l'attachement de la nymphe sur l'hôte. On retiendra notamment une sous-expression du gène OspA et une surexpression du gène OspC. (48)

L'expression du gène OspC est sous contrôle d'une voie de régulation composée de deux gènes : les gènes RpoS et RpoN. (49)

4. Le pathogène au sein de l'hôte vertébré

1. Transmission

Ancrage sur l'hôte vertébré

La tique s'ancre dans la peau de l'hôte grâce à l'hypostome ; cet ancrage est favorisé par la production d'un ciment composé de protéines, glycoprotéines et lipides.

Le rôle de la salive est fondamental. Elle contient en effet de nombreuses molécules **anticoagulantes** et **anti-inflammatoires** permettant :

- De prévenir le processus de coagulation lié à la morsure et ainsi de pouvoir réaliser un repas sanguin efficace.
- De limiter les démangeaisons induites par la morsure de la tique, lui permettant ainsi de passer « inaperçue » et ne pas être détachée si l'hôte se gratte.

Tableau III : Principales molécules à activité anticoagulante (en rouge) et anti-inflammatoire (en jaune) dans la salive des tiques ixodidés. D'après (15), (50)

Molécules salivaires anticoagulantes et anti-inflammatoires	Propriétés
Ixolaris, Penthalaris	Inhibition du facteur tissulaire de la voie extrinsèque de la cascade de coagulation
Salp 14	Inhibition du facteur Xa
Serpine, Iris	Inhibition de l'élastase des leucocytes
Serpine-lipocaline Moubatin	Inhibition de l'histamine Séquestration du leucotriène B4

Temps de contact

L'infection de l'hôte est directement liée au temps d'attachement de la tique. Dans la majorité des cas, un temps de contact **entre 36 et 48 heures** est nécessaire pour permettre au pathogène d'être transmis. En effet, le risque d'être infecté si la tique est retirée entre 24 et 48 heures est estimé presque nul. Cependant, des tests sur animaux de laboratoire ont montré la possibilité d'être infecté moins de 16 heures après l'ancrage. Il a été de plus décrits plusieurs cas aux États-Unis de transmission de la bactérie à l'homme en moins de 24 heures après la morsure, basés sur les signes cliniques d'une infection aiguë et des preuves immunologiques.

Un temps réduit de transmission pourrait être lié à une infection systémique ou la présence des bactéries dans les glandes salivaires avant le repas sanguin.

Enfin, le temps de contact nécessaire à la transmission dépend de l'espèce en cause. Il est réduit pour les espèces représentées en Europe par rapport à *Borrelia burgdorferi sensu stricto*. Le type d'hôte n'a en revanche pas d'impact, sauf évidemment dans le cas de l'homme où le temps de contact est souvent réduit par retrait de la tique. (6), (27), (28)

Transmission à l'hôte

Au cours de cette étape du cycle, la salive des vecteurs joue une fois de plus un rôle crucial dans le maintien de la maladie. Les glandes salivaires produisent également des **molécules immunosuppressives** actives sur le système immunitaire de l'hôte, principalement des protéines.

Tableau IV : Principales molécules agissant sur l'immunité innée (en rouge) et acquise (en jaune) dans la salive des tiques ixodidés. D'après (15)

Molécules immunosuppressives	Effet sur l'immunité de l'hôte
ISAC, IxAC, Salp 20, Salp 15	Anti complément (s'oppose à la lyse bactérienne)
Salp 15, IL-2 binding protein, Iris	Inhibition des cellules T CD4+
Sialostatin	Inhibition des cellules T CD8+
BIP	Inhibition des lymphocytes B
Salp 15, PGE-2, purine nucléoside adénosine	Inhibition des cellules dendritiques

Au sujet de l'immunité **innée**, la salive agit en inhibant la voie alterne du complément, qui est la première défense mise en jeu lors de l'arrivée d'un agent infectieux, et réduit ainsi la lyse bactérienne. De plus, au niveau de la peau, la salive inhibe la production de peptides antimicrobiens, ce qui diminue la réponse immunitaire localement.

En ce qui concerne l'immunité **acquise**, on retiendra les effets suivants des molécules salivaires :

- Activation des lymphocytes T CD4+ et production d'IL-4 et IL-10
- Inhibition des lymphocytes T CD4+ et diminution de la quantité d'IL-2 et INF γ
- Action sur la maturation et l'activation des cellules dendritiques, inhibant la sécrétion d'IL-12 et du TNF-alpha, ainsi que l'activation des lymphocytes T CD4+.
- Diminution globale de la production d'anticorps

(15), (53)

Les effets des molécules salivaires sont ainsi très variés et jouent un rôle fondamental dans la transmission des bactéries à l'hôte. Des expériences sur des souris saines auxquelles ont été inoculés le pathogène et les molécules salivaires extraites d'*Ixodes ricinus*, ont montré un taux de survie et d'infectivité nettement meilleurs que lorsque le pathogène est inoculé seul.

La transmission est notamment facilitée par l'orientation vers une réponse immunitaire de type TH2, moins efficace que la réponse TH1 pour éradiquer la bactérie.

De plus, la molécule Salp15, une des premières exprimées dans la salive, se fixe à la protéine de surface OspC, protégeant ainsi les bactéries des anticorps anti-OspC. En effet, le gène codant pour la protéine OspC était sous-exprimé à l'intérieur du vecteur, et est surexprimé au moment du repas sanguin. Ce mécanisme, impliquant les protéines bactériennes et vectorielles en synergie, est majeur dans la pathogénie de la maladie. (53)

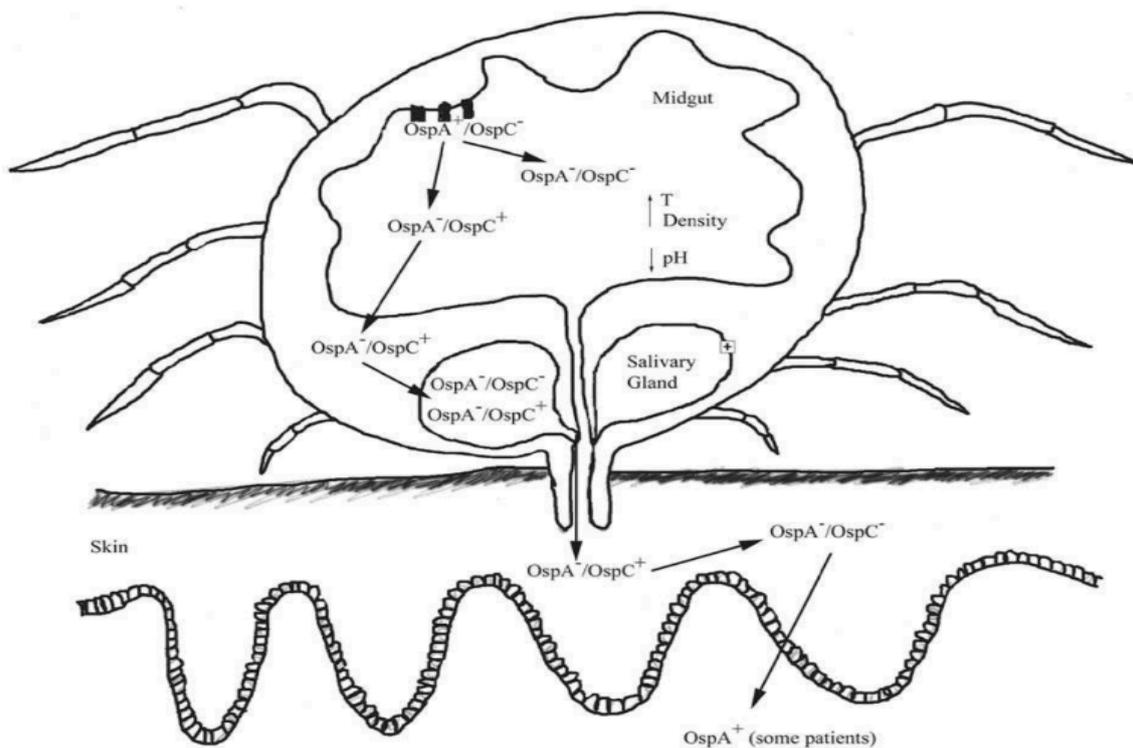


Figure 10 : Mécanismes mettant en jeu l'expression des protéines de surface dans le vecteur et pendant le repas sanguin. D'après (54)

2. Dissémination et persistance chez l'hôte

Une fois dans la matrice extracellulaire cutanée, les bactéries vont y rester quelques jours chez l'homme et s'y déplacer, générant ainsi la lésion pathognomonique appelée **érythème migrant**.

La dissémination au sein de la matrice est permise par la liaison au plasminogène de l'hôte, ceci étant favorisé par les protéines de surface OspC.

Les bactéries peuvent également se lier à d'autres composants de la matrice, expliquant leur **adhésion** aux tissus de l'hôte, en particulier les intégrines, les protéoglycanes, les glycosaminoglycanes, la laminine et la fibronectine.

En plus de la dissémination intra-tissulaire, les *Borrelia* peuvent être disséminées par voie hématogène et lymphatique.

Les tropismes sont assez divers, et liés aux espèces de *Borrelia*, les plus classiques étant dermatologique, neurologique, cardiaque et articulaire. (43), (55)

La dissémination au sein de l'hôte et, par conséquent, la persistance de l'agent pathogène, ne sont rendus possibles que par des mécanismes mis en œuvre permettant d'échapper à son système immunitaire. Il s'agit majoritairement de l'échappement au système du complément, permis par la liaison de protéines bactériennes à différents facteurs du complément, notamment les facteurs FH et FHL-1. Pour rappel, ces protéines sont les CRASP et OspE/F. Cette liaison a pour effet principal de promouvoir l'activité du facteur H, inhibant ainsi la phagocytose des spirochètes. (56)

D'autre part, la protéine de surface VlsE dont le gène codant s'exprime exclusivement une fois la bactérie à l'intérieur de l'hôte mammifère, possède une séquence constante et une séquence variable. Cette dernière est celle qui est exposée à la surface de la protéine et représente ainsi la région antigénique accessible aux défenses de l'hôte. Des variations antigéniques au cours de l'infection permettent ainsi à *Borrelia burgdorferi* de passer « inaperçue » et ne pas être repérée par les défenses de l'hôte. (26)

3. Caractères antigéniques, d'infectivité et de pathogénicité

En résumé, la capacité de *Borrelia burgdorferi* à infecter un hôte vertébré, y persister et créer les symptômes associés est assurée par :

- La **modulation de l'expression** des protéines de surface (OspA, B et C majoritairement) en fonction du stade du cycle. (54)
- Sa grande **motilité** au sein des liquides corporels, assurée par la flagelline, protéine antigénique. (18)
- Son **adhésion** aux tissus de l'hôte grâce notamment aux Dbp.
- Son échappement au système immunitaire, assuré par la variation antigénique et l'inactivation du complément. (23)
- Sa capacité à **s'enkyster**. La formation de vésicules correspond à la forme kystique de *Borrelia burgdorferi*, forme qui lui permet de persister longtemps malgré un environnement défavorable. (57)

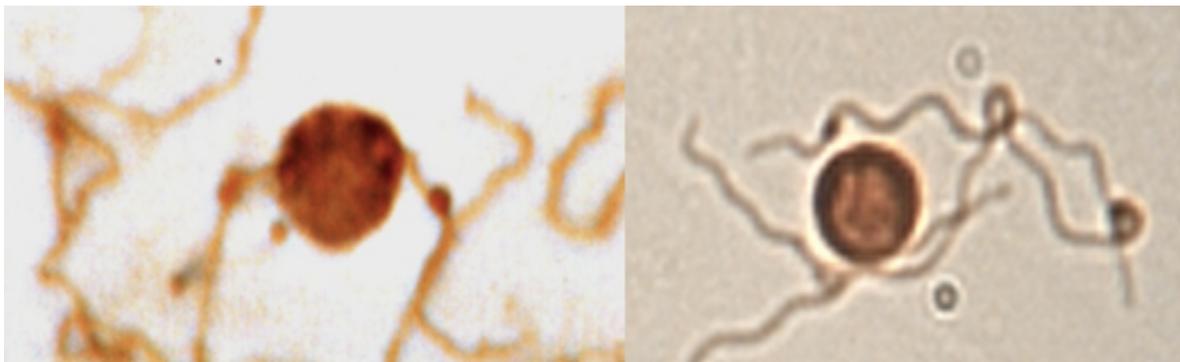


Figure 11 : Exemples de formes kystiques de *Borrelia burgdorferi* après immunocoloration. D'après (57)

Conclusion partielle – Partie I

- La maladie de Lyme ou borréliose de Lyme est largement représentée dans le monde.
- Elle est causée par des bactéries du complexe *Borrelia burgdorferi sensu lato*, possédant un pouvoir pathogène qui lui est propre.
- Elle est transmise à son hôte via un vecteur, une tique dure du genre *Ixodes*.
- Le vecteur a un rôle central dans l'épidémiologie de la maladie ; d'une part un rôle purement mécanique de transmission du pathogène d'un hôte à un autre ; d'autre part un rôle de « médiateur » entre l'hôte et la bactérie au moment de la morsure où il facilite l'infection de l'hôte.
- Certains hôtes sont privilégiés mais le spectre d'hôtes potentiels est très large.
- Le chien n'entre pas dans le cycle classique de la maladie et est un hôte accidentel.

II. La borréliose de Lyme dans l'espèce canine

A. Épidémiologie

La borréliose canine correspond à l'expression clinique de l'infection du chien par une bactérie du complexe *Borrelia burgdorferi sensu lato*.

L'essentiel des données concernant le chien provient de publications Nord-américaines qui impliquent *Borrelia burgdorferi sensu stricto*. En Europe, d'autres espèces du complexe *Borrelia burgdorferi sensu lato*, notamment *B. garinii* et *B. afzelii* sont impliquées. (10)

1. Importance de la maladie chez le chien

A l'heure actuelle, il est difficile de chiffrer la prévalence de la maladie chez le chien. En effet, il n'existe pas de réseau de surveillance de la borréliose chez les animaux de compagnie. De plus, la très faible expression des signes cliniques rend d'autant plus difficile une estimation précise. (58)

Cependant, des enquêtes ponctuelles effectuées en Europe ou en Amérique du nord permettent d'avoir une idée de l'évolution du taux de chiens infectés dans ces pays.

En France, une étude en 2008 a calculé la séroprévalence de *Borrelia burgdorferi sensu lato* et d'autres maladies parasitaires d'importance vétérinaire. Les sérums de 919 chiens prélevés de manière aléatoire en France ont été envoyés à un laboratoire spécialisé en Allemagne. Une technique immuno-enzymologique a permis de mettre en évidence une infection bactérienne active. Il en résulte un taux de **1,09%** de chiens positifs pour *B.b sensu lato*. (30)

Aux États-Unis et au Canada, des tests de dépistage sont fréquemment utilisés en routine. Les résultats sont transmis par les laboratoires au « Companion animal parasite council ». Cet organisme a pour mission d'aider la population à comprendre, gérer et prévenir les infections parasitaires dangereuses pour la santé humaine et des animaux de compagnie.

Des données, mises en ligne tous les mois, permettent de faire une estimation de la séroprévalence de la maladie. En 2017, sur 4.833.554 chiens testés aux États-Unis, 6,27% étaient positifs. Ce taux ne varie que très peu depuis 2012, début de la mise

en ligne de ces données. On remarque également que les zones à haut risque, là où la prévalence est la plus élevée sont sensiblement les mêmes depuis 6 ans, à savoir principalement le nord-est des États-Unis. (58), (59)

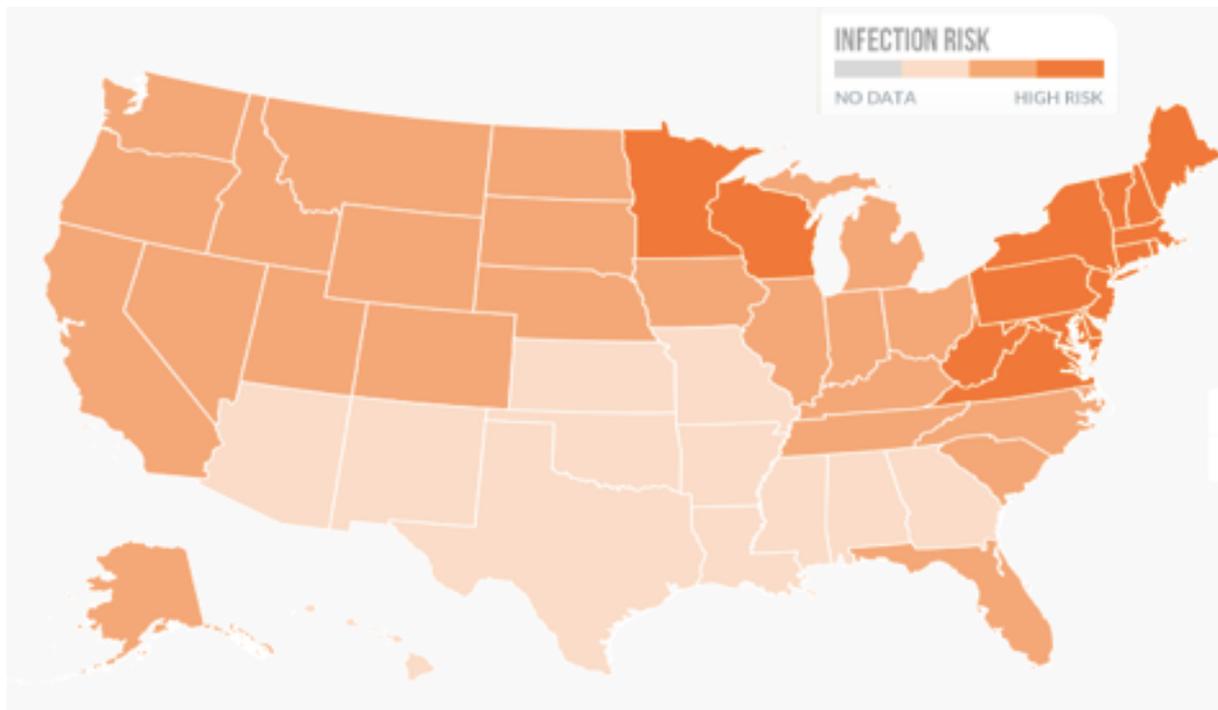


Figure 12 : Séroprévalence de la maladie de Lyme chez les chiens dépistés aux États-Unis en 2017.
D'après (59)

⚠ Ces résultats sont à prendre avec précaution, dans le sens où la plupart des chiens exposés ont une sérologie positive mais ne développent pas de signes cliniques. Cela ne permet pas réellement d'estimer la prévalence de la **maladie**, mais seulement de **l'exposition**.

2. Prédipositions

Tous les chiens peuvent évidemment être infectés par le pathogène. Cependant, certains facteurs semblent augmenter les chances de développer la maladie : L'âge, la race, le lieu de vie ainsi que la partie du corps où le chien a été mordu.

Une étude sur des beagles infectés expérimentalement a montré l'apparition de signes cliniques chez les chiots entre 6 et 12 semaines. En revanche, on observe une séroconversion chez les sujets adultes, mais pas de signes cliniques. Les animaux **jeunes** semblent donc plus prédisposés à développer la maladie sous sa forme classique.

En revanche, les animaux autour de **5 ans** sont les plus enclins à développer une forme rénale. (60)

L'apparition de signes cliniques articulaires (boiteries) semble moins fréquente lorsque les tiques sont ancrées à distance des articulations. De plus, le membre atteint est souvent le plus proche du lieu de morsure. La localisation de la tique est donc un autre facteur influant sur l'apparition de signes cliniques. (61)

Concernant les races atteintes, une étude a montré la prédisposition des **beagles** à être infectés par les *Borrelia*. (58)

Il a été de plus montré, en Europe, une séroprévalence largement plus élevée chez le **bouvier bernois** que chez les autres races. Les raisons claires n'en sont actuellement pas encore connues, mais une prédisposition raciale est suspectée en premier. (62)

De plus, les chiens de race bouvier bernois sont sujets à développer une glomérulopathie familiale, souvent asymptomatique et découverte fortuitement après mise en évidence d'une protéinurie. Les chiens atteints sont souvent séropositifs à *Borrelia burgdorferi*. La question du lien entre le développement de la maladie rénale et l'apparition des anticorps anti-Borrelia s'est posée, mais sans résultat concluant. (63) Le suivi des chiens séropositifs montre qu'ils ne sont pas plus susceptibles de développer des signes rénaux ou articulaires. (64)

Une étude a montré que chez les **golden retrievers**, 57% des sujets présentant une boiterie étaient séropositifs, contre 24% chez les chiens sains. Ce qui pourrait aller dans le sens d'une prédisposition de cette race à développer des signes cliniques articulaires suite à l'infection. (61)

Enfin, les golden retrievers et les labradors sont prédisposés à la forme rénale. (60)

B. Etude clinique

1. Les formes classiques

1. Infection asymptomatique

Il s'agit de la forme la plus fréquente trouvée dans l'espèce canine. Il faut préciser que seulement 50% des chiens exposés sont infectés, ce qui est beaucoup plus faible que chez l'homme.

Au sein des chiens infectés, naturellement ou expérimentalement, seulement 5% développent les signes cliniques, détaillés par la suite. Il en résulte que la majorité des chiens infectés (**95%**) restent asymptomatiques. (61)

2. Le syndrome fébrile

L'arthrite et le syndrome fébrile sont les deux symptômes avérés de la maladie de Lyme chez le chien.

Classiquement, le syndrome fébrile comprend les signes cliniques suivant : hyperthermie, anorexie et amaigrissement. L'hyperthermie est le signe clinique le plus fréquent, retrouvé chez plus de la moitié des chiens symptomatiques.

Il apparaît en phase aiguë au début de l'infection ou plus tard parallèlement à l'atteinte articulaire.

Il s'agit là de signes très peu spécifiques, qui peuvent être reliés à de nombreuses maladies chez le chien et notamment des maladies beaucoup plus fréquentes. Il est donc illusoire de suspecter une borreliose chez un chien ne présentant que ce signe clinique. (61)

3. Les atteintes articulaires

Il a été montré, lors d'infection expérimentale chez le chiens par des tiques infectées par *Borrelia burgdorferi*, l'apparition de signes d'arthrite, après 2 à 5 mois d'incubation. Des signes d'arthrite aiguë persistent quelques jours, puis une boiterie intermittente s'installe et persiste sur le même membre ou un autre. (65), (66)

Dans le cadre de l'infection « naturelle », les atteintes articulaires font également partie du tableau clinique le plus classiquement décrit. En effet, chez les chiens atteints de la maladie, on observe dans environ 60% des cas une **boiterie**, associée ou non à un **gonflement des articulations** carpiennes et tarsiennes. Le gonflement est présent chez 50% des chiens malades. Des difficultés à monter et descendre les escaliers ont été décrites, pas forcément associées à une boiterie franche. (46), (66) Enfin, une étude a été menée sur des chiens ayant eu une rupture naturelle ou non du ligament croisé antérieur du genou. Du liquide synovial a été récolté dans l'articulation et analysé par PCR. Une quantité significativement plus importante d'ADN de diverses bactéries, dont *Borrelia*, est présente chez les chiens présentant une rupture. (67)

Dans l'espèce canine, lorsque la maladie est symptomatique, elle se traduit par un syndrome fébrile avec hyperthermie modérée, et une mono- ou polyarthrite associée à une boiterie.

2. Les formes plus rares

1. La néphrite de Lyme

La forme rénale de la borreliose de Lyme est assez rare chez le chien, puisqu'elle touche moins de 2% des chiens séropositifs. Elle n'est mentionnée que dans les conditions d'infection naturelle : à l'heure actuelle il n'existe en effet pas de modèle expérimental, les chiens infectés expérimentalement ne développant pas de signes rénaux.

Les biopsies rénales révèlent la présence de complexes immuns glomérulaires.

Dans 9 à 28% des cas, une boiterie antérieure ou concomitante est observée.

Le tableau clinique de la néphrite de Lyme est assez classique d'une atteinte rénale.

Les **signes d'appels** sont : vomissements, anorexie, polyuro-polydipsie, amaigrissement, oligurie ou anurie.

Les **complications** sont les suivantes et peuvent être dramatiques :

- Thrombo-embolie aortique
- Hypertension artérielle, accompagnée ou non de cécité, d'épistaxis.
- Vascularite
- Signes nerveux, tels que des crises convulsives.
- Hypercoagulabilité
- Épanchements cavitaires et œdèmes.

La néphrite de Lyme, bien qu'étant relativement rare par rapport à la forme classique, n'en est pas moins sévère et doit être connue du vétérinaire et rentrer dans le diagnostic différentiel de l'insuffisance rénale du chien. (60)

2. Les autres formes

a. Signes cutanés

Les signes cutanés peuvent être sous-diagnostiqués en raison de la présence du pelage qui peut les masquer s'ils sont peu bruyants.

On ne décrit pas chez le chien d'équivalent à l'érythème migrant, lésion très fréquente et caractéristique chez l'Homme ; les lésions cutanées sont rares, voire inexistantes chez le chien.

Cependant, on peut parfois observer de l'urticaire ou un rash cutané, mais ces signes semblent plus liés à la présence de la tique qu'à la bactérie elle-même. (8)

b. Signes nerveux

Des symptômes nerveux ont été parfois rapportés chez des chiens malades (68) mais le lien avec *Borrelia* ne semble pas clairement avéré. Des études effectuées sur différentes cohortes de chiens présentant des signes d'atteinte neurologique n'ont pas permis d'établir de lien avec une infection à *Borrelia burgdorferi*. (69), (70)

Cependant, chez des chiens infectés expérimentalement, des lésions histologiques ont été mises en évidence, notamment une périnévrose modérée ou une méningite. Mais ces découvertes sont fortuites et les chiens ne présentaient pas de signes associés. (66)

c. Signes cardiaques

De même que pour les signes neurologiques, des signes cardiaques ont longtemps été attribués chez le chien à la borréliose, par analogie avec l'homme chez qui les symptômes cardiaques sont divers.

Aujourd'hui, il est considéré que les troubles cardiaques ne peuvent pas être corrélés à la borréliose de Lyme.

Il a été tout de même décrit des cas de chiens souffrant d'insuffisance cardiaque, séropositifs à *Borrelia burgdorferi*, et dont les signes cardiaques étaient similaires à ceux observés chez l'homme et attribués avec certitude à cette bactérie. (66), (71), (72)

3. Importance des co-infections dans le tableau clinique

En s'intéressant au statut parasitaire global des chiens, un parasitisme multiple est souvent observé. Une raison à cela est la présence de nombreux parasites à l'intérieur de la tique vectrice du spirochète.

En prenant l'exemple d'une étude menée en France récemment, au cours de laquelle ont été ramassées 276 tiques du genre *Ixodes ricinus* dans les Ardennes, il ressort que 45% des tiques transportent plusieurs pathogènes, potentiellement jusqu'à 5 différents (figure 11). (76)

Le même type d'études a été mené dans d'autres pays européens et américains, avec des résultats similaires. (73), (74)

Il en découle un risque important pour le chien d'être infecté par plusieurs pathogènes soit en même temps lors du repas sanguin de la tique, ou plus vraisemblablement successivement au cours du temps à la faveur de multiples morsures dans les régions où la pression parasitaire est importante.

D'autre part, les effets généraux des co-infections par des pathogènes parasitaires, viraux ou bactériens sont aujourd'hui bien documentés. Elles potentialisent la susceptibilité de l'hôte à développer la maladie, la durée et l'intensité des signes cliniques et les résistances aux traitements. (75)

C'est particulièrement le cas de la borréliose, où la co-infection avec d'autres pathogènes, en particulier *Anaplasma phagocytophilum*, pourrait rendre le chien plus sujet à être symptomatique. (66)

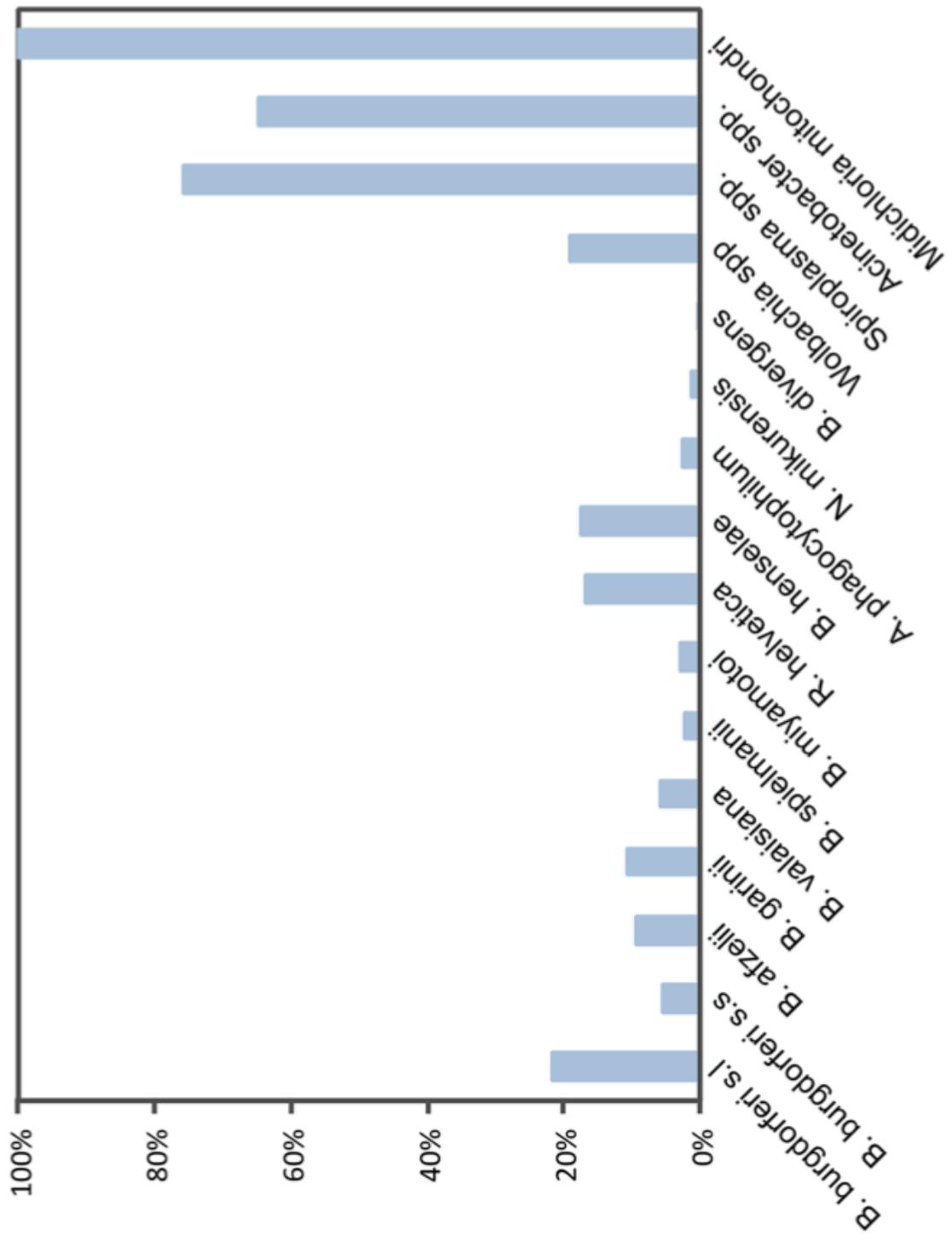


Figure 13 : Prévalence de l'ADN des pathogènes les plus communs transmis par *Ixodes ricinus* et de 4 symbiotes. D'après (76)

C. Histologie, réaction immunitaire et diagnostic

1. Lésions histologiques associées à la maladie

Borrelia burgdorferi se dissémine rapidement après infection. Ses tropismes peuvent être très divers selon les espèces, on s'intéressera aux lésions associées à la présence de la bactérie selon sa localisation.

1. Lésions nerveuses

Bien que les signes nerveux parfois observés ne puissent pas être directement reliés à *Borrelia*, une étude a caractérisé les lésions dans le système nerveux central de chiens beagles, après inoculation expérimentale par des tiques infectées.

La moitié des sujets testés présentent une inflammation légère à modérée de type lymphoplasmocytaire du plexus choroïde. (77)

Au cours d'une autre étude réalisée sur 62 chiens infectés expérimentalement par des tiques infectées, des lésions de type **périnévrite** affectant les nerfs des capsules articulaires, de la peau et du tissu conjonctif périnodal ont été mises en évidence chez 14 d'entre eux. Il s'agit d'infiltrats de lymphocytes et plasmocytes autour des faisceaux nerveux. (78)

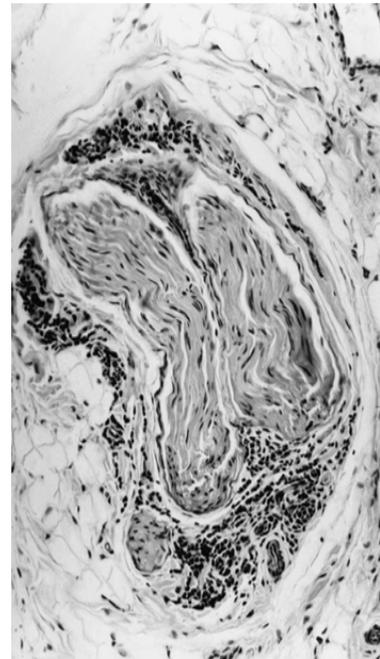


Figure 14 : Périnévrite sévère affectant un nerf du derme à 108 jours post-infection. x135. Coloration HE. D'après (78)

2. Lésions articulaires

Les lésions articulaires sont les plus fréquentes, elles sont retrouvées même chez des chiens asymptomatiques. Généralement, elles sont limitées au membre le plus proche de la zone de morsure, mais une atteinte simultanée de plusieurs membres peut arriver. Il s'agit classiquement d'une **inflammation suppurative ou non, parfois fibrineuse, des membranes synoviales, de la capsule articulaire et de la gaine du tendon associé**. La capsule est œdématisée. Il y a une infiltration juste en

dessous de la membrane synoviale de cellules inflammatoires, majoritairement des lymphocytes et des plasmocytes, associés ou non à des neutrophiles. (79) (Cf figure 16)

Il semblerait que les signes cliniques soient plus marqués lors de la prédominance de cellules neutrophiliques. Les lésions mises en évidence sont généralement plus étendues que ne laisseraient penser les signes cliniques. (78)

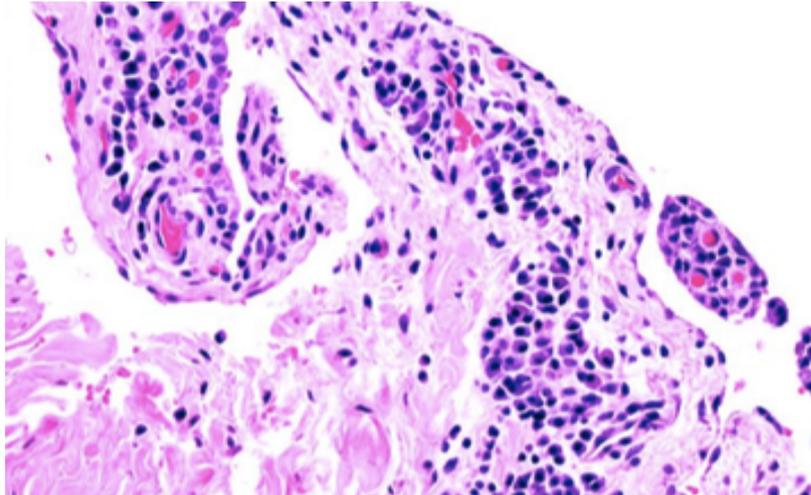


Figure 15 : Coude gauche de chien. Accumulation de lymphocytes et plasmocytes dans l'espace sous la membrane synoviale. Coloration HE. D'après (79)

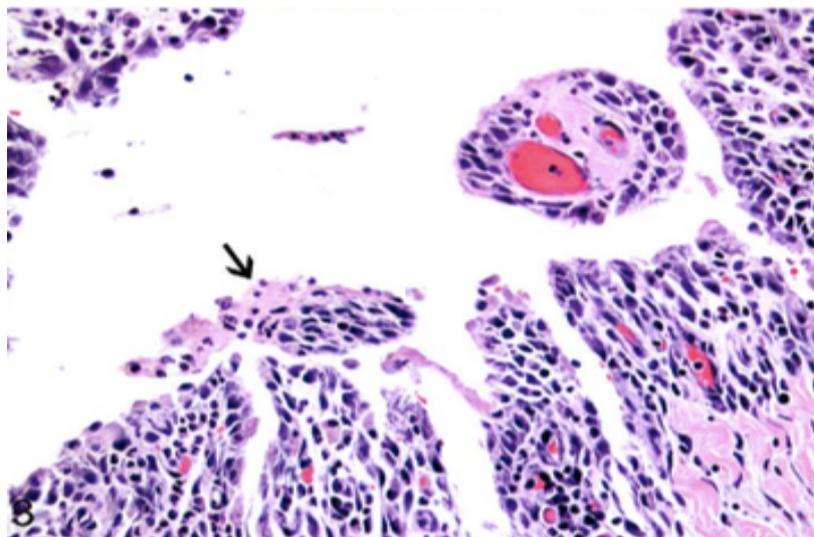


Figure 16 : Coude gauche de chien. Agrégats de fibrine (flèche) associés à de nombreux neutrophiles et plasmocytes. Coloration HE. D'après (79)

3. Autres lésions

Rein : La lésion prédominante lors d'atteinte rénale est une **glomérulonéphrite** membrano-proliférative sévère diffuse, associée fréquemment à une néphrite interstitielle et une nécrose tubulaire. (60), (80)

De l'amyloïdose a été mise en évidence, mais reste négligeable. (81)

Site de morsure : L'analyse histologique de la zone de morsure de la tique révèle une hyperplasie épithéliale, associée à de l'hyperkératose folliculaire et une infiltration neutrophilique marquée dans la couche cornée. Le derme papillaire est œdématié et parfois infiltré de granulocytes neutrophiles et de cellules mononuclées. (78)

Dans la région de la morsure, une **lymphadénopathie** avec hyperplasie des nœuds lymphatiques superficiels peut être observée.

Enfin, une **périartérite** affectant les grosses artères dans les mêmes régions peut être associée aux lésions de périnévrites précédemment citées. Elle est caractérisée par une infiltration lymphoplasmocytaire de l'adventice. (78)

2. Réaction immunitaire

Les bactéries du complexe *Borrelia burgdorferi sensu lato* possèdent un nombre important d'antigènes. La présence de ces antigènes chez l'hôte est responsable d'une réponse immunitaire spécifique de deux types :

- La réaction **cellulaire** se met en place très rapidement (quelques jours) mais peut persister longtemps dans le temps. Elle implique différentes cytokines, l'afflux de macrophages et de neutrophiles ainsi que l'activation du complément. Elle est cependant peu efficace pour une éradication totale de la bactérie et est vite succédée par la réaction humorale. (82)
- La **réaction humorale** est en effet primordiale pour éliminer efficacement l'agent pathogène. Il s'agit de la production d'anticorps spécifiques aux antigènes présents au sein de la bactérie.

Une étude (83) a permis de déterminer la diversité des anticorps chez le chien, le profil s'avérant très similaire à celui des humains et des rongeurs réservoirs, à savoir les anticorps dirigés contre :

- La protéine de liaison à la décorine
- La flagelline et autres protéines structurelles du flagelle
- La protéine VlsE avec la région C6.
- Les protéines de surface Osp et Erp
- Les protéines Bdr (*Borrelia direct repeat*) (84)
- La protéine de liaison à la fibronectine BBK32

Les techniques de mise en évidence de ces anticorps seront détaillés plus loin. (Cf II-C-3)

Une autre étude s'est intéressée à la cinétique de production d'anticorps contre OspA, OspC, OspF et C6 (85)

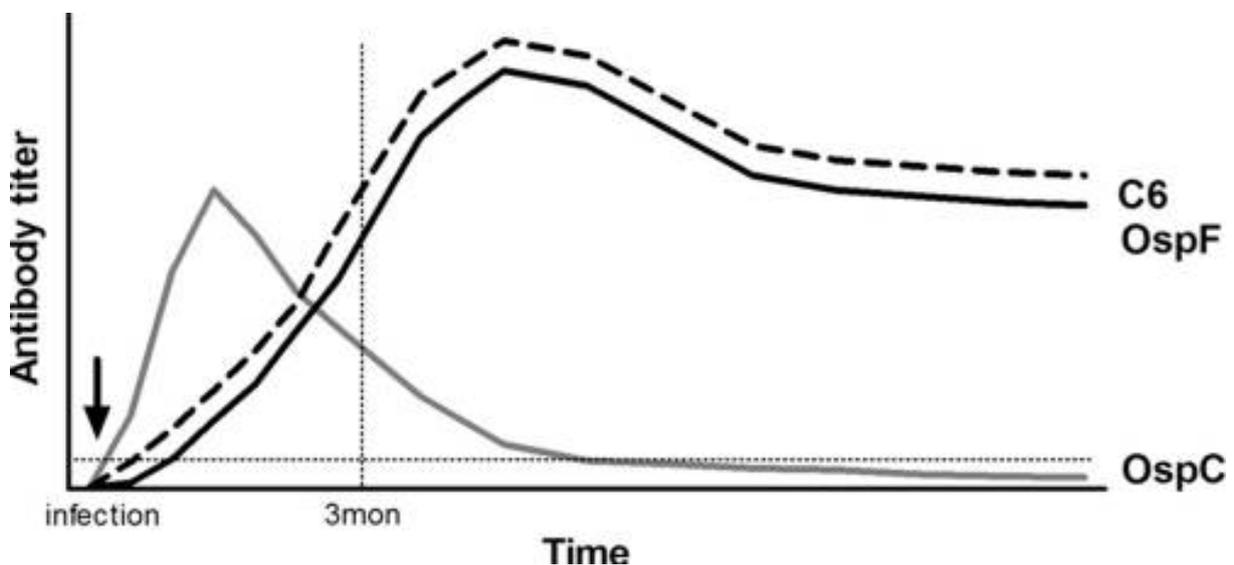


Figure 17 : Évolution du taux d'anticorps dirigés contre OspC, OspF, C6 après infection expérimentale à *Borrelia burgdorferi*. D'après (85)

La production d'anticorps débute environ 3 semaines après infection avec des immunoglobulines dirigées contre C6 et OspC, auxquels se rajoutent les anticorps anti-OspF dès 5 semaines.

Les anticorps anti-OspC atteignent un pic de production entre 7 et 11 semaines puis diminuent dans le temps.

Ce type de cinétique est retrouvé également pour les anticorps anti-flagelline. (10)

Les anticorps anti-OspF et anti-C6 sont quant à eux présents plusieurs mois à plusieurs années suivant l'infection.

Ceci donne notamment un outil pour déterminer le stade d'avancement de la maladie. (85)

Cependant, une autre étude a montré que les anticorps anti-OspC ne sont pas détectables chez des individus dont l'infection est avérée avec la mise en évidence directe de la bactérie. (86) Ce paradoxe peut être expliqué en partie par l'hétérogénéité au sein des protéines OspC. De plus, le nombre de tiques utilisées pour l'infection expérimentale des chiens varie selon les études, pouvant expliquer une charge en anticorps différente.

Concernant le type d'anticorps, les IgM sont produites rapidement à partir de 3 semaines et leur production est maximale à 6 semaines. Leur taux commence à diminuer à partir de 3 mois, mais elles peuvent être présentes très longtemps même après le traitement.

Les IgG sont détectables à partir d'1 mois environ après infection et peuvent garder un taux important plusieurs mois, voire plusieurs années après. (87)

Elles prédominent largement dans la réponse immunitaire. (86)

3. Diagnostic

La borréliose de Lyme doit être suspectée chez des chiens présentant une boiterie associée à une baisse d'état général. Le diagnostic clinique n'est jamais suffisant, et doit s'appuyer sur les critères épidémiologiques. En effet, la présence de tiques dans la région où vit le chien, la présence de tiques sur le chien ou d'autres animaux doivent être pris en compte dans l'établissement des hypothèses. (87)

Le diagnostic biologique s'appuie sur les méthodes suivantes.

1. Signes biologiques non spécifiques

Il n'existe pas de modifications hématologiques ou biochimiques pathognomoniques de la maladie de Lyme chez le chien. Ces signes sont rares et peu spécifiques mais doivent tout de même être mentionnés.

Au niveau **sanguin**, on peut parfois remarquer une augmentation du taux de protéines et des ALAT, une anémie non régénérative, une thrombopénie et de l'azotémie. Ces modifications sont surtout présentes lors de co-infections avec d'autres maladies vectorielles et doivent être évoquées dans ce contexte.

Chez les chiens atteints de néphrite de Lyme, on peut parfois noter en plus une hypoalbuminémie, une hyperphosphatémie, et parfois une hyperkaliémie et une hyperbilirubinémie. (61)

L'analyse d'**urine** révèle parfois une protéinurie, à laquelle peut s'ajouter de l'oligurie, une diminution de la densité (<1,022), de l'hématurie, de la glycosurie, la présence de sédiments. En revanche la culture bactérienne reste stérile. (60)

L'analyse du **liquide synovial** et du **LCS** (liquide cérébro-spinal) chez les chiens atteints de boiterie ou d'atteinte nerveuse révèlent une augmentation sévère du taux protéique et du taux de leucocytes, très majoritairement des granulocytes neutrophiles. Dans ces deux cas également, la culture bactérienne reste stérile. (88), (8)

Ces modifications biologiques ne permettent en aucun cas à elles seules de confirmer ou non une borreliose, et ne servent qu'à appuyer une hypothèse lors de suspicion clinique et épidémiologique.

2. Diagnostic direct

a. Culture et observation directe

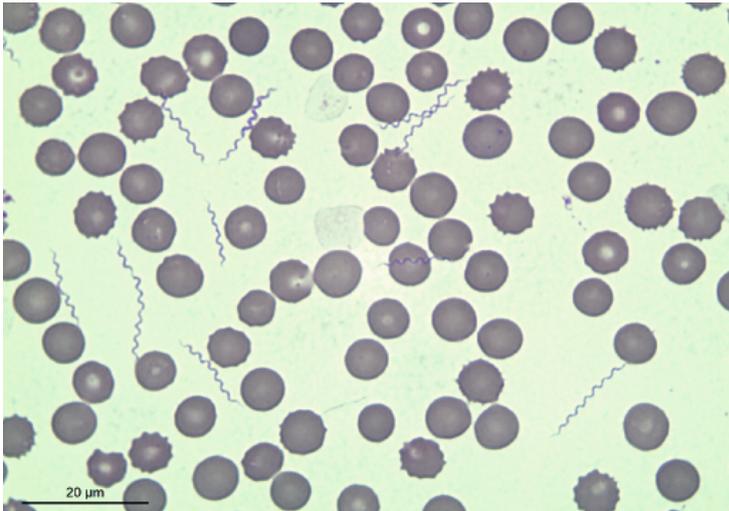
Bien que la culture bactérienne suivie de la mise en évidence microscopique reste la méthode de choix, elle n'est que très peu réalisée en routine.

D'une part, comme vu précédemment, la mise en culture des bactéries du genre *Borrelia* est longue, fastidieuse et requiert un milieu très spécifique. (20)

D'autre part, la bactérie n'est que très rarement présente dans le sang ou les tissus. Les tissus où les chances d'isolation sont les meilleures sont la peau au site de morsure, les nœuds lymphatiques, la capsule articulaire de l'articulation la plus proche du lieu de morsure, les muscles et le cœur. (89)

De ce fait, cette technique est très peu utilisée en raison de sa **très faible sensibilité**. Elle s'explique par de nombreux faux négatifs car le chien peut être malade mais la bactérie n'est pas isolée dans le tissu analysé.

On peut mentionner ici une particularité des bactéries du complexe *Borrelia burgdorferi sensu lato* pour lesquelles la bactériémie est très fugace



A l'opposé, les spirochètes responsables de fièvres récurrentes peuvent être mises en évidence directement dans le sang.

Figure 18 : Frottis sanguin coloré chez un chien mettant en évidence *Borrelia hispanica*. D'après (89)

Bien que peu utilisée, l'observation microscopique des bactéries reste possible. On voit notamment les mouvements des spirochètes après coloration, les colorations de Giemsa et Wright étant les plus adaptées. Enfin, de nombreux artefacts peuvent être difficiles à différencier des bactéries qui sont en faible nombre dans les tissus.

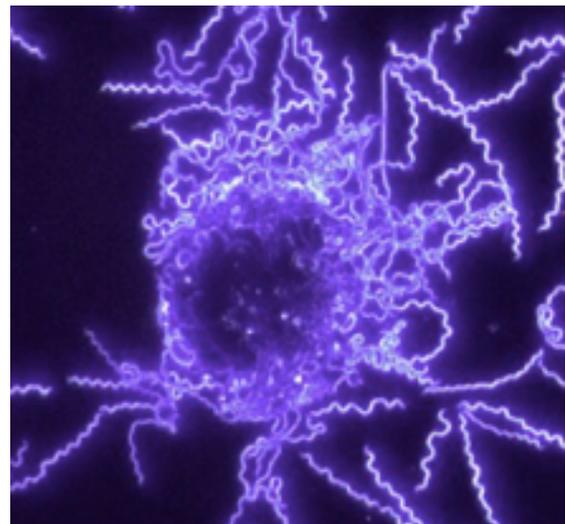
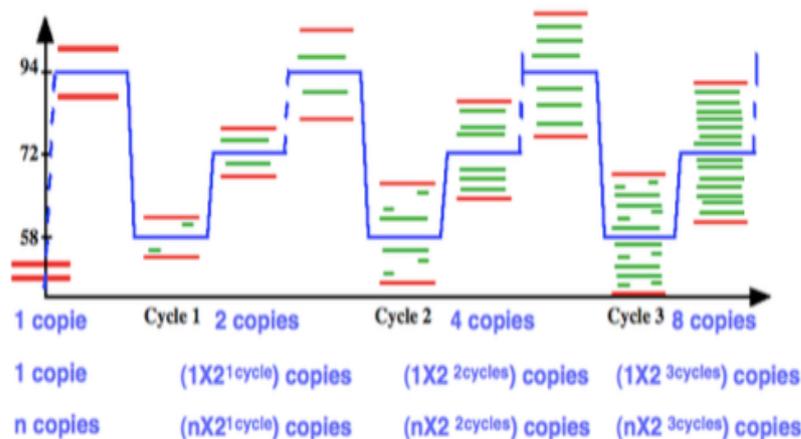


Figure 19 : Observation directe de *Borrelia burgdorferi* en microscopie à fond noir (X800) après mise en culture. D'après (90)

b. Méthode PCR

Une autre méthode de mise en évidence directe des spirochètes consiste en l'amplification en chaîne ou **PCR** (*polymerase chain reaction*). Il s'agit d'une technique d'amplification génique mise au point en 1985 qui permet d'amplifier de manière cyclique une séquence d'ADN. Elle est très sensible car quelques copies du gène suffisent à générer une quantité importante d'ADN. Elle est réalisée en trois étapes :

- **Dénaturation** : Cette étape permet de séparer les deux brins d'ADN de la matrice (séquence étudiée).
 - **Hybridation** : Il s'agit là de la fixation des amorces, préalablement sélectionnées par le laboratoire, sur la matrice.
 - **Élongation** : Enfin, la synthèse de nouveaux brins d'ADN à partir de l'amorce.
- On obtient 2 amplicons (nouveaux brins) à chaque cycle, au bout de n cycles on obtient ainsi 2^n brins synthétisés. (91)



L'axe des ordonnées correspond aux variations de température. Les segments verts correspondent aux amplicons.

Figure 20 : Schéma montrant l'amplification exponentielle. D'après (91)

Enfin, la taille du segment amplifié étant connue, il peut être mis en évidence par électrophorèse.

Concernant la borreliose, cette technique diagnostique présente une sensibilité équivalente voire meilleure que l'observation directe. (92)

Les prélèvements de choix sont les biopsies de peau, de muscle et de capsule articulaire ; l'ADN n'étant que très rarement retrouvé dans le sang, les urines ou le liquide cérébro-spinal. (89), (93)

Diverses cibles peuvent être utilisées comme les gènes codant pour les protéines de surface ou de flagelles.

Plusieurs études ont visé à élargir l'utilisation de cette méthode aux autres maladies vectorielles « classiques » du chien. En 2015, a été mise en place une PCR détectant simultanément *Borrelia burgdorferi*, *Anaplasma phagocytophilum* et *Babesia microti*.

(94). Une autre étude très récente a mis en place une PCR en temps réel permettant de détecter simultanément *Borrelia*, *Anaplasma*, *Ehrlichia* et *Rickettsia*. (95)

Les co-infections étant très fréquentes, ces méthodes permettent d'optimiser leur diagnostic.

Les principales limites de cette technique en diagnostique de routine chez le chien sont :

- La faible teneur en matériel génétique dans les prélèvements, donc le risque de faux négatifs
- La nécessité d'un matériel très spécifique
- Le risque de contamination, donc de faux positifs
- La PCR ne distingue pas l'ADN vivant ou mort

Elle n'est que très peu utilisée en routine dans la médecine vétérinaire, mais est la méthode de choix pour mettre en évidence la bactérie au sein des tiques. (96)

3. Diagnostic indirect

Les méthodes de diagnostic indirect consistent en la mise en évidence non plus du pathogène, mais de la **réponse de l'hôte** à sa présence.

Elles sont multiples et principalement basées sur la réponse immunitaire de l'hôte et sont ainsi utiles dès l'apparition des anticorps, c'est-à-dire 3 à 4 semaines après l'exposition à l'agent pathogène.

Leur avantage principal est leur **bonne sensibilité**.

Cependant, chez certains chiens dont la présence du pathogène est confirmée par PCR, les anticorps spécifiques ne sont pas présents et ainsi non détectables par les techniques indirectes. (97) La présence de **faux négatifs** est ainsi possible en utilisant ces méthodes également.

a. Les méthodes IFI et ELISA

La méthode **ELISA** (*Enzyme linked immuno sorbent assay*) est une des méthodes les plus utilisées en routine.

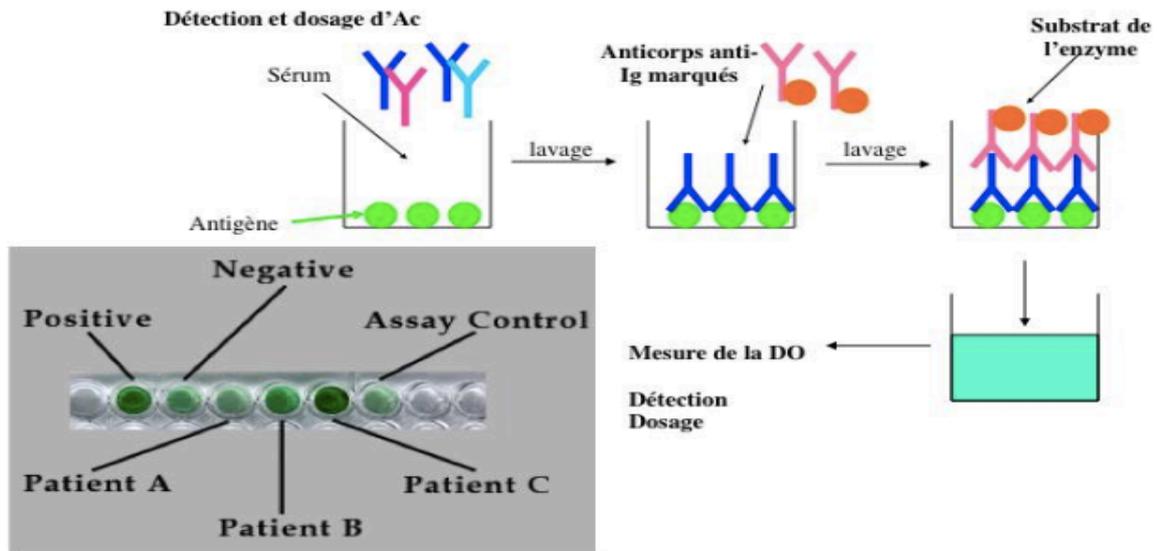


Figure 21 : Étapes de réalisation et résultats d'un test ELISA indirect. D'après (98). DO = Densité optique

Une première étape consiste à fixer sur une plaque les antigènes qui nous intéressent. Y est mis en contact le sérum, puis un lavage permet d'éliminer les anticorps qui ne se sont pas fixés. Les complexes immuns restant sont révélés grâce à des anticorps anti-immunoglobulines marqués d'une enzyme. Enfin, un substrat incolore est rajouté et donne un produit coloré sous l'action de l'enzyme. On peut mesurer la densité optique du mélange final, et en déduire grâce à une courbe étalon la concentration initiale en anticorps. (98)

La méthode IFI (**Immunofluorescence indirecte**) est la méthode de diagnostic la plus ancienne pour la maladie de Lyme. Elle met en évidence directement l'anticorps d'intérêt grâce à un autre anticorps spécifique marqué d'un fluorochrome. (98)

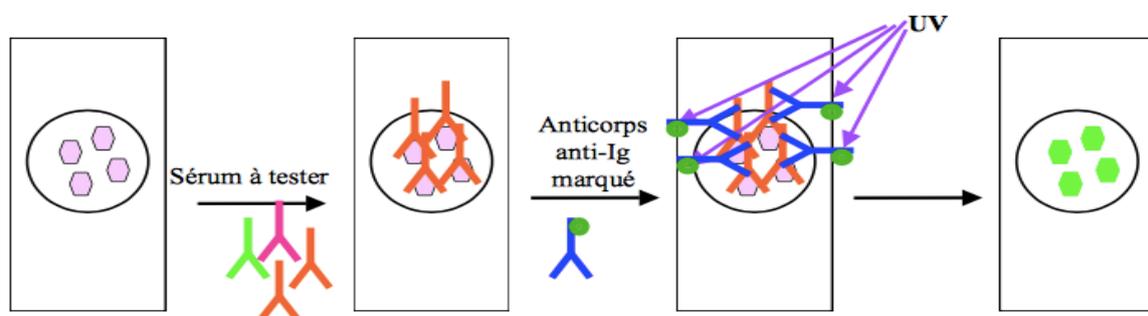


Figure 22 : Principe de l'immunofluorescence indirecte. D'après (98)

Pour *Borrelia*, on peut utiliser un antigène seul ou la cellule entière.

L'utilisation de ces méthodes se justifie par leur facilité de mise en œuvre, leur faible coût et leur bonne sensibilité. (89)

En revanche, divers points sont à prendre en considération :

→ Les **réactions croisées** avec les anticorps d'autres bactéries sont la règle plus que l'exception. Elles concernent majoritairement les autres spirochètes. (99) Mais une étude a montré, en testant des chiens avec un test ELISA spécifique à *Borrelia burgdorferi*, que des faux positifs pouvaient être imputés à des réactions croisées avec *Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli*. (100)

Dans l'espèce canine, c'est les réactions croisées avec l'agent de la leptospirose qui doivent être envisagées prioritairement. (99), (100)

→ Les anticorps anti-*Borrelia* sont détectables très longtemps après l'exposition voire même après un traitement antibiotique, les tests sérologiques donnent ainsi peu d'informations sur le stade d'infection. (87), (89), (66)

→ Les techniques ELISA et IFI classiquement utilisées ne permettent pas de différencier les anticorps naturels faisant suite à une réelle exposition au pathogène, des **anticorps vaccinaux**. (66)

Ces trois points sont à l'origine d'un risque important de faux positif, par conséquent d'une spécificité inadéquate à un diagnostic précis grâce à ces seules méthodes.

Les souches de borrelies pathogènes sont diverses et différentes selon les régions. *Borrelia burgdorferi sensu stricto* aux États-Unis et *Borrelia afzelii* et *Borrelia garinii* en Europe sont les souches responsables de la maladie chez l'homme. Ceci est moins clair et documenté dans l'espèce canine.

Les antigènes utilisés pour le diagnostic doivent être spécifique de la souche présente chez l'animal testé. Dans ce contexte, il est donc nécessaire d'adapter les tests aux conditions épidémiologiques. (101), (66)

Bien que simples et peu coûteuses, ces méthodes présentent de nombreuses limites qui empêchent d'avoir un diagnostic de certitude.

C'est pour ça qu'en routine elles doivent être systématiquement couplées à une autre méthode : le *Western blot*. (66)

b. Western blot

Le test d'immuno-empreinte ou **western blot** (WB) est une méthode **qualitative** de mise en évidence de complexes antigènes-anticorps.

Un mélange contenant les antigènes d'intérêt est soumis à une électrophorèse, permettant de séparer les molécules selon leur poids moléculaire. Elles sont ensuite transférées sur une membrane de nitrocellulose, à laquelle est mélangé le sérum du chien. Enfin, les complexes formés sont révélés par une technique immunoenzymatique indirecte (cf. plus haut).

Seuls les antigènes reconnus par les anticorps présents dans le sérum seront visibles.
(98)

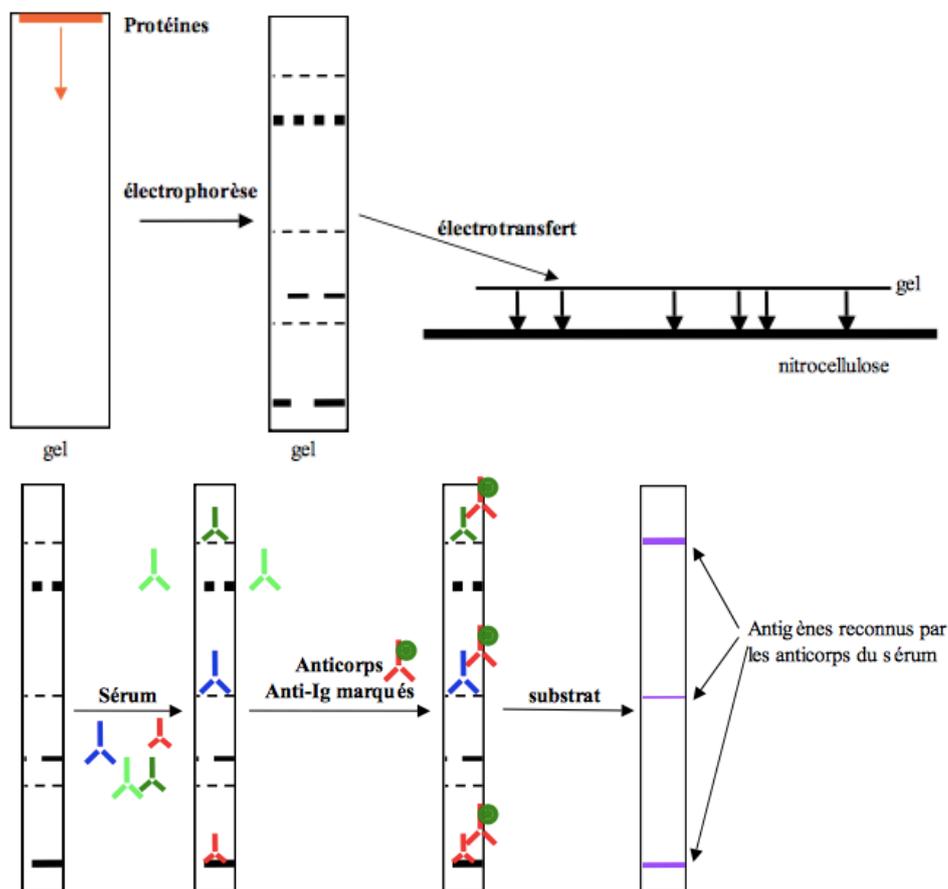
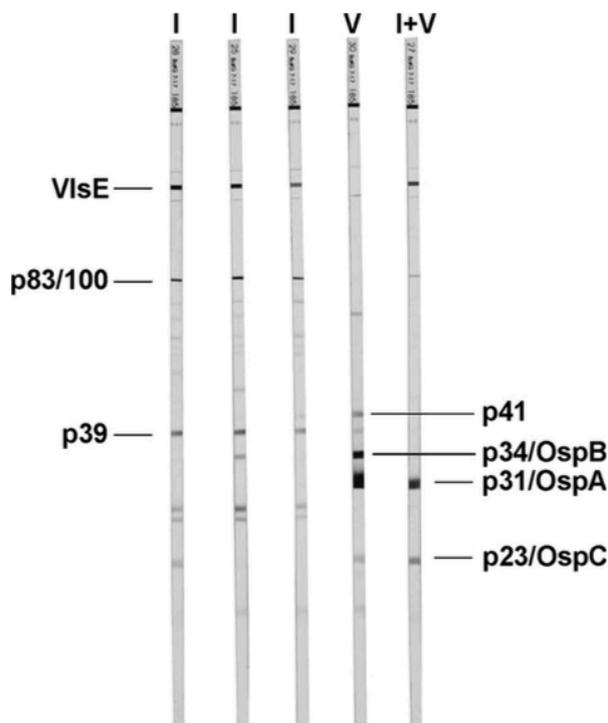


Figure 23 : Étapes principales du *Western blot*, séparation des antigènes et immunorévélation.

D'après (98)

L'intérêt majeur de cette technique réside ainsi dans la caractérisation des anticorps présents dans le sérum du chien. Nombreux sont visibles par WB (66), mais certains présentent un intérêt diagnostique plus pertinent.

Le WB permet notamment de différencier un chien immunisé naturellement d'un chien vacciné, ce qui est fondamental s'il a été vacciné en période d'incubation par exemple. En effet, la mise en évidence d'anticorps dirigés contre le peptide C6, VlsE et OspF indiquent une immunisation naturelle. La mise en évidence d'anticorps dirigés contre OspA et OspB indiquent prioritairement une immunisation vaccinale. Ceci est à modérer cependant car ces derniers peuvent être présents en faible quantité au début de l'infection ou transitoirement même longtemps après exposition. (58), (66), (54), (85)



Les trois bandes I correspondent à des chiens infectés expérimentalement à *Borrelia burgdorferi sensu stricto*.

La bande V correspond à un chien vacciné.

La bande V+I correspond à un chien infecté et vacciné.

Figure 24 : Diversité des résultats au Western blot selon le statut du chien. D'après (66)

D'autre part, les anticorps dirigés contre OspC déclinent rapidement après l'exposition. Ainsi, leur mise en évidence par cette méthode chez un chien non vacciné permet de s'orienter vers une exposition récente ou une réexposition. Les anticorps anti-OspF orientent plus vers un stade chronique. (58)

Une étude a cherché à étudier le profil sérologique en parallèle à l'expression des symptômes, étant donné que 95% des chiens séropositifs sont asymptomatiques. Il en résulte une expression différente de certains anticorps. Dans un contexte de chien symptomatique, cette méthode se révèle intéressante pour imputer ces symptômes à une borréliose ou à une autre maladie. (102)

Ces nombreux avantages en ont fait pendant longtemps la méthode diagnostique de choix. (103)

Il faut noter quelques limites (66), (58), (103) :

- Elle coûte plus cher et est plus longue à mettre en œuvre que les deux méthodes précédentes.
- Le résultat se base sur une interprétation visuelle subjective des bandes et demande une certaine expertise de la part du biologiste.
- La diversité des souches de *Borrelia* nécessite d'adapter la méthode au contexte épidémiologique du chien.

De ce fait, elle n'est utilisée que dans des cas douteux ou en complément d'une méthode précédente.

Enfin, il existe un test combinant les méthodes ELISA et WB, basé sur la mesure de fluorescence. Cela permet de détecter simultanément si l'animal est immunisé ou non, et quels anticorps il possède. Il teste la présence des anticorps dirigés contre OspA, OspC et OspF ; permettant de conclure directement sur le statut vaccinal de l'individu et sur le stade d'infection.

Ses avantages principaux sont les gains de temps et de coût. (104)

c. Cas particulier de l'antigène C6

La méthode diagnostique de choix à l'heure actuelle se base sur la détection de l'anticorps anti-C6. Il découle de VlsE, une lipoprotéine de surface de *Borrelia burgdorferi* représentant un de ces facteurs de virulences les plus importants. Cette protéine comporte 6 régions invariantes, dont IR6 sur laquelle se trouve le peptide C6. Il a primitivement été isolé d'une souche européenne de *Borrelia garinii*, mais cette région est conservée chez toutes les autres souches du complexe. (101), (66)

Le gène codant pour le peptide C6 est exclusivement exprimé pendant la phase de multiplication bactérienne à l'intérieur de l'hôte, se présentant ainsi comme témoin d'une **infection active**. En effet, l'expression génique des régions variantes est modulée pour échapper au système immunitaire, car seules ces régions sont accessibles aux anticorps. Mais des anticorps contre la région C6 sont produits dans tous les cas, même s'ils n'y accèdent pas. La production d'anticorps contre ces diverses régions, en particulier C6, montre une modulation de l'expression génique de la bactérie. Ceci reflète bien une infection active. (54)

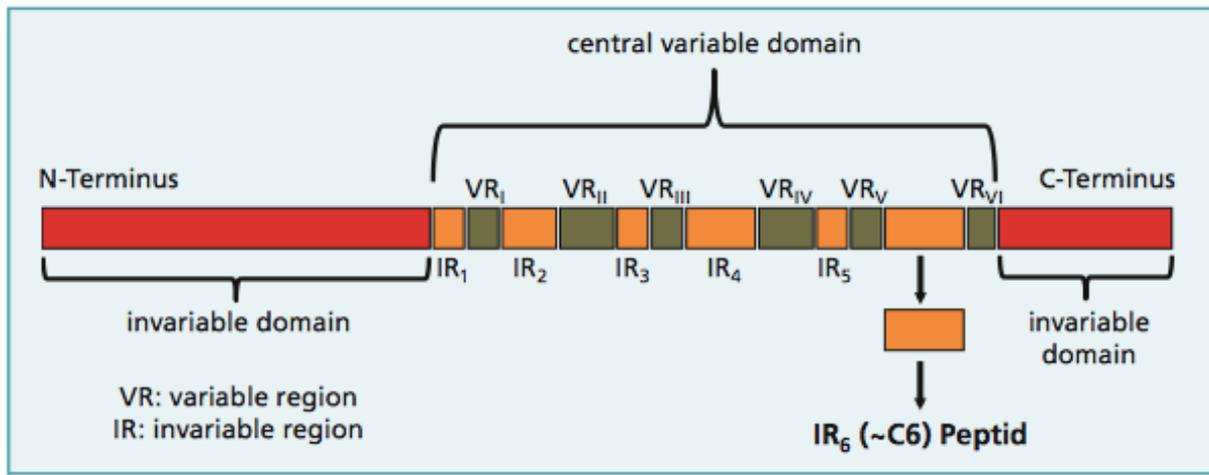


Figure 25 : Structure de la protéine VlsE incluant le peptide C6. D'après (89). VR = Région variante.
IR : Région invariante.

Les anticorps anti-C6 ne sont pas induits par la vaccination. (105)

Aucune réaction croisée n'est rapportée pendant la détection de cet antigène.

Enfin, on remarque chez les chiens infectés une augmentation plus rapide du taux d'anticorps anti-C6 et une diminution plus rapide après traitement que pour les autres anticorps étudiés précédemment. (66), (101), (106)

Il en résulte que la détection spécifique de l'antigène C6 par un test ELISA est plus pertinente pour le diagnostic de la borréliose chez le chien que les tests ELISA préalablement utilisés.

Les avantages de la méthode ELISA listés précédemment restent applicables dans ce cas particulier.

Il s'agit actuellement de la méthode de choix, au détriment du *Western blot*.

Les différents tests sérologiques permettent de confirmer une exposition à l'agent de la maladie de Lyme, mais ne suffisent pas à confirmer une maladie active. Ils doivent toujours être confrontés au contexte clinique. (58)

Dans les techniques de diagnostic indirect, il faut mentionner le **xénodiagnostic**. Il consiste à mettre sur le chien des tiques ixodidés saines et mettre en évidence la bactérie par PCR ou l'isoler. Ce n'est jamais utilisé en routine, mais c'est le cas dans certaines études expérimentales. (107)

4. Diagnostic différentiel

Dans toute démarche diagnostique en médecine vétérinaire, la hiérarchisation des hypothèses est une étape indispensable pour limiter les frais et le temps engagés et instaurer un traitement adapté et précoce.

Les co-infections presque constantes potentialisent l'intensité des signes cliniques observés. (108), (76), (61)

Il faut donc prendre en considération dans le diagnostic différentiel les autres maladies transmises par les tiques ixodidés, à savoir l'anaplasmose et la bartonellose.

De même, il faut envisager un contexte favorable à l'exposition à d'autres vecteurs et aux pathogènes qu'ils transmettent, notamment *Babesia canis*, *Ehrlichia canis*, *Rickettsia rickettsii*, *Mycoplasma sp.* et *Leishmania infantum*. (61)

Ces maladies peuvent toutes être responsables d'un syndrome fébrile. Il existe désormais des tests rapides de dépistage combinant plusieurs maladies vectorielles majeures. (46)

Les hypothèses concernant seulement le syndrome fébrile sont trop nombreuses ; il est important de considérer les autres signes cliniques associés.

Une atteinte centrée sur une ou plusieurs articulations peut faire suspecter une maladie liée aux tiques (cf. plus haut), un traumatisme, un phénomène dégénératif (arthrose) ou une arthrite (septique/à médiation immune). (61)

Un gonflement associé à de la douleur proche d'une articulation doit faire penser à un phénomène infectieux (ostéomyélite), prolifératif (panostéite), inflammatoire (polymyosite), idiopathique (ostéodystrophie hypertrophique) ou néoplasique. (61)

La néphrite de Lyme doit être confronté à toutes les autres causes d'atteintes rénales avec protéinurie héréditaires, à médiation immune ou dégénératives. (60), (109)

Une suspicion de maladie de Lyme doit être faite avec prudence, de nombreux examens complémentaires sont disponibles pour exclure les autres hypothèses. Il est primordial d'inclure dans la démarche le contexte épidémiologique.

5. Conclusion sur le diagnostic en routine

Le diagnostic clinique étant impossible et le diagnostic direct peu fiable et difficile à mettre en œuvre, seules les techniques sérologiques de diagnostic indirect sont utilisées.

Reste à prendre en compte que nombreux sont les chiens séropositifs et asymptomatiques et que le diagnostic sérologique de la maladie de Lyme est en théorie impossible. Il permet de conclure avec certitude à une **exposition** à la bactérie, mais pas d'imputer les signes cliniques présents directement à la borréliose.

Il est très fréquent de découvrir fortuitement la séropositivité d'un chien dont les signes cliniques sont indépendants de la maladie de Lyme.

Pour incriminer la borréliose, on recommande actuellement de confirmer les cinq points suivants :



- Des signes cliniques évocateurs de la maladie de Lyme.
- Un contexte épidémiologique favorable : morsure de tique rapportée dans une zone endémique pour la maladie de Lyme dans les mois précédant l'apparition des symptômes.
- Une réponse positive à un test sérologique, indiquant une exposition au pathogène.
- L'exclusion des autres hypothèses du diagnostic différentiel.
- Une réponse satisfaisante à l'antibiothérapie. (61), (66)

Tableau V : Tableau récapitulant les points forts et faibles des principales méthodes de diagnostic de la borréliose de Lyme chez le chien.

Méthodes	Points forts	Points faibles
Culture et observation directe	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnostic de certitude d'infection active 	<ul style="list-style-type: none"> - Peu spécifique (faible teneur en bactéries des tissus examinés) - Long et fastidieux - Besoin de matériel très spécifique
PCR	<ul style="list-style-type: none"> - Très bonne sensibilité - Ne nécessite pas une quantité important d'ADN 	<ul style="list-style-type: none"> - Dépendant du tissu examiné - Contaminations possibles - Pas distinction des bactéries vivantes des bactéries mortes - Besoin d'un matériel très spécifique
ELISA « classique »	<ul style="list-style-type: none"> - Sensibilité satisfaisante - Quantitatif - Coût modéré - Pratique 	<ul style="list-style-type: none"> - Réactions croisées avec d'autres bactéries - Pas de distinction avec les anticorps vaccinaux - Difficile à standardiser (multiples souches)
IFI	<ul style="list-style-type: none"> - Facile à mettre en œuvre - Semi-quantitatif 	<ul style="list-style-type: none"> - Sensibilité et spécificité non satisfaisantes - Réactions croisées avec d'autres bactéries - Pas de distinction avec les anticorps vaccinaux - Difficile à standardiser (multiples souches)
Western blot	<ul style="list-style-type: none"> - Qualitatif - Différencie les anticorps naturels et vaccinaux - Oriente sur le stade d'infection 	<ul style="list-style-type: none"> - Méthode coûteuse et longue à mettre en œuvre - Interprétation subjective et délicate chez le chien - Difficile à standardiser (multiples souches)
ELISA utilisant le peptide C6	<ul style="list-style-type: none"> - Spécificité et sensibilité très satisfaisantes - Différencie les anticorps naturels et vaccinaux - Oriente sur le stade d'infection - Pas de réactions croisées - Facile à mettre en œuvre - Permet un suivi efficace de la maladie 	<ul style="list-style-type: none"> - Peu d'inconvénients à cette méthode.

De manière plus concrète, les cliniques vétérinaires disposent actuellement de options suivantes (58) :

- Les **SNAP 3DX®** et **SNAP 4DX®** du laboratoire IDEXX qui confirment ou non l'exposition à *Borrelia burgdorferi*, *Ehrlichia canis*, *Dirofilaria immitis* et *Anaplasma phagocytophilum* pour le 4. Ils sont disponibles en Europe et Amérique du nord et donnent une réponse qualitative (Test ELISA) : Le chien a été exposé ou non à *Borrelia burgdorferi*. (110) Il s'agit d'un test de diagnostic rapide.
- Le **QUANT C6®** du laboratoire IDEXX qui permet de quantifier le taux d'anticorps anti-C6. Il n'est pas utilisé à l'origine pour le diagnostic, mais en complément du test précédent pour orienter la démarche thérapeutique et en suivre l'efficacité. (110)
- Le **Vetscan® rapid** du laboratoire Abaxis, qui existe pour Lyme seulement ou couplé aux pathogènes cités précédemment. (111) Il est disponible en Amérique du nord et est basé sur un test ELISA classique. Il s'agit d'un test de diagnostic rapide.
- Le test **Accuplex 4®** du laboratoire Antech qui teste simultanément les anticorps dirigés contre les 4 pathogènes. Il s'agit d'un couplage ELISA-Western blot basé sur une méthode de fluorescence. Il n'est pas disponible en Europe
- Le test **Multiplex®** disponible à l'université Cornell se base sur la même méthode que l'Accuplex4 mais se limite à *Borrelia burgdorferi*. Il n'est disponible que dans le centre vétérinaire où il a été mis au point.

En France, la majorité des cliniques vétérinaires ayant une activité canine possèdent des kits rapides SNAP 4DX.

D. Traitements et prévention

1. Quand et comment traiter la borréliose chez le chien

1. *Instauration du traitement*

La décision finale de mettre en place un traitement revient au clinicien en charge du chien. Mais des recommandations sont régulièrement publiées, visant à uniformiser les prises en charge et aider les cliniciens dans leur démarche, bien que des divergences persistent. (66), (58), (112)

Il est acté que tout chien **séropositif et symptomatique** doit recevoir un traitement antibiotique. (58)

Le traitement d'un chien **séropositif, asymptomatique et non protéinurique** reste sujet à débat mais les recommandations actuelles tendent largement vers une absence du traitement.

Le traitement simultané des co-infections bactériennes et la prévention d'apparition d'éventuels signes cliniques de Lyme sont les raisons principales des vétérinaires préconisant le traitement dans ce cas. (58)

Certains auteurs préconisent de traiter si le taux d'anticorps anti-C6 est supérieur à 30 UI/mL, plus particulièrement si le chien est sujet aux boiteries. Cela reste très controversé car un taux élevé indique en effet une infection active, mais ne permet pas de prédire l'apparition de signes cliniques. (110), (58)

Le dernier cas concerne les individus **séropositifs, asymptomatiques et protéinuriques**. On ne dispose pas de moyen pour imputer avec certitude la glomérulopathie à la maladie de Lyme. Mais une potentielle origine infectieuse suffit à justifier la mise en place d'un traitement antibiotique dans ce cas. La protéinurie devra être traitée conjointement. (112), (60), (58)

De manière concrète, deux cas se présentent en pratique vétérinaire courante :

- Le chien présente des signes cliniques.
Un test sérologique rapide révèle une exposition à *Borrelia burgdorferi*.
Le chien est mis sous traitement.
- Le chien ne présente pas de signes cliniques de Lyme.
Sa séropositivité est découverte fortuitement.
Dans ce cas, une analyse d'urine est préconisée et l'antibiothérapie sera instaurée en fonction du taux de protéines urinaires.

Une fois décidé, le traitement devra être mis en place le plus rapidement possible.

2. Les traitements classiques

a. L'antibiothérapie

Actuellement, chez le chien on ne connaît ni la durée optimale de traitement, ni la meilleure molécule à utiliser.

Étant donné le comportement de *Borrelia burgdorferi* au sein de l'hôte, une antibiothérapie longue (>3 semaines) est préconisée même en cas de réponse clinique rapide et efficace.

Concernant la molécule à utiliser, de nombreux antibiotiques sont disponibles et ont montré leur efficacité.

La décision devra prendre en compte le coût de traitement, les effets secondaires, le statut du chien (âge, intolérances...), la facilité d'administration et enfin les recommandations récentes sur l'utilisation raisonnée des antibiotiques.

Les **β -lactamines** et les **tétracyclines** sont les plus communément utilisées en France de par leur efficacité avérée, leur faible coût et leur disponibilité dans toutes les cliniques vétérinaires. (66), (58)

Parmi elles, l'amoxicilline et la doxycycline sont les plus courantes. La doxycycline est intéressante de par son efficacité contre les principaux pathogènes responsables de co-infections. Ces effets secondaires majeurs (photosensibilisation et troubles gastriques) doivent être envisagés au cas par cas.

Récemment, la céfovécine a montré une efficacité tout aussi bonne que les molécules des deux familles précédentes et présente l'avantage d'une administration très peu contraignante. (113)

Cependant, elle est intégrée dans la liste des antibiotiques critiques et son utilisation pour traiter une maladie de Lyme devra être justifiée.

Tableau VI : Molécules antibiotiques disponibles pour le traitement de la maladie de Lyme chez le chien et leurs recommandations d'usage. D'après (58).
Les molécules en rouge correspondent aux antibiotiques critiques.

Antibiotique	Durée de traitement	Posologie et voie d'administration
Doxycycline ou minocycline	30 jours	10 mg/kg PO/IV SID ou BID
Amoxicilline	30 jours	20 mg/kg PO TID
Azythromycine	10 à 20 jours	25 mg/kg PO SID
Clarithromycine	30 jours	7,5-12,5 mg/kg PO BID
Erythromycine	30 jours	25 mg/kg PO BID ou TID
Céfotaxime	14 à 30 jours	20 mg/kg IV TID
Ceftriaxone	14 à 30 jours	25 mg/kg IV/SC SID
Céfovécine	28 jours	8 mg/kg SC 2 fois à 14 jours d'intervalle

b. Les traitements adjuvants

Analgésie

En cas d'arthrite aiguë, une bonne réponse clinique est généralement observée en 1 à 2 jours suite à une antibiothérapie adaptée. (58)

Cependant, un traitement analgésique supplémentaire pourra être envisagé, notamment lors de boiterie très sévère. L'usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peut s'avérer bénéfique. Il faudra cependant anticiper les effets secondaires gastriques, notamment si on les associe à la doxycycline. (66)

Sans réponse au traitement, et si une arthrite auto-immune est suspectée, un traitement immunosuppresseur à base de glucocorticoïdes devra être prescrit. Il sera

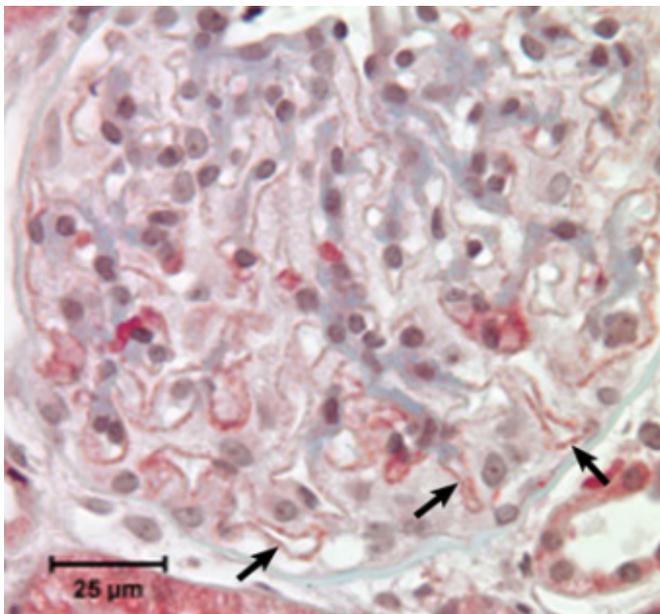
préférable de ne pas avoir préalablement administré des AINS pour limiter les risques d'ulcération gastrique. (58)

Le recours aux corticoïdes pour une action anti-inflammatoire sur l'arthrite est pour la majorité déconseillé.

Traitement de la protéinurie

Chez des chiens séropositifs, la protéinurie si elle existe ne devra être prise en charge médicalement dès lors que le rapport protéine/créatinine urinaire (RPCU) dépasse 0,5. Pour des individus cliniquement stables, non azotémiques avec des signes de protéinurie légère, seront rajoutés aux anti-infectieux un inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone, un régime adapté, un antithrombotique et un antihypertenseur au besoin. Un consensus sur la démarche thérapeutique à suivre pour les animaux protéinuriques a été établi en 2013. (114)

En cas d'azotémie associée, de signes d'une progression de l'atteinte glomérulaire ou de complications, une biopsie rénale devra être réalisée pour explorer une origine auto-immune. Si elle est confirmée par la biopsie, un traitement immunosuppresseur sera rajouté. Ce sera le cas même en l'absence de biopsie pour des chiens ne répondant pas au traitement et ceux présentant une azotémie ou une hypoalbuminémie sévères. (112)



Les flèches indiquent des dépôts immuns sur la membrane basale glomérulaire.

Figure 26 : Observation microscopique (X100) d'une coupe de glomérule rénal de chien coloré par le trichrome de Masson. D'après (115)

Il existe dans ce cas également un consensus de recommandations à suivre pour les vétérinaires. Le mycophénolate est la molécule à utiliser en première intention. L'usage des glucocorticoïdes est également indiqué dans ce cas, en prenant en compte les potentiels effets secondaires. Ils doivent être administrés à la dose minimale efficace et sur une courte durée.

D'autres molécules à effet immunosuppresseur sont disponibles (chlorambucil, ciclosporine, cyclophosphamide et aziathioprine). (115)

3. *Suivi*

a. **Suivi de l'efficacité du traitement**

Généralement, un traitement efficace donne une réponse clinique satisfaisante en **1 à 2 jours**. (66) Le recours aux AINS est parfois controversé car ils peuvent masquer la réponse clinique aux antibiotiques.

Une étude visant à mesurer l'intérêt de la méthode PCR dans le suivi de l'efficacité du traitement antibiotique semble en faire un bon indicateur car tous les animaux positifs en PCR sanguine étaient négatifs après le traitement. (116) Ceci reste tout de même discutable, d'une part à cause des limites de la méthode (évoquées précédemment), notamment la non différenciation entre du matériel génétique viable ou non. D'autre part, certains échecs thérapeutiques avec persistance des symptômes sont associés à une PCR positive.

Actuellement, le meilleur indicateur de l'efficacité de l'antibiothérapie semble être le **suivi quantitatif des anticorps anti-C6**. Leur taux reflète bien la présence de pathogènes vivants dans l'organisme. (54)

Une étude en 2001 sur des singes a montré une diminution rapide du taux d'anticorps anti-C6 après traitement, et un taux stable en l'absence de traitement. Une étude sur des chiens infectés expérimentalement a également montré un taux constant pendant 69 semaines en l'absence de traitement. (117)

Une étude similaire en 2008 a été réalisée sur 132 chiens asymptomatiques, dont 68 étaient séropositifs suite à une exposition naturelle. (118) Parmi eux, un groupe témoin n'a pas reçu d'antibiothérapie. Les autres ont été traités avec de la doxycycline ou de l'amoxicilline pendant 28 jours.

Contrairement à l'étude précédente, on observe une baisse de 12,9% du taux d'anticorps anti-C6 en 12 mois au sein du lot témoin (non traité).

Les chiens dont ce taux était supérieur à 29 UI/mL avant traitement présentent une baisse de 68% au bout de 6 mois et de 83,3% au bout de 12 mois. Ces valeurs sont très significatives en comparaison avec le groupe témoin.

Chez les individus dont le taux initial était bas (<29 UI/mL) avant traitement, il ne varie que très peu pendant les 12 mois suivant le traitement. Ceci peut résulter d'une persistance de la stimulation antigénique par un faible taux de pathogènes non accessibles aux antibiotique (Cf. page suivante)

La limite de 29 UI/mL a été fixée *a posteriori*, et ne peut être utilisée seulement pour prédire d'une chute importante de ces anticorps après antibiothérapie.

Les résultats de cette étude montrent l'intérêt de doser les anticorps dirigés contre C6 avant le traitement et 6 mois après, dès lors que le taux initial dépasse 29 UI/mL.

Une chute supérieure à 58,3% au bout de 6 mois permet de considérer un traitement satisfaisant.

Les recommandations du laboratoire IDEXX pour l'utilisation de leur test rapide Quant C6 fixent ce paramètre à 50% au bout de 6 mois.

Une diminution inférieure à 50% doit amener à considérer une mauvaise observance du traitement, une résistance aux antibiotiques, une réexposition à la bactérie pendant le traitement ou infection chronique.

Pour les individus protéinuriques, des analyses d'urine fréquentes doivent être réalisées tant qu'un RPCU satisfaisant inférieur à 0,5 n'est pas atteint. (114)

b. Echecs thérapeutiques

On peut envisager l'échec de l'antibiothérapie de deux manières, par la persistance ou la réapparition des signes cliniques ou par la persistance de la bactérie au sein de l'individu malgré le traitement. Ceci peut être mis en évidence directement (par observation ou PCR sur une biopsie du tissu impliqué) ou suggéré par un taux faible mais persistant d'anticorps anti-C6 (cf plus haut). (118)

Une dose inadaptée, une durée de traitement trop courte ou une mauvaise observance du traitement par les propriétaires sont des causes évidentes d'échecs thérapeutiques.

Elles devront être considérées attentivement avant d'envisager une résistance aux antibiotiques. (87)

De nombreuses études sur des animaux de laboratoires (souris et macaques) ont montré la persistance de *Borrelia burgdorferi* après un traitement antibiotique adapté. (119), (120)

La persistance de *Borrelia burgdorferi* a de même été démontrée chez des chiens infectés expérimentalement. Cette étude s'est basée sur 18 chiens dont 6 n'ont pas été traités, 6 ont été traités avec de l'amoxicilline et 6 avec de la doxycycline. La bactérie a pu être isolée soit post-mortem ou sur une biopsie cutanée chez 3 des 12 individus traités ainsi que chez tous les individus infectés n'ayant pas reçu d'antibiotiques. Des PCR ont été réalisées très régulièrement avant et après traitement pendant environ 3 mois, sur des biopsies de peau ou des prélèvements post-mortem. Des résultats positifs sont retrouvés chez tous les chiens avant le traitement et au moins une fois après traitement.

Enfin, certains chiens n'ont pas été euthanasiés et isolés et leurs anticorps ont été dosés régulièrement. La moitié de ces chiens ont vu leur taux d'anticorps baisser après le traitement, et augmenter à nouveau 6 mois après la fin du traitement.

Tous ces éléments suggèrent une persistance de l'agent pathogène malgré le traitement antibiotique. (121)

Il est aujourd'hui admis que les spirochètes ont la capacité de faire face à un milieu hostile, notamment en présence d'antibiotiques de deux manières principales : La transformation morphologique et la production d'un biofilm. (122), (123)

Le **pléomorphisme** de *Borrelia burgdorferi* a été largement étudié. Il correspond à la transformation des spirochètes ondulées mobiles en des structures kystiques immobiles. Dans la littérature, on retrouve les termes « granules », « bactéries de forme L », « sphéroblastes ». Tous correspondent à la forme de persistance de *Borrelia burgdorferi*.

Plusieurs études ont suivi la formation de ces structures *in vitro* après la mise en contact de la bactérie avec les différents antibiotiques utilisés. (124), (125)

Des mécanismes de bourgeonnement, de fusion de membranes entre elle aboutissent à ces structures kystiques. Ces structures peuvent se former très rapidement *in vitro*. (126)

Elles sont immobiles, non cultivables et très résistantes aux antibiotiques. (123), (107)

Ce phénomène est réversible *in vivo* et *in vitro*. En effet, ces structures peuvent retrouver leur aspect spiralé et leur mobilité après un long délai sans exposition aux antibiotiques ou *in vitro* dans un milieu adapté. (127)

Ces structures correspondent donc à la forme viable persistante dans les tissus de l'hôte. Elles peuvent expliquer la persistance d'un faible titre en anticorps, et la réapparition de symptômes longtemps après l'arrêt du traitement, sans réexposition. (121)

Des remaniements physico-chimiques de la paroi bactérienne sont à l'origine de ce phénomène. Ils sont sous l'influence de différentes voies de régulation. (128) Elles sont délicates à étudier de par le fait que les formes persistantes ne peuvent pas être mises en culture. (107)

Les tétracyclines ainsi que les macrolides semblent induire moins de formes résistantes que les pénicillines et la ceftriaxone. (61), (128)

2. Mesures de prophylaxie

Les trois étapes majeures nécessaires pour que le chien soit infecté sont :

- Un contact avec le vecteur
- La transmission de la bactérie par le vecteur
- Le développement de la bactérie

Les mesures de prévention doivent donc cibler individuellement ou simultanément ces étapes.

1. Prévention de la transmission de la maladie

a. Lutte contre les vecteurs et les réservoirs

Limiter le contact avec les tiques ixodidés est la mesure la plus importante dans la prévention de la maladie de Lyme ainsi que des autres maladies vectorielles.

La lutte **mécanique** peut se faire en rendant le milieu défavorable aux vecteurs. Ceci est illusoire dans les zones forestières mais peut être envisagé dans les jardins. Tondre la pelouse très régulièrement, retirer les tas de feuilles et de branches, supprimer les

arbustes sont des mesures simples à réaliser dans son jardin qui rendent le milieu moins propice aux vecteurs ainsi qu'aux réservoirs. (58), (129)

De nombreux produits **chimiques** répulsifs et/ou acaricides ont prouvé leur efficacité. Cependant, leur utilisation sur le biotope est très limitée aux particuliers de par leur coût et les questions écologiques que cela engendre.

Divers produits naturels représentent une alternative pour les personnes réticentes à l'utilisation de produits chimiques, notamment à base d'huiles essentielles. (129)

La lutte contre les réservoirs est également illusoire dans les zones forestières et se limite aux propriétés privées, en luttant contre les rongeurs sauvages avec des anticoagulants classiques par exemple.

b. Traitements répulsifs et acaricides

Un panel très large de molécules existe pour prévenir l'infestation par les tiques mais aussi d'autres arthropodes. L'utilisation des antiparasitaires externes est vivement conseillée **toute l'année** pour limiter les risques de transmission de la borréliose, des autres maladies transmises par les acariens, les puces et les phlébotomes, ainsi que les maladies dermatologiques engendrées par leur présence.

Les molécules utilisées sont l'amitraz, le fipronil, le pyriple, les pyréthrinoïdes et les isoxazolines. Des formulations topiques et systémiques sont disponibles.

Le choix devra se faire de manière à optimiser l'observance du traitement par les propriétaires. Il faudra notamment discuter avec eux de leur capacité à administrer correctement les spot-on ou les comprimés à des chiens réticents et leur assiduité à respecter les intervalles. Les colliers sont une bonne alternative mais doivent être bien serrés et ne sont pas indiqués pour des chiens qui se baignent régulièrement. (58)

Le **fipronil** est largement utilisé en France. Dans les zones à forte densité de tiques, il est cependant déconseillé car il n'est pas répulsif et ne tue les tiques qu'au bout de 24h d'attachement. Son association récente avec l'**amitraz** a été montrée efficace pour prévenir de la transmission de *Borrelia burgdorferi*. (130) L'amitraz seul est disponible sous forme de collier et présente un caractère répulsif et acaricide sur les tiques. (131)

Les **pyréthrinoïdes** sont disponibles sous différentes formulations, sont répulsifs et acaricides, donc efficaces pour prévenir de la borréliose. Cependant, ils sont très toxiques pour les chats.

Récemment, les **isoxazolines** sont arrivées sur le marché. Elles sont exclusivement sous forme de comprimés. Elles ne sont pas répulsives mais leur activité acaricide est complètement efficace au bout de 12h pour le fluralaner (132) et 24h pour la sarolaner (133).

Les différents produits commercialisés sont listés dans le tableau VII.

c. Retrait des tiques

Dans les zones endémiques, il est recommandé d'inspecter scrupuleusement les chiens. L'idéal est de le faire quotidiennement, surtout après les ballades. Les pelages sombres et fournis rendent parfois cette manipulation délicate.

Même en cas de traitement acaricide en cours, il est primordial d'enlever la tique le plus tôt possible. Un retrait précoce réduit les risques de transmission des maladies vectorielles, notamment les rickettsioses et l'anaplasmose qui sont transmises dès le premier jour. Pour *Borrelia*, ce délai est plus généralement de 2 à 3 jours. (58) Moins la tique est gorgée, plus le retrait est simple.

Le retrait de la tique se fait manuellement avec un crochet à tique spécial dans l'idéal, ou un pince classique sinon.



Le geste consiste à entourer la tique des deux crochets et de tourner lentement dans le même sens jusqu'à sentir qu'elle se détache.

Le crochet à tique permet théoriquement un retrait efficace de tout l'appareil buccal.

Une fois retirée, il est conseillé de désinfecter le point de morsure et de surveiller l'état général du chien pendant quelques jours, pour appréhender l'apparition d'éventuels symptômes de Lyme ou des autres maladies vectorielles.

Figure 27 : Technique de retrait manuel d'une tique gorgée sur un chien. D'après (134)

Tableau VII : Molécules actives contre *Ixodes ricinus* disponibles en France utilisables chez le chien.
D'après (135)

Molécules actives	Nom déposé	Formulation	Durée d'action
Perméthrine	Vectra® 3D	Spot-on	4 semaines
	Activyl Tick plus®	Spot-on	5 semaines
	Advantix®	Spot-on	4 semaines
	Dog-net®	Spot-on	4 semaines
	Dog-net®	Spray	5 semaines
	Duowin®	Spray	4 semaines
	Pulvex®	Shampooing/Spot-on	4 semaines
Deltaméthrine	Scalibor®	Collier	6 mois
Fluméthrine	Seresto®	Collier	8 mois
Tétraméthrine		Shampooing	
Perméthrine + Fipronil	Effitix®	Spot-on	4 semaines
	Frontline Tri-act®	Spot-on	4 semaines
	Synergix®	Spot-on	4 semaines
Amitraz	Preventic®	Collier	4 mois
Amitraz + Fipronil	Certifect®	Spot-on	5 semaines
Fipronil	Effipro duo®	Spot-on	2 semaines
	Effipro®	Spot-on/Spray	4 semaines
	Elliminall®	Spot-on/Spray	4 semaines
	Fiprokil®	Spot-on	4 semaines
	Flevox®	Spot-on/Spray	3 semaines
	Frontline®	Spot-on/Spray	4 semaines
	Tick-puss®	Spray	4 semaines
Pyriprole	Pract-tic®	Spot-on	4 semaines
Fluralaner	Bravecto®	Comprimés/Spot-on	12 semaines
Iotalaner	Cerdelio®	Comprimés	4 semaines
Afoxolaner	Nexgard®	Comprimés	4 semaines
Sarolanel	Simparica®	Comprimés	5 semaines
Dimpylate	Biocanipro®	Collier	200 jours

Les molécules en jaune correspondent à la famille des pyréthrinoïdes.

Les molécules en rouge correspondent à la famille des isoxazolines.

Les autres constituants non actifs contre les tiques ne sont pas mentionnés.

2. Prévention du développement de la maladie : La vaccination

Bien qu'il ait été prouvé que l'utilisation de produits répulsifs et acaricides soit très efficace pour limiter les risques de transmission, il peut être parfois recommander d'y associer une prophylaxie vaccinale, dans les zones endémiques notamment. (58)

a. Vaccins actuels, protocoles et effets secondaires

Un seul vaccin est disponible à ce jour en Europe. Il s'agit de **Merilym 3®**, commercialisé par le laboratoire Boehringer.

Il s'agit d'un vaccin inactivé et adjuvé composé de trois souches de bactéries inactivées : *Borrelia afzelii*, *B. garinii* et *B.b sensu stricto*.

Il est recommandé de commencer la vaccination à partir de l'âge de 12 semaines. La primo-vaccination consiste en deux injections espacées de 3 à 5 semaines. Puis, un rappel annuel doit être effectué.

Dans l'idéal, le rappel doit être fait avant la saison d'activité des tiques.

Les effets indésirables rapportés sont une hyperthermie transitoire, une réaction inflammatoire locale au site d'injection et une réaction d'hypersensibilité de manière anecdotique. (136)

Le panel de vaccins disponible est beaucoup plus large en Amérique du nord :

- Le **Recombitek® Lyme** de Boehringer, vaccin non adjuvé contenant la protéine OspA purifiée et inactivée. (137)
- Le **LymeVax®** de Zoetis, le **Duramune Lyme®** de Elanco et le **Nobivac® Lyme** de Merck. Ces trois vaccins adjuvés contiennent simultanément deux souches inactivées, à l'origine de la production d'anticorps contre OspA et OspC.
- Le **Vanguard® crLyme** par Zoetis disponible depuis peu de temps. Il contient la protéine OspA inactivée ainsi que du matériel génétique provenant de 7 types de protéines OspC différentes.

Dans tous les cas, la vaccination est possible dès 9 semaines d'âge (8 pour le Vanguard®) avec une deuxième injection pour la primo-vaccination, et des rappels annuels.

Une baisse d'état général, de l'hyperthermie, une réaction d'hypersensibilité peuvent survenir dans de rares cas.

b. Fonctionnement des vaccins

De nombreuses protéines antigéniques interviennent dans la pathogénie de la maladie de Lyme au niveau du vecteur, puis au niveau de l'hôte. De nombreuses études ont été menées autour de ces protéines dans l'optique d'établir un vaccin satisfaisant pour la protection qu'il assure ainsi que sa sécurité d'utilisation. (54), (138)

Le gène codant pour la lipoprotéine OspA est exprimé avant le repas sanguin, celle-ci permettant l'ancrage de *Borrelia burgdorferi* dans l'appareil digestif de la tique vectrice. (54)

Historiquement, cette protéine a été la cible des préparations vaccinales. En effet, les vaccins composés de bactéries entières inactivées ou ceux contenant la protéine OspA recombinante (rOspA) stimulent la production d'anticorps anti-OspA. Ceux-ci sont ingérés au cours du repas sanguin et éliminent directement le pathogène à l'intérieur de la tique, avant qu'il ne puisse gagner les glandes salivaires. (139)

Cependant, une transmission de *B. burgdorferi* reste possible dans 10% des cas avec les vaccins inactivés et jusqu'à 40% des cas pour ceux avec rOspA. (61), (58), (139)

Une autre étude a montré que la protection était meilleure après vaccination avec des bactéries entières inactivées, exprimant en plus la protéine OspB, qu'avec seulement rOspA. (140)

La protéine OspA est très rapidement inhibée après le début du repas sanguin et certaines souches ne l'expriment pas, pouvant expliquer que les anticorps anti-OspA ne suffisent pas à assurer une protection totale contre la transmission de la bactérie. (54), (58), (140), (141)

De plus, les anticorps anti-OspA sont spécifiques des différentes espèces de *Borrelia* (141). Ce critère doit être pris en compte particulièrement en Europe où trois espèces différentes sont responsables de l'infection chez le chien. Le vaccin Merilym® préalablement commercialisé en Europe ne contenait qu'une seule souche inactivée de *B. burgdorferi sensu stricto*. Le Merilym 3® qui le remplace aujourd'hui pallie à cette contrainte en associant *B. afzelii* et *B. garinii* à la valence *B. burgdorferi sensu stricto*.

L'autre antigène ciblé par la recherche sur les vaccins est la protéine de surface OspC. Le gène est exprimé pendant le repas sanguin dans le vecteur, et pendant les premiers stades d'infection de l'hôte. Cette protéine est plus particulièrement responsable de la migration des spirochètes du tube digestif vers les glandes salivaires des tiques. (54)

L'implication des anticorps anti-OspC était suspectée depuis des années, notamment pour expliquer la meilleure protection vaccinale conférée par les vaccins à bactéries entières par rapport aux vaccins n'impliquant que rOspA. (140) Ils n'ont que très peu été étudiés jusqu'à cette dernière décennie. La grande hétérogénéité antigénique de cette protéine implique la difficulté de mettre en place une réponse immunitaire efficace et reproductible.

Cependant, une région immuno-dominante appelée C7 ou C10 a été mise en évidence. Il s'agit d'un épitope (zone de l'antigène reconnue spécifiquement par l'anticorps) se trouvant en région terminale de la protéine et qui est conservée chez différentes espèces de spirochètes. (142), (143), (144)

Un vaccin adjuvé combinant une souche à l'origine d'une production d'anticorps anti-OspA et une autre souche générant des anticorps anti-OspC particulièrement dirigés contre cet épitope a été mis au point en 2008.

Les troubles articulaires, les anticorps spécifiques à l'exposition naturelle à *Borrelia burgdorferi* ainsi que la bactérie elle-même étaient absents chez tous les chiens vaccinés. Au sein des animaux témoins, la bactérie a été isolée de biopsies cutanées chez 93% et de biopsies articulaires chez 53% de ceux-ci. Plus de la moitié ont développé des troubles articulaires et la quasi-totalité a produit des anticorps spécifiques d'une infection active. (143)

Ces résultats sont en faveur d'une protection efficace contre la maladie de Lyme par ce type de vaccin. Une étude complémentaire a déterminé que ce vaccin confère une protection efficace contre l'infection pendant un an. (139)

Les recherches actuelles tendent à montrer que les parties variables des protéines OspC sont immuno-dominantes et que la grande variabilité antigénique de ces protéines doit être prise en compte pour la mise au point des vaccins. (142)

On compte une trentaine de types de protéines OspC différentes, sachant que ce ne sont pas les mêmes qui sont impliquées dans la pathogénie de la maladie chez l'Homme et chez le chien. Une étude de 2013 dans l'est des Etats-Unis a identifié 11 types de protéines OspC chez des chiens infectés. (145)

Un mélange direct de ces protéines au sein du vaccin ne permet pas d'obtenir une réponse immunitaire satisfaisante. Ceci a conduit à la construction d'une protéine chimérique constituée de matériel antigénique de 7 types d'OspC différents. L'association de cette protéine chimérique à la protéine OspA est à l'origine de la mise sur le marché en 2015 du vaccin Vanguard® crLyme. (146)

c. Discussions autour des vaccins

Prise de décision

Seulement 5% des chiens infectés développent des signes cliniques et 2% des chiens vaccinés peuvent présenter des effets secondaires. (61) Se pose alors la question de l'intérêt à vacciner. De plus, les animaux symptomatiques répondent bien au traitement antibiotique.

Cependant, même en l'absence de signes cliniques, les chiens n'éliminent pas systématiquement la bactérie pathogène. Le fait de vacciner peut prévenir l'apparition de formes persistantes et réduire l'incidence de lésions histologiques associées. (147)

Dans les régions endémiques, la vaccination permet par ailleurs de limiter la transmission de la maladie. Une tique qui se gorge sur un chien vacciné va acquérir des anticorps anti-OspA, ce qui bloque la transmission de la bactérie à l'hôte suivant, et en fin de compte à l'Homme. (148)

Sécurité

Bien que les effets secondaires soient très rares, un choc anaphylactique possiblement mortel peut arriver. (61)

Les opposants à la vaccination de routine mettent en avant l'aspect pro-inflammatoire de la protéine OspA présente dans tous les vaccins, à l'origine d'arthrite sévère dans un modèle expérimental. (149) D'autre part, la formation de complexes immuns post-vaccinaux est suspectée et serait impliquée dans la pathogénie de la néphrite de Lyme. Encore une fois, le manque de modèle expérimental de cette forme de la maladie empêche de déterminer l'intérêt potentiel de la vaccination. (58)

Vaccination après exposition

Il est démontré que la vaccination est plus efficace chez des chiens séronégatifs, d'où l'intérêt de réaliser la primo-vaccination dès le plus jeune âge. Dans tous les cas, les vaccins utilisant rOspA ne présentent pas d'intérêt après une exposition naturelle. (66)
La vaccination des chiens séropositifs peut se justifier par la diversité de souches de bactéries pathogènes et des réactions immunitaires spécifiques qu'elles engendrent. (58)

 La vaccination ne peut en aucun cas se substituer à un traitement préventif contre les tiques et n'est qu'une mesure complémentaire aux mesures prophylactiques sanitaires indispensables.
Les animaux symptomatiques ne doivent pas être vaccinés.

En France, le vaccin Merilym 3® n'est que très peu réalisé en routine. Les meilleurs candidats sont les chiens de chasse pour qui il est généralement réalisé en même temps que le vaccin contre la piroplasmose. (136)

3. Antibio prophylaxie

Une antibiothérapie préventive pourrait être envisagée si on trouve une tique gorgée sur un chien dans une zone endémique.

Une étude expérimentale sur des souris (150) a montré que 74% des souris ayant reçu de la doxycycline en prévention le jour du retrait de la tique étaient protégées contre l'infection. Cette mesure prophylactique a de même été montrée utile chez l'Homme. Dans l'espèce canine, le risque d'effets secondaires liés au traitement antibiotique semble aussi important que celui de développer la maladie. Et cette mesure prophylactique n'est en routine que très peu utilisée.

En revanche, une surveillance clinique, voire un dosage des anticorps anti-C6 sont recommandés dans ce cas.

Borréliose de Lyme et autres espèces d'intérêt vétérinaire

Le chat

L'espèce féline représente un hôte possible pour le repas sanguin des tiques *Ixodes*. La séroprévalence des chats a été étudiée dans une zone endémique au nord-est des Etats-Unis. Environ 50% des chats sont séropositifs à *Borrelia burgdorferi*. (151) Cependant, il n'a toujours pas été décrit de cas de chat malade suite à une infection naturelle à *B. burgdorferi*. Les chats infectés expérimentalement ne développent **pas de signes cliniques**. Dans les zones endémiques, certains signes cliniques pourraient être imputables à la borréliose, mais rien ne le prouve pour l'instant. De plus, comme vu précédemment chez le chien, les co-infections sont fréquentes chez le chat et il est difficile de discerner à quel pathogène attribuer les observations cliniques. Très peu de recherches ont été menées pour déterminer les raisons expliquant l'absence de développement dans la maladie. (58), (66)

Le cheval

Les pathogènes responsables de la maladie chez le cheval sont les mêmes que chez le chien. De même, le cheval ne représente pas un réservoir de la bactérie et est généralement asymptomatique. Dans les zones endémiques, la séroprévalence dans cette espèce se chiffre entre 30 et 40%, et seulement 9% présentent des signes cliniques. Le diagnostic ne peut être basé que sur l'observation clinique et ne peut être confirmée que par une sérologie positive.

Les signes cliniques d'appel sont les mêmes que dans l'espèce canine, à savoir fièvre, amaigrissement, boiteries et arthrites. Des uvéites, des manifestations dermatologiques (alopécie, urticaire), des troubles de la reproduction, des troubles cardiaques et nerveux sont également décrits dans cette espèce. (152)

Les bovins

La maladie des bovins est peu étudiée, ni documentée. Des études ponctuelles en Europe montrent une séroprévalence moyenne de 25% au sein des troupeaux.

L'infection expérimentale chez les bovins ne met en évidence aucun signe clinique.

La maladie est souvent sub-clinique et les signes sont très peu évocateurs, ce qui explique qu'elle est souvent sous-diagnostiquée par les praticiens sur le terrain, et qu'il y a peu de cas bien documentés.

Les signes cliniques d'alerte sont de l'hyperthermie, une chute de production et des boiteries liées à de l'arthrite d'un ou plusieurs membres pouvant être sévère. (153), (154)



Figure 28 : Arthrite de Lyme chez un veau présentant un gonflement important des carpes

On peut parfois observer des signes évocateurs d'une maladie polysystémique : œdèmes, diarrhées, signes cutanés, glomérulonéphrite et troubles de la reproduction. Contrairement aux chevaux, les bovins ne présentent pas de signes cliniques nerveux ni oculaires. (153)

Les petits ruminants

De même chez les petits ruminants, la maladie existe mais est très peu surveillée ni documentée. Son évolution est chronique, sub-clinique et très souvent asymptomatique. Elle peut se traduire par des boiteries. (155)

Conclusion partielle – Partie II

- Les chiens infectés ne développent des signes cliniques que dans 5% des cas.
- Les signes cliniques prédominant sont le syndrome fébrile et les boiteries. Une atteinte rénale est possible mais l'implication de *Borrelia burgdorferi* n'est pas encore clairement établie.
- Les méthodes de diagnostic direct sont très peu utilisées en routine.
- Le diagnostic définitif de borréliose chez un chien séropositif doit se baser sur un contexte épidémiologique favorable, des signes cliniques concordants, l'exclusion des autres hypothèses et la réponse au traitement.
- Une évaluation de la protéinurie est recommandée chez tous les chiens séropositifs.
- Le traitement de première intention est de la doxycycline à 10 mg/kg/j pendant un mois.
- Il n'est pas recommandé de traiter les chiens séropositifs asymptomatiques.
- La prévention passe prioritairement par la sensibilisation des propriétaires aux maladies vectorielles, l'inspection des chiens et le retrait des tiques ainsi que l'administration de molécules préventives.
- La vaccination peut être envisagée mais cela reste controversé. Un seul vaccin est disponible en France, alors qu'il en existe plusieurs types aux Etats-Unis
- Il est important de prendre en considération l'importance des co-infections pour le diagnostic, le traitement et la prévention.

Il s'agit d'une maladie avec des symptômes peu fréquents, peu sévères et de bon pronostic.

Le chien et l'Homme sont fréquemment cités conjointement dans la littérature. Malgré une place similaire dans le cycle, l'impact médical, économique et social est très différent entre ces deux espèces.

III. Maladie de Lyme et santé publique : Les grands débats

La maladie de Lyme est la maladie transmise par les tiques la plus répandue dans l'hémisphère nord.

Le tableau clinique est très variable et même si elle est rarement mortelle, certains symptômes peuvent être très invalidants.

L'incidence est en constante augmentation depuis les années 80 et est ainsi de plus en plus connue des populations. De par la complexité du diagnostic et du traitement des différentes formes, on assiste aujourd'hui à l'émergence d'une polémique très médiatisée.

Dans ce contexte s'inscrit un questionnement sur le risque représenté par la possession d'un animal de compagnie.

Cette partie se focalisera principalement sur l'impact de cette maladie au niveau national.

A. État des lieux actuel de la maladie humaine

1. Données épidémiologiques

L'Homme tenant la même place d'hôte accidentel que le chien, il peut être contaminé par des tiques du genre *Ixodes* au stade nymphe préférentiellement ou adulte.

Les espèces dont la pathogénicité chez l'Homme est documentée et avérée en Europe sont *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, *B. bavariensis*, *B. afzelii* et de manière anecdotique *B. spielmanii*, *B. lusitaniae*, *B. valaisiana* et *B. bissetti*. La pathogénicité de *Borrelia mayonii* a été récemment mise en évidence en Amérique du nord. (156)

Une étude récente a montré l'absence de cette espèce en France au sein de patients et de vecteurs en zone endémique. Par la même occasion, aucune autre espèce du complexe *B.b sensu lato* absente préalablement en Europe n'a été identifiée. (157)

1. Importance de la maladie

a. Moyens de surveillance

En France, deux dispositifs majeurs sont responsables de la surveillance de la maladie de Lyme :

- Les **réseaux sentinelles** qui surveillent en continu la maladie de Lyme depuis 2009. Ils comptabilisent le nombre de cas vus en consultation. (158)
La décision d'inclure un cas est basée sur les critères EUCLAB (*European union concerted action on Lyme borreliosis*) définis en 1996 et précisés en 2011 par un association de chercheurs européens. (159), (160)
Ces réseaux permettent un suivi annuel par région du nombre de nouveaux cas, ce qui correspond à l'incidence de la maladie.
- Le **Centre national de référence** (CNR) des *Borrelia* basé à Strasbourg depuis 2012. Il est en charge depuis 2002 de la surveillance épidémiologique humaine, mais également au niveau du vecteur et des réservoirs. Différentes missions visent à appréhender l'apparition de nouvelles espèces de *Borrelia* et aider à l'amélioration des techniques diagnostiques. (158), (161)

Des études viennent compléter ces données ponctuellement :

- Avant que la surveillance ne devienne continue, les réseaux sentinelles avaient réalisé deux études d'incidence en 1989 et 1998. (158), (162)
- Cinq études d'incidence ont été menées par **Santé publique France** (SPF), anciennement Institut de veille sanitaire, dans cinq régions à risque entre 2001 et 2012. Les critères de définition d'un cas est basée sur les critères EUCLAB. Les régions concernées sont l'Alsace (2001-2003), le Limousin (2004-2006), le Rhône-Alpes (2006-2008), la Franche-Comté (2010-2012) et l'Aquitaine (2010-2012). (158)
- Entre 1989 et 2003, six études de séroprévalence ont été menées sur des chasseurs, du personnel forestier et des donneurs de sang. (158), (162)

b. Données chiffrées

La mesure du taux d'incidence est le critère le plus utilisé en épidémiologie pour étudier la fréquence et la vitesse d'apparition d'une maladie. Il rapporte le nombre de nouveaux cas apparus pendant une période donnée à une population cible dont sont issus les cas.

Entre 2009 et 2015, le taux d'incidence national estimé par les réseaux sentinelles restait proche d'une moyenne de 44 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an.

Entre 2015 et 2016, ce taux augmente significativement de 51 à 84 nouveaux cas pour 100 000 habitants.

Sur l'année 2017, le taux d'incidence est de **69/100 000** habitants et l'incidence annuelle est estimée à **44 679** nouveaux cas. (158), (163)

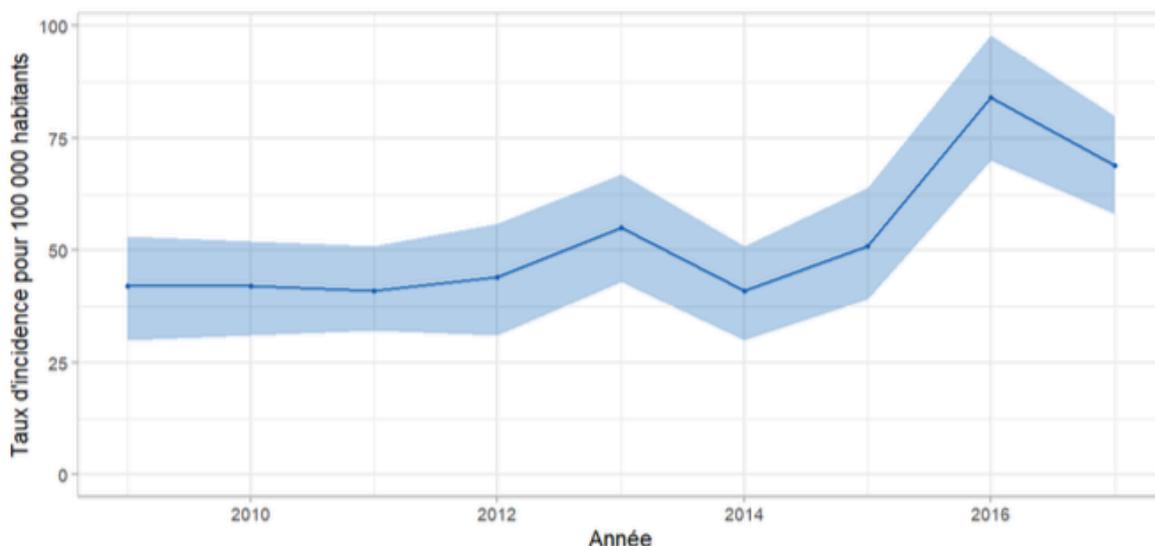


Figure 29 : Évolution du taux d'incidence national annuel entre 2009 et 2016, estimé par le suivi continu des réseaux sentinelles. D'après (163)

Il faut tout de même nuancer ces résultats par deux limites principales :

- Comme il ne s'agit pas d'une maladie à déclaration obligatoire, les cas ne sont déclarés que par un faible nombre de médecins volontaires. Le problème de la représentativité de ces médecins par rapport au corps médical global français peut être soulevé.
- Ces valeurs sont obtenues à partir d'un nombre faible de cas déclarés et sur des périodes courtes.

Les taux d'incidence pourraient être sous-estimés. (158), (162)

Quatre études de séroprévalence sur le personnel forestier dans le Grand Est (2002-2003), dans le Grand Ouest, en Ile-de-France et en Alsace (1996) donnent des résultats entre 14% et 21,8% de résultats positifs. (164)

Les donneurs de sang testés en Ile-de-France et dans le centre de la France étaient pour 3,25% d'entre eux séropositifs. (158)

De même que dans l'espèce canine, les études de séroprévalence ne reflètent pas la prévalence de la maladie. La population est composée en partie de malades séronégatifs et de porteurs sains.

De plus, ce type d'études requiert une homogénéité des méthodes utilisées et n'est en pratique réalisable que sur des populations très ciblées.

Enfin, les enquêtes menées sur les forestiers qui sont naturellement plus exposés ne sont pas généralisables à toute la population. (162)

c. Répartition géographique

La surveillance continue ainsi que les études ponctuelles montrent une grande diversité géographique de l'incidence au niveau régional.

De 2009 à 2015, les régions les plus touchées étaient le Limousin, le Grand Est, le Rhône-Alpes, les plus épargnées étant la Picardie, le Nord-Pas-de-Calais, la Bourgogne et la Provence-Alpes-Côte-D'azur. (158)

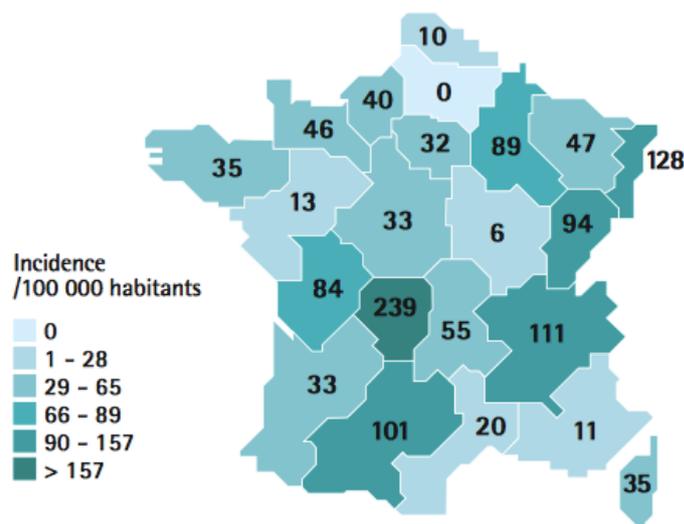


Figure 30 : Estimation du taux d'incidence annuel moyen de la maladie de Lyme par région par les réseaux sentinelles entre 2012 et 2015. D'après (165)

Depuis 2016, le taux d'incidence moyen annuel a nettement augmenté dans le Limousin, le Poitou-Charentes, l'Auvergne et la Lorraine où il a été multiplié par 8. (158)

2. Facteurs influençant le risque d'infection chez l'Homme

L'émergence de la maladie de Lyme au cours des dernières décennies en Europe et plus particulièrement en France est l'effet d'une combinaison de nombreux facteurs. La densité de nymphes en quête, la prévalence de l'infection au sein de ces nymphes et l'élargissement de leurs zones d'activité ont le plus d'impact sur le risque d'infection de l'Homme. (19)

La combinaison d'une densité de nymphes en hausse et de leur dispersion entraînent une augmentation évidente du risque de **contact entre l'Homme et le vecteur**.

Le rôle des changements climatiques sur les maladies vectorielles a été largement étudié aux Etats-unis ainsi qu'en Europe. (166)

Le facteur limitant pour la survie des tiques du complexe *Ixodes* est leur besoin d'une humidité relative supérieure à 80% pendant les phases libres, d'où un rôle prépondérant de la pluviométrie. (167)

Y est directement liée la nécessité d'un sol adéquat qui retient l'humidité. Pour exemple, une étude récente en Alsace a montré que la survie des nymphes était favorisée par un sol recouvert d'une couche de feuilles partiellement décomposées puis d'une couche de feuilles intactes. (168)

D'autre part, ces tiques nécessitent des températures suffisantes pour se développer ainsi que pour se mettre en quête. En plus d'augmenter les chances de survie au cours de l'hiver, l'augmentation des températures permet aux nymphes de démarrer leur quête plus tôt et de rallonger ainsi leur saison d'activité. En plus de ces effets directs, les changements climatiques ont des effets indirects sur la végétation ainsi que sur la population d'hôtes. (167)

En Europe, les conséquences directes des changements climatiques sont une augmentation générale de la densité de nymphes ainsi que leur propagation dans des zones anciennement hostiles, dans les zones d'altitude et vers le Nord de l'Europe dans les pays scandinaves.

Bien que le rôle du climat soit fondamental, les considérations actuelles en Europe tendent à accorder de plus en plus d'importance aux causes non-climatiques.

Aux Etats-Unis, la fragmentation forestière est à l'origine d'une augmentation de la densité de nymphes. (169) En Europe, les mesures environnementales visent plutôt à la re-fragmentation favorisant la connectivité d'habitats de faune sauvage entre eux.

Dans tous les cas, les modifications du paysage ont un impact global sur la distribution des tiques, leur habitat ainsi que sur la répartition des hôtes. (167)

Cependant, des incertitudes perdurent quant au rôle précis de la fragmentation forestière. (170)

L'impact des modifications paysagères sur la densité de nymphes semble être plutôt indirect via une modification des populations d'hôtes. (171)

Enfin, des facteurs liés directement à l'Homme ont pour effet l'augmentation de risque d'infection :

- L'introduction d'une espèce d'écureuil exotique, le *Tamias sibericus* dans la forêt de Sénart a contribué à augmenter le risque de transmission de la maladie dans cette région car il constitue un excellent réservoir pour la maladie. (172)
- Des modifications comportementales (sport, nature, tourisme...) ont amené les Hommes à s'exposer de plus en plus au contact avec les tiques vectrices. (167)

D'autre part, le risque que l'Homme soit en contact avec une nymphe infectée dépend du **maintien de l'infection au sein des hôtes** et leur habilité à leur transmettre.

En Europe, les espèces de *Borrelia* pathogènes ont une résistance variable aux systèmes du complément des hôtes potentiels, les conduisant à une spécialisation d'hôte (Cf I-D-3). Ce phénomène n'est possible qu'en situation de forte abondance d'hôtes disponibles. En effet, compte-tenu de la résistance à certains hôtes ainsi que le faible nombre de repas sanguins au cours d'un cycle, les chances que la tique se nourrisse sur un hôte résistant ne peuvent être négligées. (19) Ceci conduit à un effet de dilution de la maladie dans les zones où les hôtes sont nombreux et variés.

Mais en Europe, les souches de *Borrelia* étant diversifiées, certains hôtes peuvent avoir un effet dilution sur une souche alors qu'ils ont un effet amplificateur sur une autre. (170)

Ces deux aspects sont représentés à la figure 31. Par exemple, *Apodemus sylvaticus* a un effet dilution dans la région du milieu car environ 1/3 des tiques se nourrissent sur lui, mais très peu s'infectent. Cet effet dilution est compensé par un effet amplificateur dans les deux autres régions où il a la meilleure compétence.

Une expansion géographique de la maladie est également favorisée par ce phénomène, en particulier par la spécialisation de *Borrelia garinii*, *B. valaisiana* et *B. lusitaniae* pour les oiseaux qui constituent un groupe d'hôtes extrêmement mobiles. (44)

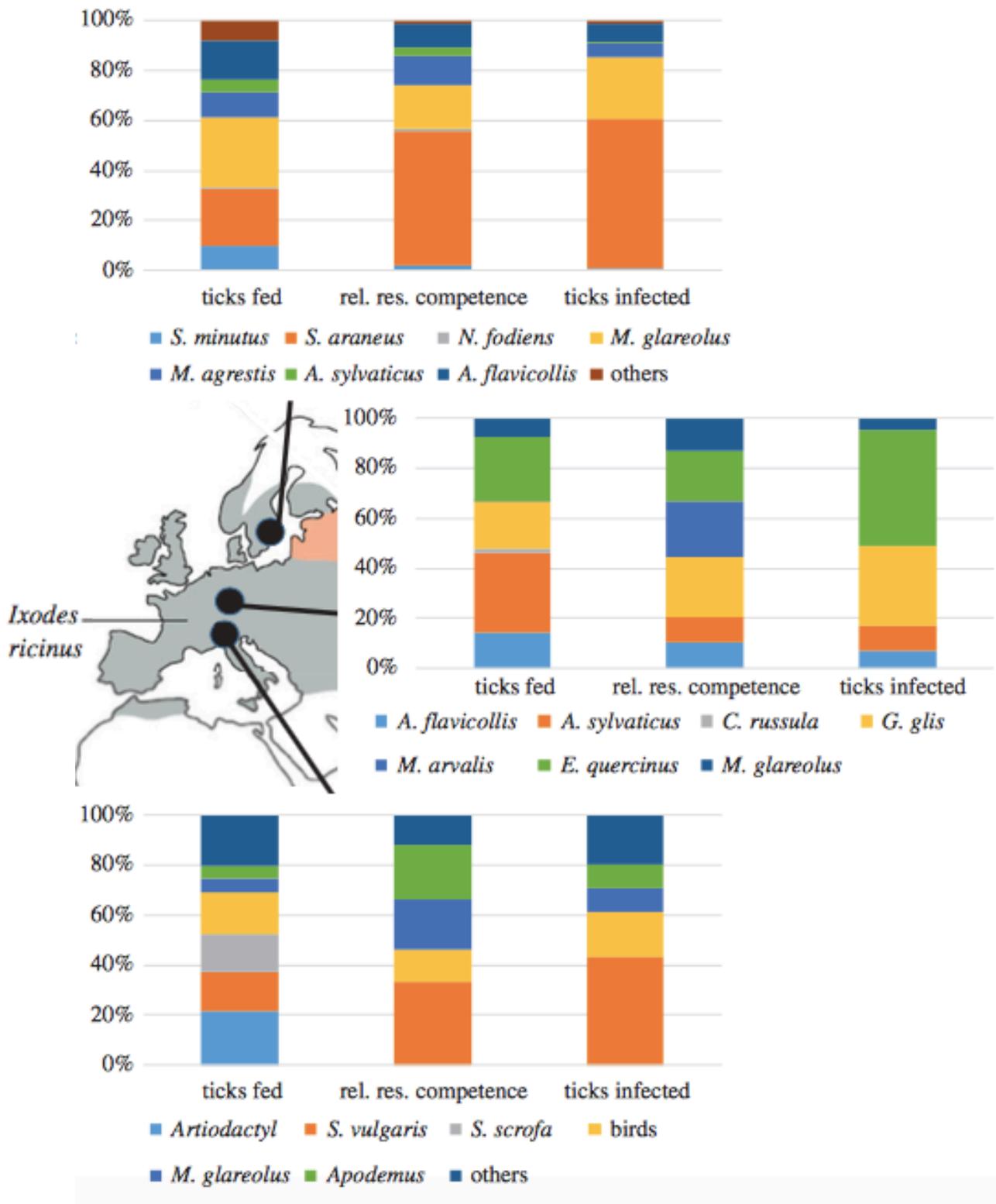


Figure 31 : Importance des populations d'hôtes dans le maintien de l'infection des tiques en Europe.
D'après (170)

2. Aspect clinique

Chez l'Homme, seulement 6% des morsures de tiques conduisent à une infection. L'infection peut être asymptomatique ou bien passer inaperçue. Lorsqu'ils sont présents et visibles, les signes cliniques peuvent prendre différentes formes. (156)

1. Les différentes formes

a. Les formes cutanées

L'**érythème migrant (EM)** est la lésion la plus fréquente chez l'Homme. Il s'agit d'une lésion cutanée érythémateuse extensive généralement annulaire, non douloureuse et non prurigineuse. Les localisations les plus fréquentes sont les cuisses et le dos, mais cette lésion peut se retrouver partout sur le corps, à l'exception des muqueuses, de la paume des mains et de la plante des pieds.

Il peut être unique ou multiple. Des lésions secondaires peuvent apparaître suite à une dissémination hématogène, plus fréquente en cas d'infection à *B.b sensu stricto*. Lorsqu'il est unique, il est généralement primaire et centré sur la morsure de tique. Les lésions primaires ont tendance à s'étendre beaucoup, le diamètre pouvant atteindre jusqu'à 70 cm, mais un centre clair persiste sur la zone de morsure. Ce centre est absent sur les lésions secondaires, dont l'extension est généralement moins large. Pour parler d'érythème migrant, une limite de 5 cm de diamètre minimum a été fixée, pour différencier notamment d'une réaction inflammatoire transitoire à la morsure de tique. (173)



Figure 32 : Exemples d'érythèmes migrants simple (à gauche) et multiple (à droite) chez des patients atteints de maladie de Lyme. D'après (173). La flèche indique la zone de morsure.

Différentes valeurs sont retrouvées dans la littérature mais entre 50 et 80% des patients infectés par une bactérie du complexe *Bb sensu lato* développent un EM en Europe. (31)

Les formes uniques avec un centre clair sont les plus représentées.

Parmi les cas rapportés par les réseaux sentinelles sur l'année 2017, 95,2% avaient un EM unique, 69% avaient un centre clair. Les EM pathognomoniques (>5cm) représentaient 79% des cas. (163)

Toutes les espèces du complexe *B.b sensu lato* peuvent être à l'origine d'un EM chez l'Homme, cependant les infections à *Borrelia garinii* en Europe engendrent des lésions d'extension beaucoup plus rapide. (173)

Enfin, les lésions d'EM régressent spontanément en moyenne en 4 semaines. (173)

L'acrodermatite chronique atrophiante (ACA) est une manifestation cutanée tardive de l'infection qui apparaît des mois, voire des années après la morsure de tique infectée. Elle est majoritairement unilatérale et localisée aux extrémités des membres, mais des cas d'ACA sur le visage ont également été rapportés.

Elle débute avec des plaques érythémateuses cyanotiques et parfois œdémateuses. Sans traitement, elle évolue vers une phase atrophique irréversible. La peau est très fine au toucher, les vaisseaux sous-jacents sont visibles par transparence et parfois associée à des nodules fibreux. (174)



Figure 33 : Exemples de lésions d'acrodermatite chronique atrophiante chez des patients atteints de maladie de Lyme. D'après (31), (175)

L'ACA est présente uniquement en Europe et semble associée majoritairement à *Borrelia afzelii*, et à *B. garinii* dans de plus rares cas. (31), (175)

Il s'agit d'une manifestation rare, présente dans 1% des cas en Europe. (31)

Le **lymphocytome cutané bénin** ou lymphocytome borrélien est une lésion cutanée d'apparition en moyenne de quelques semaines à quelques mois après la morsure. Il s'agit d'une plaque ou d'un nodule rouge bleuté de quelques centimètres. Il apparaît préférentiellement sur les oreilles des enfants ou bien autour des tétons et en région scrotale chez les adultes.

Il est également plus présent en Europe mais reste la manifestation la plus rare des trois formes cutanées classique.

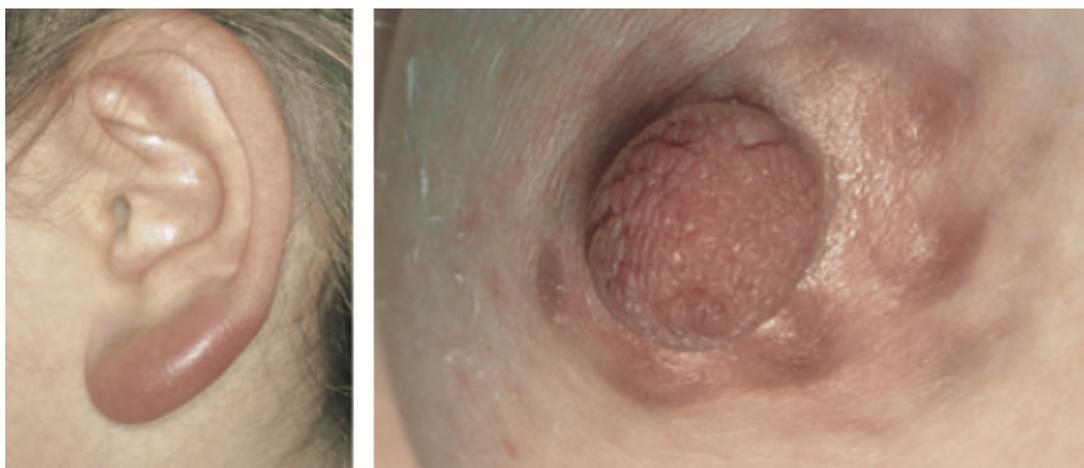


Figure 34 : Lymphocytome borrélien sur un lobe d'oreille et en région auréolaire. D'après (160)

D'autres manifestations cutanées sont occasionnellement associées à une infection à *Borrelia burgdorferi*. Elles sont résumées au tableau VIII suivant.

Tableau VIII : Manifestations cutanées atypiques associées à la maladie de Lyme. D'après (176)

Groupe de manifestations	Nom des lésions
Controversées	Lichen scléro-atrophique, Morphée, Sclérodémie, Atrophodermie de Pierini et Pasini, Syndrome de Parry-Romberg, Maladie de Shulman.
Occasionnelles	Granulome annulaire, Pityriasis lichénoïde, Pytiriasis rosé.
Réactions inflammatoires	Urticaire, Érythème noueux, Acrodermatite papuleuse.
Exceptionnelles	Panniculite nodulaire, Lymphome B cutané.

b. Les autres formes

La forme nerveuse ou **neuroborréliose de Lyme** est présente dans 30 à 60% des cas cliniques en Europe. Elle peut être associée à l'infection par toutes les bactéries du complexe, mais *Borrelia garinii* a un tropisme préférentiel pour le système nerveux. Il s'agit majoritairement de manifestations aiguës survenant quelques jours à quelques semaines après infection. La présentation typique est la triade du **syndrome de Garin-Bujadoux-Bannwarth** :

- Méningo-encéphalite
- Radiculonévrite
- Névrite crânienne

Ces formes peuvent être isolées mais sont le plus fréquemment associées.

Les signes cliniques de méningo-encéphalite peuvent être variés et doivent être confrontés à l'analyse du LCS. D'intenses céphalées peuvent être rapportées, chez les enfants en particulier.

La radiculonévrite s'étend sur la zone de morsure et engendre des douleurs très intenses, dont la sévérité est exacerbée la nuit et par les variations de température.

L'atteinte du nerf facial (VII) est largement prépondérante, entraînant une paralysie faciale uni- ou bilatérale. Mais tous les nerfs crâniens peuvent en théorie être atteints, ce qui peut entraîner notamment les signes suivants : Vertiges, surdité, amaurose, diplopie, douleur faciale.

Enfin, une atteinte centrale est possible et peut entraîner des troubles de la concentration, du sommeil et du comportement. (160), (177)

Une étude récente a montré une plus forte prédisposition à la violence et aux homicides chez des patients atteints de maladie de Lyme. (31), (178)

L'atteinte articulaire ou **arthrite de Lyme** est très fréquemment associée à une infection à *Borrelia burgdorferi sensu stricto*. Il s'agit ainsi de la manifestation disséminée prépondérante sur le continent Nord-Américain. Bien que minoritaire en Europe, elle reste possible et peut être très invalidante. L'arthrite de Lyme se caractérise par un gonflement récurrent ou persistant d'une ou de plusieurs articulations, associé ou non à de la douleur. Les genoux sont touchés en priorité. Sans traitement, les signes d'arthrite peuvent persister des années. Il y a généralement 5 articulations au maximum touchées en même temps en cas de polyarthrite. A l'examen clinique, la ou les articulations sont gonflées, chaudes, parfois rouges. Elles ne sont pas toujours douloureuses à la palpation, ni à la mise en mouvement. (160), (179)

Des **troubles cardiaques** peuvent apparaître même si cela reste plus fréquent sur le continent Nord-américain où ils touchent de 1,5 à 10% des patients malades alors qu'ils représentent 0,3 à 4% des cas européens. (180) Ils sont fréquemment associés aux manifestations cutanées ou nerveuses décrites auparavant.

Les blocs atrio-ventriculaires sont les manifestations les plus courantes d'atteinte cardiaque, mais d'autres troubles du rythme sont décrits. Des signes de myocardite, de péricardite et de pancardite sont rapportés. Très exceptionnellement, l'infection peut être associée à une endocardite ou une cardiomyopathie dilatée.

La présentation clinique d'une atteinte cardiaque associée à la maladie de Lyme inclue des douleurs à la poitrine, de la dyspnée, des palpitations et des épisodes de syncope. Il n'est cependant pas rare que l'atteinte cardiaque reste asymptomatique. (160), (180)

Des manifestations **oculaires** sont présentes dans environ 1% des cas en France, prioritairement sous forme d'uvéite ou de conjonctivite et plus rarement sous forme de kératite ou d'épisclérite. (156), (181), (182)

Des cas très rares d'hépatomégalie, de signes respiratoires, d'orchites ont été associés à la maladie de Lyme.

2. Les phases de la maladie

Bien que non systématique, la maladie de Lyme évolue classiquement en trois grandes phases en l'absence de traitement antibiotique adapté.

La phase **primaire** correspond principalement à l'apparition d'un EM dans un délai de 7 à 14 jours en moyenne après la morsure. Des signes généraux associés (asthénie, céphalées, douleurs musculaires et articulaires) ou la présence d'un EM multiple impliquent une dissémination hématogène, peu fréquente en Europe. (183)

Des signes de kératite ont été rapportés dans la première phase et associés à un syndrome grippal. (182)

Dans le cas où l'EM serait absent, les signes généraux ne suffisent pas toujours à suspecter une maladie de Lyme. Dans ce cas, la phase primaire peut passer inaperçue.

Sans traitement, la maladie évolue vers une phase secondaire ou phase **précoce disséminée**. Elle survient quelques semaines à quelques mois après la phase primaire et les symptômes peuvent se superposer.

Peuvent apparaître au cours de cette phase :

- Des signes nerveux classiques : Méningoradiculite et névrite crânienne
- Une arthrite de Lyme
- Un lymphocytome borrélien et des EM secondaires
- Uvéite et kératite
- Des manifestations cardiaques
- D'autres signes cliniques décrits dans les formes atypiques

(176), (183), (182)

La phase tertiaire ou **tardive disséminée** débute quelques mois (environ 6) voire quelques années après infection.

Dans 10% des cas, des lésions articulaires persistent en phase tardive et sont généralement très inflammatoires avec la présence d'érosions ostéo-cartilagineuses à l'origine de douleurs intenses.

La lésion cutanée typique de cette phase est l'ACA.

Les neuroborrélioses tardives sont plus fréquentes en Europe mais restent assez rares. Une encéphalomyélite chronique peut être à l'origine d'un tableau clinique vaste (ataxie, parapésie, syndrome cérébelleux, amnésie). Une polyneuropathie sensitive du membre concerné est associée dans plus de 50% des cas à l'ACA, entraînant douleur et dysesthésie (diminution ou exagération de la sensibilité).

Les sclérites et épisclérites sont rares mais associées systématiquement à la phase tardive. (31), (160), (175), (182), (183)

Le **syndrome post-Lyme** (SPL) est caractérisé par la persistance de divers symptômes peu spécifiques au minimum 6 mois après le traitement adapté à une maladie de Lyme avérée. Les patients concernés se plaignent des symptômes suivant : céphalées, fatigue, myalgies, arthralgies, instabilité émotionnelle, insomnie, troubles de la mémoire et de la concentration. (160), (183)

Le tableau clinique est largement plus vaste et plus complexe que chez le chien. Les symptômes ne sont pas constants, peuvent être sévères et très différés dans le temps. S'ajoute à cela une hausse considérable de l'incidence de la maladie, pouvant expliquer sa place majeure au cœur des préoccupations en médecine humaine.

Le pronostic est dans la majorité des cas très bon. Bien que les symptômes régressent parfois d'eux-mêmes, un traitement antibiotique est systématiquement prescrit pour accélérer leur régression et limiter les risques de manifestations tardives.

Des mesures préventives pour anticiper une nouvelle infection sont indispensables. (31)

3. La prophylaxie

1. Les moyens de prévention actuels

a. Recommandations de prophylaxie sanitaire

Ces mesures visent à limiter les contacts avec les vecteurs. Elles se rapprochent largement de celles évoquées plus haut pour le chien. (Cf II-D-2)

Une bonne connaissance des lieux et des périodes à risque, c'est-à-dire pendant lesquelles les populations de tiques sont plus abondantes, est primordiale pour anticiper l'infection.

Les mesures mécaniques consistent à appréhender la venue des tiques sur la peau lors de déplacements dans les zones à risque. Il est recommandé de porter des pantalons longs rentrés dans les chaussures, de préférence de couleur claire permettant la visualisation des tiques de couleur foncée. L'utilisation de spray répulsifs à base de DEET (N,N-diéthyl-3-méthylbenzamide) et de picaridine peuvent être utilisés directement sur la peau et leur efficacité sur les tiques dures a été prouvée. Des sprays à base de perméthrine peuvent être appliqués sur les vêtements. (184)

Un projet lancé en France en 2016, « Xenobio-TICK » vise à caractériser les gènes de nouveaux neurorécepteurs, les plus différents possibles de ceux des autres insectes dans le but de mettre au point de nouveaux acaricides spécifiques aux tiques. (185)

Même si ces premières mesures sont mises en œuvre, suite à un passage dans un endroit favorable aux tiques, une inspection rigoureuse de l'intégralité du corps est fondamentale. Les tiques doivent être retirées le plus rapidement possible. Les crochets à tiques décrits chez le chien peuvent être utilisés, ainsi que des pinces à tiques classiques. (184)

Lors du retrait d'une tique avec ce genre de pince, il est conseillé de pincer la tique le plus proche de la peau possible et de la tirer sans effectuer de rotation. (186)



Figure 35 : Technique de retrait d'une tique en utilisant une pince à tique. D'après (187)

Il est parfois recommandé de mettre la tique en contact avec un linge imbibée de produit (éther, alcool) ou de la brûler mais ces méthodes sont en réalité peu efficaces et déconseillées.

Un test rapide disponible sur le marché permet d'indiquer si la tique retirée était infectée par une souche de *Borrelia burgdorferi sensu lato*. Une étude menée sur 127 *Ixodes ricinus* a cependant montré que la sensibilité de ce test est de 0%. Il était négatif chez toutes les tiques testées, même celles retirées sur 14 patients qui ont plus tard développé un EM. (188) Ce test est donc un mauvais indicateur quant à l'apparition de signes cliniques.

De manière générale, le recours à des tests sur les tiques mordeuses apparaît peu utile voire déconseillé :

- Le taux de morsures par une tique infectée qui aboutissent à la maladie est trop faible pour justifier leur recours à chaque morsure. De plus, un résultat positif risque d'engendrer une inquiétude exagérée par rapport au risque réel.
- Les tiques peuvent véhiculer d'autres agents pathogènes pour l'Homme. Si une personne mordue obtient un résultat négatif pour la maladie de Lyme sur la tique testée, elle peut avoir tendance à négliger le risque potentiel que représentent les autres agents pathogènes.

- La marche à suivre en cas de résultat positif n'est pas clairement définie. Le recours à une antibiothérapie préventive pourrait sembler raisonnable mais peut parfois s'avérer inutile voire néfaste. (Cf ci-dessous)

(189)

b. Antibioprophylaxie

Contrairement à l'espèce canine où elle n'est pas recommandée, l'administration d'antibiotiques suite à une morsure de tique *Ixodes* peut être envisagée dans certains cas chez l'Homme.

Une étude en 1992 a montré que la balance bénéfice/coût d'un traitement antibiotique systématique était positive quand la prévalence de la maladie est supérieure à 0,036. (190). Il est depuis longtemps établi que le recours à une antibiothérapie préventive ne doit pas être systématique, même en zone endémique. (191), (192)

Actuellement une antibioprophylaxie, à base de doxycycline en priorité, est recommandée lorsque les conditions suivantes sont réunies (184), (193) :

- Le temps d'attachement de la tique a dépassé 36 heures.
- Le traitement préventif peut être administré au maximum 72 heures après le retrait de la tique. Cette limite est fixée à 72 heures par manque d'éléments scientifiques justifiant l'utilité des antibiotiques au-delà d'un tel délai.
- La prévalence de l'infection des tiques dépasse 20% dans la zone où le patient a été mordu.
- Le patient n'a pas de contre-indication quant à la prise de doxycycline.

L'apparition d'un éventuel EM devra être surveillée dans tous les cas au niveau de la zone de morsure, ainsi que l'apparition de signes généraux dans les semaines suivant la morsure.

Une bonne connaissance des tiques en général et des maladies qu'elles transmettent à l'Homme permet une identification rapide après le retrait et une estimation du risque de contracter une maladie, dont la borréliose de Lyme. (194) Les praticiens doivent être notamment capables de reconnaître les tiques *Ixodes*, leurs différents stades et l'engorgement. (193)

2. L'importance de l'information préventive

Les facteurs influençant le risque d'infection chez l'Homme listés plus haut étaient principalement d'ordre écologique.

La transmission de la maladie peut être évitée via des méthodes simples et peu coûteuses, mais ceci implique une connaissance préalable des risques auxquels les populations sont exposées.

L'émergence de la maladie et la médiatisation importante qui a suivi en font une maladie de plus en plus connue du grand public.

Cependant, des enquêtes ponctuelles sont menées pour sonder une population cible sur ses connaissances en termes de risques et de moyens de prévention. (195)

En 2016, une thèse de médecine s'est focalisée sur une zone rurale du Morbihan. Sur 387 patients ayant répondu au questionnaire, 97,8% connaissent le mode de transmission de la maladie. Parmi eux, seulement 37,8% connaissent les moyens de prévention. (196)

Au Royaume-Uni, des interviews ont été réalisées avec des randonneurs habitués des zones forestières. Nombre d'entre eux n'associaient pas ces zones à un danger potentiel et n'étaient pas favorables à la mise en place de signalisation préventive. (197)

De ce contexte découle une nécessité de transmettre un bon message : Faire prendre conscience du danger, expliquer les moyens préventifs sans être trop alarmiste.

Pour évaluer le risque d'infection, de nombreuses méthodes sont mises en œuvre.

Une étude menée dans la forêt de Sénart au sud de Paris a établi une carte représentant l'intensité du risque d'infection pour l'Homme en établissant pour chaque zone la densité de nymphes infectées, considérée comme le facteur le plus fiable. (198)

Ce type de projet permet de transmettre à la population, en l'occurrence les promeneurs, une **analyse réelle et concrète des risques** auxquels ils sont exposés et de les inciter à prendre les précautions nécessaires.

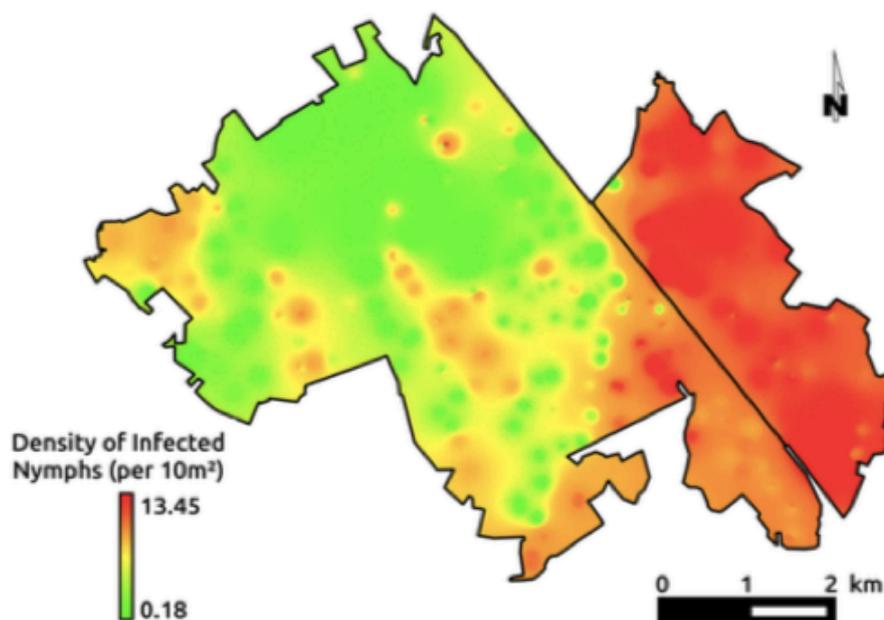


Figure 36 : Carte représentant la répartition des nymphes infectées par *Borrelia burgdorferi* au sein de la forêt de Sénart. D'après (198)

En Europe et sur le continent Nord-Américain, de nombreuses études ont été menées, utilisant des moyens d'information géographique, dans le même but de mesurer les risques et d'en informer les populations. (199)

Dans les zones où les risques sont identifiés, la transmission des informations préventives est particulièrement importante pour les touristes, pour qui le danger n'est pas toujours connu. Des panneaux à l'entrée des forêts, la distribution de brochures informatives, l'intégration des dangers de la maladie dans les guides touristiques sont des mesures faciles à mettre en œuvre. (195)

3. Les vaccins

Il a été montré que la réponse immunitaire générée par une infection est de courte durée et ne protège pas l'individu en cas de contact répété avec le pathogène. C'est dans ce contexte qu'il devient nécessaire d'établir un moyen d'induire une immunité solide et durable. (200)

a. Historique des vaccins humains

Une hausse considérable des cas de maladie de Lyme aux Etats-Unis au cours des années 90 a conduit le laboratoire SmithKline Beecham à développer et mettre sur le marché en 1998 le premier et seul vaccin humain contre la maladie de Lyme, le **LYMErix®** ciblé sur l'antigène OspA. Avant la mise sur le marché, il a été testé sur 11 000 volontaires et la réduction de la maladie dans l'année suivant a été estimée à 76% sans apparition d'effets secondaires. Ce vaccin présentait déjà quelques limites :

- Une efficacité peu satisfaisante.
- Un protocole contraignant : 3 doses à la première injection, un rappel au bout d'un mois puis au bout d'un an.
- Il n'a pas été testé sur les enfants.
- La durée de l'immunité restait floue.
- Il n'était actif que les souches du continent Nord-Américain.

Très populaire l'année suivant la mise sur le marché, ceci n'a été que de courte durée car le vaccin est retiré des ventes en 2002. Suite à sa mise en cause dans des cas d'arthrite auto-immune, les actions juridiques qui y ont fait suite ainsi que l'implication des médias ont incité le laboratoire à le retirer du marché par peur d'une trop forte baisse des ventes. (201)

Deux autres vaccins ont été mis au point et testés mais ne sont pas commercialisés :

- **ImuLyme®** du laboratoire Pasteur Merieux Connaught mis au point au début des années 90 ciblé sur la protéine OspA également. Malgré un succès aux différentes phases des essais vaccinaux, le laboratoire n'a pas décidé de le mettre en vente.
- Un vaccin multivalent mis au point par le laboratoire autrichien Baxter n'a de même pas été commercialisé bien que son efficacité et son innocuité aient été démontrées. (202)

En 2014, le groupe Valneva met au point un vaccin multivalent adjuvé ciblant la protéine OspA. La nouveauté réside dans le ciblage simultané de 6 sérotypes différents de cette protéine, provenant des quatre espèces pathogènes majeures chez l'Homme. Il est composé de 3 protéines, chacune étant l'union des parties C-terminales de deux sérotypes d'OspA. (203)

Ce vaccin, nommé désormais **VLA15®**, a été testé sur des souris infectées expérimentalement et permet une protection satisfaisante contre *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *B. afzelii*, *B. garinii* et *B. bavariensis*. (204)

Il s'agit actuellement du seul candidat en développement clinique et il jouit d'un statut particulier permettant d'accélérer les démarches précédant la mise sur le marché. En effet, l'autorité en charge, la *Food and Drugs Administration* aux Etats-Unis lui a accordé ce statut en réponse à l'urgence de la situation, de par la gravité des symptômes et la hausse des cas cliniques.

La phase I des essais cliniques a pour objectif de déterminer l'innocuité et l'immunogénicité du vaccin ainsi la tolérance du patient au vaccin.

En mars 2018, la société Valneva publie les résultats à l'issue de cette phase et ceux-ci sont encourageants :

- La sécurité est assurée dans tous les groupes vaccinés.
- Le vaccin est immunogène pour toutes les doses et formulations testées.
- Une réponse immunitaire spécifique est mise en évidence contre les 6 sérotypes d'OspA.

Ce nouveau vaccin est très encourageant en raison de l'étendue de la protection qu'il engendre et aurait l'avantage par rapport au LYMERix® d'être profitable tant en Europe que sur le continent Nord-Américain. (205)

b. Pistes pour de futurs vaccins

Ciblant les antigènes borréliens

Jusqu'à présent, les vaccins élaborés à visée humaine se sont tous basés sur la protéine antigénique OspA. Elle présente les avantages d'être assez homogène au sein d'une même souche et de ne pas interférer avec le diagnostic. Cependant, elle est toujours suspectée d'être à l'origine d'arthrite auto-immune, de par son homologie avec un antigène leucocytaire humain hFLA-1. (200) Au sein de VLA15, ce phénomène a été anticipé par élimination de la zone homologue. (203)

D'autres protéines antigéniques propres aux *Borrelia* sont de bons candidats potentiels pour de futurs vaccins. Elles sont résumées dans le tableau IX.

Tableau IX : Potentiels antigènes vaccinaux, leur fonctionnement et leurs enjeux actuels. D'après (200), (206), (184)

Protéines candidates	Mécanisme mis en jeu	Résultats et enjeux actuels
OspC	Permet la transmission du vecteur à l'hôte.	Efficacité prouvée mais il existe une grande hétérogénéité au sein de ces protéines. Des recherches sont en cours pour la mise au point d'un vaccin multivalent chimérique similaire au vaccin canin. (207)
OspB	Colonisation du système digestif du vecteur	Intéressant car les anticorps produits sont borréliacides et indépendant du système du complément.
DbpA	Se lie à la décorine de l'hôte	L'efficacité n'a été montrée qu'après inoculation du germe à la seringue, mais pas via le vecteur. Cet antigène a été abandonné pour les recherches. (208)
Bbk32	Se lie à la fibronectine	Pas suffisant utilisé seul, mais efficace en combinaison avec DbpA et OspC.

La potentialisation de l'effet protecteur des vaccins peut être obtenue par des **mélanges d'antigènes borréliens** (Cf. figure 37-a). Les mélanges testés actuellement sont :

- OspA avec DbpA (206)
- OspC, Bbk32 et DbpA (206)
- L'intégration au sein d'un vaccin chimérique multivalent ciblé sur OspC, d'un épitope d'OspA dépourvu de la région suspectée d'induire une réaction auto-immune. (209)

Ciblant le vecteur

Le phénomène d'immunité anti-tique acquise après des infestations répétées a été établi depuis longtemps. Elle réduit l'efficacité des repas sanguins ainsi que la transmission de pathogènes. La stimulation de cette immunité est au cœur des recherches sur les vaccins contre la borréliose.

Les co-infections étant très fréquentes, ce type de vaccin présenterait un intérêt simultané contre *B.b* et d'autres maladies vectorielles. (200)

Les protéines salivaires sont parfois qualifiées d'antigènes « exposés », car ils sont directement en contact avec l'hôte et engendrent une réaction immunitaire naturellement.

Certaines protéines peuvent être des antigènes vaccinaux potentiels en induisant une réaction qui perturbe le repas sanguin et l'attachement de la tique sur l'hôte (Cf figure 37-c). C'est le cas de la sialostatine L2 chez les tiques *Ixodes*.

Les protéines anticoagulantes produites par la salive constituent un groupe intéressant pour la recherche vaccinale, car la coagulation s'oppose à la prise d'un repas sanguin suffisant à la transmission de la majorité des maladies vectorielles. (Cf figure 37-f). Les anticorps dirigés contre ces protéines n'ont pas encore été étudiés.

L'immunisation avec certaines protéines salivaires entraînant une réponse immunitaire locale défavorable aux spirochètes permet une élimination efficace de la bactérie. (Cf figure 37-d). (184), (206)

D'autres protéines propres aux tiques sont dites des antigènes « cachés ». Ils n'entraînent pas directement une réaction immunitaire de l'hôte mais leur pathogénicité réside dans leur association avec des antigènes borréliens. (Cf figures 37-b,e)

Certaines protéines salivaires de la tique ont un rôle indirect pour la survie des *Borrelia*, notamment par leur effet anti-complément. La neutralisation de ces protéines induit une attaque des bactéries par le système du complément.

La protéine Salp15 se lie à la protéine OspC, protégeant ainsi les *Borrelia* pendant le transfert du vecteur à l'hôte. L'immunisation contre cette protéine neutralise cette protection et potentialise d'autre part la protection par les anticorps anti-OspA et OspC. La protéine Salp25D protège les bactéries au moment de l'acquisition par le vecteur sur l'hôte réservoir. L'immunisation des réservoirs contre cette protéine limite les chances des tiques s'y attachant d'être infectées.

Enfin, la protéine TROSPA interagit avec OspA, permettant la colonisation du tube digestif des tiques par les bactéries. L'immunisation contre cette protéine réduit la compétence du vecteur. (184), (206)

Il s'agit là de quelques exemples mais les protéines impliquées dans la pathogénie du cycle sont très nombreuses (cf I-D-4-1) et leur potentiel vaccinal doit encore être testé pour la plupart d'entre elles. (200)

Les vaccins agissant via les protéines propres aux vecteurs sont actifs à différents niveaux et font intervenir un panel de protéines possibles assez large, résumés dans la figure 37.

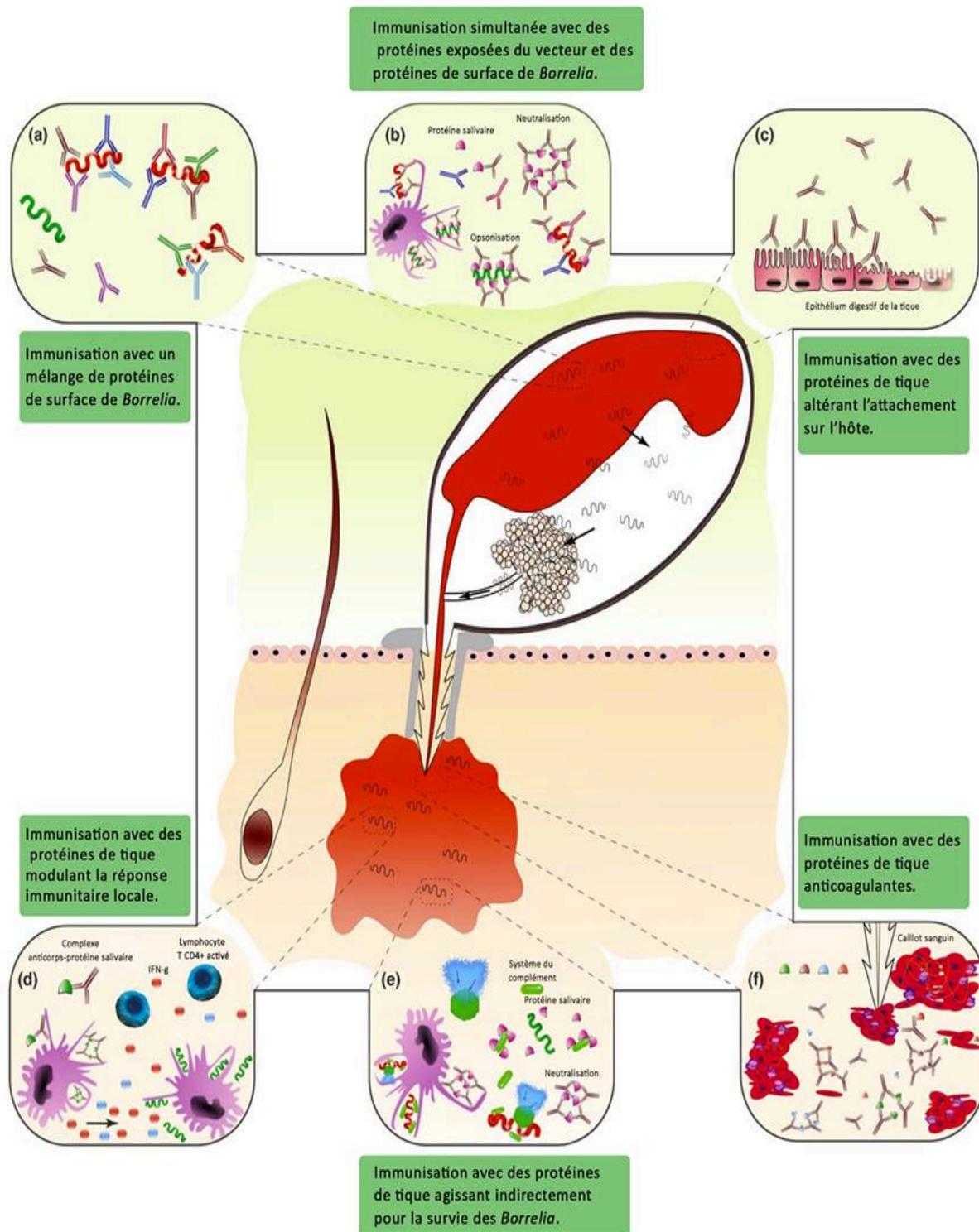


Figure 37 : Stratégies vaccinales impliquant les protéines bactériennes et vectorielles. D'après (206)

c. Vaccination de la faune sauvage réservoir

En l'absence de vaccin humain disponible, des recherches ont été menées sur l'efficacité et la faisabilité de la vaccination de la faune sauvage, ainsi que de son impact réel sur la réduction du risque d'infection de l'Homme.

En 2004, des souris *Peromyscus leucopus* (réservoir dominant aux Etats-Unis) ont été capturées et vaccinées avec un vaccin anti-OspA. Une nette baisse de la prévalence de l'infection au sein des tiques collectées dans la même région est observée. (210) La même équipe crée en 2012 un système de modélisation de la transmission de *Borrelia burgdorferi* aux souris, qui montre qu'une vaccination ciblée sur cette espèce réduirait de 56%. Ces résultats doivent être nuancés car ils ne prennent pas en compte la compétence des autres réservoirs potentiels et l'exposition réelle de l'Homme aux morsures de tiques, ils ne sont donc pas directement transposables à l'espèce humaine. Il en découle cependant que ni la vaccination humaine ou de la faune sauvage ne devrait être exclusive et que le contrôle de la maladie devrait faire fonctionner les deux en association. (200), (211)

Depuis 2006, des recherches de laboratoire sont menées sur des vaccins oraux administrés via des appâts. Ils sont composés de la protéine OspA intégrée à *Escherichia coli* ou au virus *Vaccinia*, un poxvirus qui été largement étudié comme vecteur pour la vaccination contre des maladies virales et parasitaires. (212), (213) Elles montrent une élimination significative de la bactérie au sein des souris réservoirs et des tiques. Cette méthode a été testée en simulant les conditions environnementales réelles, et les résultats sont satisfaisants, impliquant que la vaccination orale des réservoirs avec un vaccin anti-OspA constitue une piste sérieuse pour interrompre le cycle de la maladie et protéger l'Homme. (214)

Une dernière piste consiste à vacciner la faune sauvage contre les protéines propres aux vecteurs. La subolesine, dont le rôle se situe au niveau de l'efficacité du repas sanguin ainsi que de la reproduction, a été testée et son utilisation vaccinale a montré une capacité à réduire le risque d'infection par *Borrelia burgdorferi* et d'autres maladies vectorielles. Son association à OspA est envisagée.

Les protéines TROSPA et Salp25D sont exprimées dans le tube digestif de la tique et ont pour rôle de faciliter la migration des bactéries et la colonisation de l'appareil digestif. Elles facilitent l'infection des tiques pendant le repas sanguin sur les espèces

réservoirs. Leur utilisation concomitante comme cible vaccinale est intéressante pour la production d'un vaccin destinée à la faune sauvage, mais peu pour l'Homme. (15), (200)

La gestion préventive de la maladie via la vaccination reste aujourd'hui un challenge au centre de recherches actives et globales prenant en compte tous les acteurs de l'épidémiologie de la maladie. Diverses approches se sont révélées efficaces et nécessitent désormais d'être approfondies et applicables en conditions réelles. Bien la majorité des scientifiques s'accordent sur la nécessité d'un vaccin humain efficace, il ne pourrait en aucun cas se substituer aux mesures préventives sanitaires qui restent fondamentales, surtout dans les zones à risque.

B. Les enjeux majeurs de la polémique

1. Les acteurs du débat en France

Les divergences autour de la maladie de Lyme existent depuis longtemps au sein de la communauté scientifique mais au cours de la dernière décennie le débat s'est largement étendu au grand public et à la sphère politique. Il concerne très majoritairement l'existence d'une maladie chronique ainsi que la fiabilité des tests de diagnostic, qui seront abordés par la suite.

1. La communauté scientifique

Le désaccord sur l'existence de formes chroniques de la maladie divise les scientifiques entre ceux qui désapprouvent l'utilisation d'antibiotique de manière prolongée et ceux qui la préconisent pour soigner les séquelles liées à une persistance des *Borrelia* dans l'organisme. (215)

D'un côté, la **Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF)**, composée de professionnels de santé intéressés par les maladies infectieuses et

tropicales, ne reconnaît pas ces formes chroniques. En 2006, elle établit en association avec d'autres groupes de médecins spécialisés dans différents domaines médicaux, les recommandations relatives au diagnostic et au traitement pendant une conférence de consensus. (183) Ces recommandations se rapprochent de celles établies aux Etats-Unis par l'*Infectious disease society of America* (IDSA). (193)

En 2016, la SPILF déclare qu'aucun élément probant ne nécessite une réactualisation du consensus.

En 2017, **SPF** (Santé publique France), composée de représentants politiques et de scientifiques, rédige une actualisation des connaissances à l'intention des professionnels de santé basé sur le consensus de 2006. (165)

D'autres médecins n'approuvent pas les recommandations proposées par ce consensus et sont notamment regroupés pour certains au sein de la **Fédération Française contre les Maladies Vectorielles à Tiques** (FFMVT).

La **Haute Autorité de Santé** (HAS) est une autorité publique indépendante à vocation scientifique. Elle établit, en accord avec des représentants de la SPILF et de la FFMVT un protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) en 2018.

2. Les actions politiques

Le **Haut Conseil de la santé publique** (HCSP) a pour mission de seconder le ministère des solidarités et de la santé.

En 2014, il rédige un rapport ne remettant pas en cause le fond du consensus de 2006, mais à l'origine de mesures visant à réduire les divergences. (216)

Dans l'optique de répondre concrètement aux inquiétudes des patients, le ministère des solidarités et de la santé lance en 2016 un **Plan national de lutte contre la maladie de Lyme et les maladies transmises par les tiques**. (217)

Il met en jeu de nombreux acteurs et se base sur 5 axes principaux :

- Améliorer la surveillance vectorielle et les mesures de lutte contre les tiques.
- Renforcer la surveillance et la prévention des maladies vectorielles à tiques.
- Améliorer et uniformiser la prise en charge des malades.
- Améliorer les tests diagnostiques.
- Mobiliser la recherche sur les maladies transmises par les tiques.

Le PNDS préalablement cité s'inscrit dans les mesures engagées par le plan national.

3. L'opinion public

Se rajoutant à celles préexistantes au sein des scientifiques, des controverses sont nées dans l'arène publique, notamment par la constitution d'associations ces dernières années.

Leurs missions de revendication sont multiples : Soutenir les patients se sentant délaissés par leurs médecins, recueillir et transmettre leurs témoignages, faire valoir leurs revendications sur les scènes juridique, politique et médiatique.

Leurs lignes directrices sont : La non-reconnaissance des formes chroniques, la non-adéquation des tests diagnostiques disponibles, une sous-estimation de l'incidence annuelle, l'efficacité des traitements antibiotiques longs et des traitements alternatifs. Elles parlent à l'unanimité d'un déni autour de la maladie ainsi qu'une volonté de cacher sa véritable sévérité.

Ces associations ont d'autre part pour mission d'éduquer la population aux bons moyens de prévention.

En France, les associations principales sont :

- France Lyme créée en 2008
- Lympact créée en 2012
- Lyme sans frontière créée en 2012
- Le relais de Lyme créée en 2014
- Droit de guérir créée en 2016

En 2015, Lympact, Le relais de Lyme, France Lyme s'unissent aux côtés d'experts en fondant la FFMVT.

Différents sites internet d'information ont vu le jour, mettant généralement en avant les sujets controversés dans le but de sensibiliser la population.

La polémique est très alimentée par les médias avec notamment des titres alarmistes contenant des mots tels que « fléau », « déni », « épidémie cachée », etc.

Tout cela contribue à un sentiment grandissant d'incompréhension de la population qui se sent manipulée et délaissée par les autorités médicales et politiques. (218)

4. Le cadre juridique

Ces débats s'inscrivent dans un contexte où les patients sont placés au centre du parcours de soin et impliqués dans leur recherche diagnostique par la loi Kouchner de 2002. (215)

Depuis 2015, la cellule juridique **Lymaction** a pour vocation de soutenir juridiquement les patients atteints de maladie de Lyme, de faire reconnaître l'absence de fiabilité des tests diagnostiques et de garantir l'indemnisation des patients qui considèrent ne pas avoir été pris en charge correctement.

En 2016, via Lymaction, 130 patients portent plainte contre les laboratoires à l'origine de la mise sur le marché des tests de dépistage. (219)

En Février 2018, ce sont 60 patients qui déposent plainte mettant en cause la responsabilité pénale des autorités de santé.

Indépendamment de cette cellule de défense, une plainte pour tromperie aggravée avait été déposée en 2017 par une patiente. (220)

En 2015, une proposition de loi propre à la maladie de Lyme est discutée à l'assemblée nationale. (221)

Plusieurs professionnels de santé ont été poursuivis en justice pour ne pas avoir respecté les recommandations en terme de diagnostic. Suite à cela, une pétition est lancée par un groupe de médecins dans le but d'annuler les poursuites contre ces personnes et de sensibiliser à l'« urgence » de la situation. (222), (223)

2. Le diagnostic

Dans cette partie, les méthodes diagnostiques expliquées précédemment ne seront pas détaillées à nouveau, seules les particularités liées à l'Homme seront précisées.

1. La conduite actuelle du diagnostic

a. Les méthodes disponibles préconisées en médecine humaine

Diverses techniques existent pour la mise en évidence de l'infection par *B.b sensu lato*. Les suivantes sont seulement celles à visée diagnostique utilisées en pratique courante. Cette liste non exhaustive exclue les méthodes utilisées pour des études

expérimentales, épidémiologiques ainsi que les méthodes dont la sensibilité ou la spécificité sont trop peu satisfaisantes.

La mise en culture

La méthode de choix théorique pour obtenir un diagnostic de certitude d'infection active à *Bb sensu lato* est la culture bactérienne dans le milieu spécifique. Elle est réalisée principalement à partir de biopsies cutanées et sa sensibilité varie entre 40 et 90% pour l'EM et entre 20 et 60% pour l'ACA. Elle est également possible à partir de liquide cérébro-spinal (LCS), et de manière anecdotique à partir de liquide synovial, de biopsie articulaire, de tissu cardiaque et de biopsie d'iris. La culture sanguine semble plus sensible sur le continent Nord-Américain qu'en Europe, ce qui peut être lié d'une part à une dissémination hématogène de *B.b sensu stricto* plus importante que pour les souches européennes, et d'autre part en raison de volumes sanguins prélevés plus élevés en Amérique.

Il s'agit néanmoins d'une méthode invasive, coûteuse et laborieuse devant être réservée à certaines indications précises. (156), (160)

Pour garantir une meilleure spécificité, la culture doit être confirmée par une méthode moléculaire et la caractérisation de l'espèce.

Les méthodes moléculaires

Dans le cadre du diagnostic, les méthodes moléculaires ont deux indications principales : support à la confirmation de la maladie et caractérisation de l'espèce de *Borrelia*.

Dans le premier cas, il s'agit des méthodes PCR (quantitative ou qualitative). Le choix des gènes cibles est fondamental. Ils sont très nombreux et se situent sur le chromosome ou les plasmides. Les gènes plasmidiques codant pour les protéines de surface OspA, B et C présentent une grande variabilité intra- et inter-espèce, pouvant induire des faux négatifs. D'autres gènes, comme le gène chromosomique *fla* codant pour la flagelline, sont semblables au sein du genre et ne permettent pas de différencier les espèces entre elles. La spécificité des méthodes PCR avoisine les 100% mais sa sensibilité est fortement dépendante du type de prélèvement. En Europe, elle se situe autour de 70% pour les biopsies d'EM et d'ACA et pour le liquide synovial. Dans le cas de lésions articulaires, les méthodes moléculaires offrent une meilleure sensibilité que la culture. Elle est très peu satisfaisante pour le sang et le LCS. Pour améliorer la sensibilité, une méthode consiste à réaliser une PCR en ciblant simultanément plusieurs gènes.

Ne différenciant pas l'ADN viable de l'ADN résiduel, les PCR ne peuvent pas à elles seules attester d'une infection active mais servent d'appui au diagnostic dans un contexte de signes cliniques évocateurs.

Il est enfin conseillé de confronter un résultat positif en PCR, ainsi qu'en culture, à une méthode génétique permettant de caractériser l'espèce. Les possibilités sont nombreuses mais la technique la plus répandue pour le diagnostic est le polymorphisme de longueur de fragments de restriction (RFLP) couplé à la PCR. Il s'agit d'une méthode dotée d'une excellente reproductibilité et d'un fort pouvoir discriminatoire des espèces entre elles. (224)

Les analyses sérologiques

La méthode de choix utilisée en pratique est l'association de deux tests sérologiques **sanguins** : un premier test de dépistage de haute sensibilité, généralement un test ELISA, suivi d'un test de confirmation (immunoempreinte ou ELISA ciblée sur C6) de haute spécificité.

Le premier test vise à inclure tous les candidats potentiels infectés, le deuxième à confirmer l'infection.

Des études ont envisagé la mise au point d'un test unique, ciblant l'antigène C6, pour simplifier la démarche diagnostique. Cette stratégie, plausible sur le continent Nord-Américain, ne semble pas adaptée à la grande hétérogénéité d'espèces en Europe. De plus, la spécificité d'un test sérologique sur l'antigène C6 a été prouvée inférieure à la combinaison des deux tests cités précédemment. (225)

Il a été établi le répertoire des antigènes immunodominants de *B.b sensu lato* utilisés à des fins diagnostiques :

- L'antigène p100 marqueur d'une infection ancienne
- La flagelline (p41) et un fragment interne spécifique (p41i)
- OspA, OspC
- DbpA
- VlsE
- P39
- Des antigènes particuliers spécifiques à une espèce sont parfois utilisés en complément.

Les tests d'immuno-empreinte (*blots*) sont préparés soit à partir de cellules entières ou d'un mélange d'antigènes immunodominants. La sensibilité de ces tests dépend du nombre et de la nature des antigènes utilisés. Il a été montré que les gènes immunodominants étaient variables entre les espèces. Pour optimiser la sensibilité, il

est possible de combiner un test sur cellule entière à laquelle est intégrée certains antigènes spécifiques. (156)

Les tests sérologiques peuvent être réalisés sur le LCS en cas de suspicion de neuroborréliose, en parallèle aux tests réalisés sur le sang. (156), (183)

Les autres examens diagnostiques

Des analyses histologiques peuvent être réalisées dans le cas de manifestations cutanées. Elles ne peuvent pas confirmer une borréliose, mais ont un rôle diagnostique d'exclusion. (156), (176)

Pour confirmer une neuroborréliose, un prélèvement de LCS est préconisé pour y rechercher des signes d'inflammation. Pour cela, un comptage cellulaire et protéique est conseillé.

b. Les recommandations de conduite du diagnostic

Les examens diagnostiques recommandés en fonction du type de manifestations sont résumés dans le tableau X.

Une « sérologie positive » correspond à la succession de deux résultats positifs aux tests recommandés.

Une sérologie en deux temps peut être parfois recommandée en cas de troubles psychiatriques. (226)

Le rapport du HCSP établit la liste des tests disponibles actuellement en France. Il existe 15 fabricants de tests de dépistage avec 42 réactifs différents, principalement des ELISA mais également IFI, ELFA (*enzyme-linked fluorescence assay*) et CLIA (*chemiluminescence immunoassay*), ainsi que 6 fabricants de *Western blot* pour 13 réactifs. (216)

Tableau X : Examens diagnostiques conseillés en fonction du type de manifestation. *D'après (156), (180), (181), (183), (193)*

Manifestations cliniques	Examens de première intention et résultat attendu	Démarches de seconde intention (dans un contexte évocateur et les examens précédents étant négatifs)
Érythème migrant	Aucun	Généralement, aucun n'est nécessaire. La bactérie peut être mise en évidence par culture ou PCR.
Neuroborréliose précoce	-Sérologie positive dans le LCS -Comptage cellulaire (lymphocytes) et protéique du LCS augmentés -Anticorps spécifiques dans le LCS (IgM et IgG)	-Culture ou PCR dans le LCS (peu sensible) -Sérologie sanguine (parfois négative) -Mise en évidence de synthèse intrathécale d'IgG et IgM -Présence d'un EM concomitant
Atteinte cardiaque	Sérologie sanguine positive	-Culture ou PCR sur biopsie cardiaque sur avis spécialisé -EM ou signes neurologiques récents ou associés
Lymphocytome borrélien	Sérologie sanguine positive	-Histologie -Culture ou PCR sur biopsie cutanée -EM récent ou associé
Arthrite	-Sérologie sanguine positive avec un taux d'IgG élevé -Liquide synovial inflammatoire	-PCR sur le liquide synovial ou biopsie articulaire
Neuroborréliose tardive	-Anticorps spécifiques dans le LCS (IgG et IgA)	-PCR ou culture du LCS -Sérologie sanguine
Atteinte oculaire	Sérologie sanguine positive	Avis spécialisé (exclusion d'autres causes d'uvéite)

c. L'interprétation des résultats

Épidémiologie

Un point fondamental dans l'interprétation des résultats est une connaissance précise du contexte épidémiologique, des présentations cliniques classiques de la maladie et des caractéristiques propres à chaque test disponible. (227)

Dans le cas de symptômes peu spécifiques, les analyses sérologiques auront des valeurs prédictives positives et négatives (probabilités qu'un patient malade/sain soit séropositif/négatif) plus basses. Elles dépendent de la sensibilité et la spécificité des tests, mais également de la prévalence de la maladie dans la région. Il est important d'estimer antérieurement la probabilité d'être en présence d'une maladie de Lyme et de prendre en compte les variations de sensibilité des tests sérologiques en fonction de l'ancienneté de l'infection. La sensibilité du diagnostic sérologique est autour de 50% pour la phase primaire, entre 70 et 90% pour les manifestations précoces, et proche de 100% pour les manifestations tardives. Face à des symptômes évocateurs, une estimation de la date d'infection est indispensable à prendre en compte dans l'analyse des résultats sérologiques. (156)

Interprétation des tests sérologique sanguins

- Si le premier test sérologique (ELISA) est négatif, il n'est pas recommandé de réaliser le test de confirmation (*blot*). Toutefois, si les signes cliniques restent en faveur d'une maladie de Lyme, une analyse sérologique peut être répétée 2 à 6 semaines après le premier test.
- Un premier test positif est en faveur d'une infection active ou ancienne, mais des réactions croisées avec d'autres agents infectieux sont possibles et entraînent des faux positifs, d'où l'importance de confirmer ce résultat.
 - ➔ Un test de confirmation (*blot*) négatif suggère que le résultat précédent était un faux positif et le patient n'est pas atteint de maladie de Lyme. Ce cas particulier peut arriver cependant dans le cas d'un EM ou de neuroborréliose très précoce, et les tests sérologiques sanguins ne sont donc pas indiqués en premier intention dans ce cas. (Cf tableau X)
 - ➔ La marche à suivre en cas de résultat douteux n'est pas clairement définie. La limite fixée pour un résultat douteux dépend des tests utilisés. Il n'est pas conseillé de reproduire le même test car la reproductibilité est généralement bonne. L'utilisation d'un autre test, par exemple la

confirmation d'un *blot* sur cellule entière par un *blot* sur un mélange d'antigènes, peut être utile. Si le résultat reste négatif et qu'une infection est toujours suspectée, les tests peuvent être réitérés 2 à 6 semaines après.

→ Un test de confirmation positif oriente fortement vers une infection à *B.b sensu lato*.

- La cinétique de la réaction immunitaire doit être prise en compte dans l'interprétation des résultats. La production d'anticorps démarre 2 à 6 semaines après infection. Bien qu'absentes dans de rares cas, la production d'IgM précède celle des IgG. La recherche spécifique des IgM n'a un intérêt diagnostique qu'au début de la maladie. Parfois, un taux d'IgM faible peut persister longtemps après traitement ou après une infection ancienne ; la mise en évidence isolée d'IgM n'est cependant pas en faveur d'une infection chronique ou d'une phase tardive de la maladie. Dans le cas de manifestations évocatrices de phase secondaire ou tardive de la maladie, les IgG sont à rechercher en priorité. C'est le cas lors de réinfection également, où les IgM sont fréquemment absentes. L'idéal pour diagnostiquer une réinfection est de confronter les résultats à des résultats antérieurs, dans la mesure où cela est possible. Les anticorps dirigés contre VlsE, OspC et la flagelline sont en faveur d'une infection récente ; ceux dirigés contre p100, p39 et DbpA en faveur d'une phase tardive.

(156)

Résultats dans le cas d'un neuroborréliose

L'analyse du LCS ne prend son intérêt que dans le cas où le patient est susceptible d'être infecté par *B.b sensu lato* et présente des signes nerveux évocateurs non limités aux nerfs périphériques. De manière semblable au sang, il est possible que les tests sérologiques sur le LCS soient négatifs lors d'une neuroborréliose très précoce. Une production d'IgG et IgM oriente vers une infection récente ; la production d'IgG et IgA plutôt vers une neuroborréliose tardive. Dans tous les cas, l'analyse sérologique du LCS est réalisée en parallèle avec celle du sang et avec la mesure du taux d'albumine dans les deux compartiments. Ceci permet de différencier un passage passif d'immunoglobulines du sang vers le LCS d'une synthèse propre au système nerveux. Les signes d'inflammation sont généralement présents de manière précoce : Augmentation du taux cellulaire (lymphocytes, plasmocytes) et du taux de protéines totales et d'albumine.

Les anticorps spécifiques pouvant être absents au début de l'infection et au contraire persister longtemps dans le LCS après un traitement adéquat ou une infection ancienne, c'est les taux cellulaire et protéique qui permettent de conclure ou non à une neuroborréliose. (156), (177)

La figure suivante résume la démarche diagnostique recommandée en France.

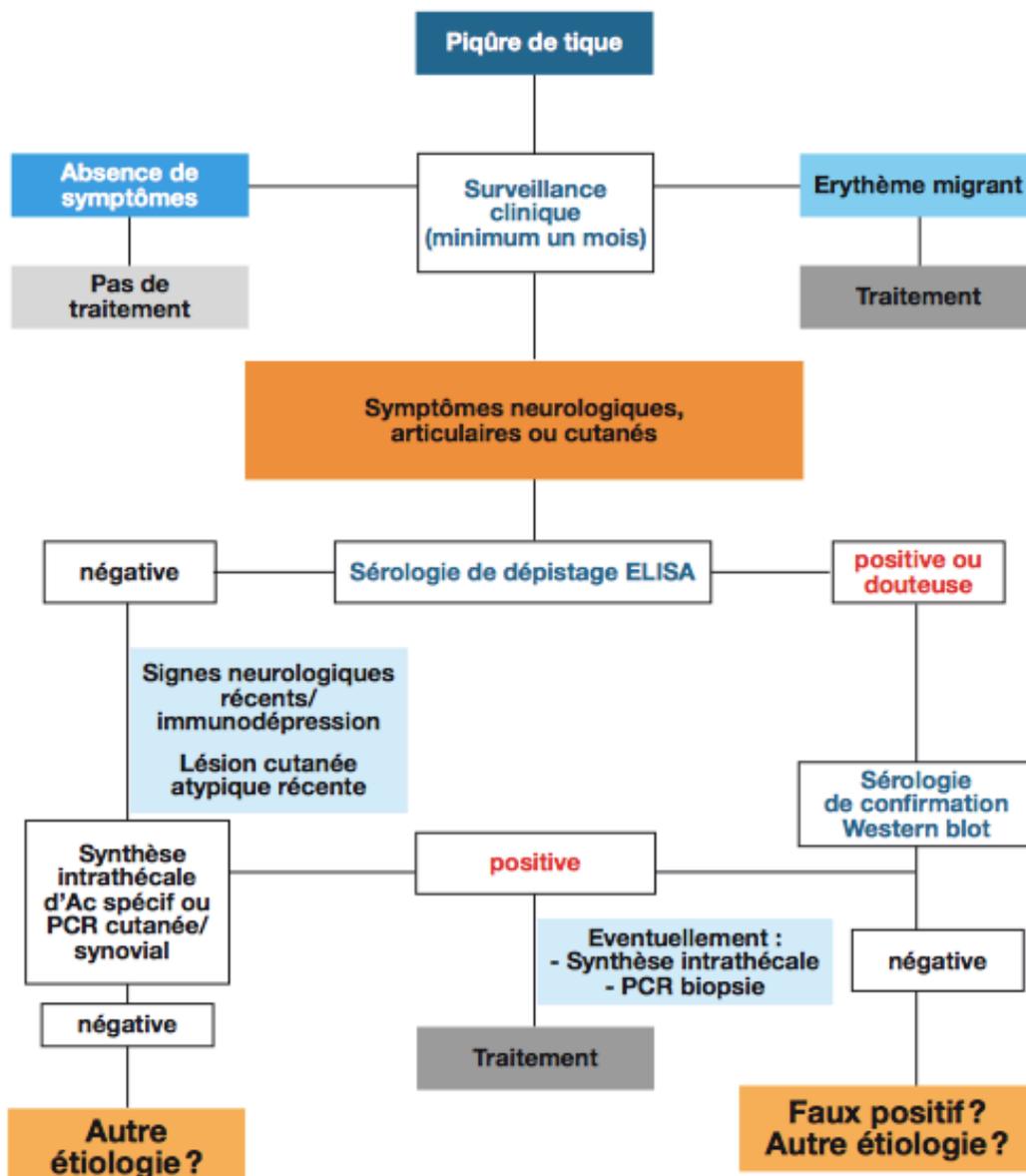


Figure 38 : Algorithme du diagnostic décisionnel en cas de suspicion de borréliose de Lyme. D'après (228)

Il n'existe actuellement pas de méthode permettant à elle seule de conclure à une infection active de manière certaine. Bien que la méthode sérologique combinant les deux étapes soit la méthode de choix en diagnostic de routine, elle ne doit être entreprise que dans un contexte épidémiologique et clinique favorable.

2. Les controverses majeures

La conduite du diagnostic actuelle en France précédemment décrite, est inscrite dans le consensus de 2006 et confirmée par le rapport du HCSP de 2014 ainsi que par le PNDS de 2018. Elle reste cependant au centre des débats car très controversée par les différents opposants au consensus (cf III-B-1) qui jugent qu'elle n'est plus en accord avec les données actuelles sur les points suivants.

Propriétés des tests sérologiques

Les **opposants** mettent en avant le manque de sensibilité des tests ELISA, jugeant actuellement que le nombre de faux négatifs est trop élevé.

Ils déplorent de ne pas avoir recours directement au *Western blot*, comme c'est le cas dans certains pays européens, attestant ainsi qu'un tel changement réduirait significativement les faux négatifs. (229), (230)

Les **partisans**, bien que conscients des limites inhérentes aux tests, mettent en avant que cette méthode permet de détecter plus de 90% des patients au cours des formes tardives. Ils évoquent prioritairement le manque de spécificité des tests ELISA, et les personnes non malades diagnostiquées à tort qui en découlent. (231), (232)

Cinétique des anticorps

Les patients malades sont souvent séronégatifs au test de dépistage au stade précoce de la maladie, ce qui conduirait à de nombreux sous-diagnostic. (230)

La maladie à un stade tardif peut induire une immunodéficience, à l'origine d'analyses sérologiques négatives. (233)

Aux stades précoces (EM et neuroborréliose précoce), la sérologie sanguine n'est pas recommandée. Si les recommandations sont suivies, les faux négatifs sont évités à ce stade. (156), (183)

Ce cas de figure est très rare et beaucoup moins fréquent que le cas d'individus guéris dont les anticorps sanguins détectables persistent longtemps. (156)

Standardisation des tests

Le manque de standardisation des tests ELISA disponibles est évoqué en priorité. De nombreuses publications accusent les fabricants de fixer le seuil de positivité délibérément de manière à n'avoir que 5% de malades, et de ne pas prendre en compte l'augmentation du nombre de cas cliniques depuis la mise en place du seuil. (230)

De plus, un manque d'homogénéité entre les régions est mis en cause. (233)

De même pour les *Western blots*, le résultat « douteux » varie en fonction des fabricants et des antigènes utilisés.

Ce point est réfuté en signalant un contresens et que le seuil avait été fixé pour ne pas avoir plus de 5% de faux positifs. La priorité n'est pas de limiter le nombre de malades dépistés, mais le nombre de personnes inquiétées à tort. (231)

Une étude menée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé sur 525 laboratoires réalisant les sérologies de Lyme en France. Les performances des tests sont globalement satisfaisantes entre les laboratoires. Cependant, cette étude a montré la nécessité d'améliorer l'information des biologistes dans l'interprétation des résultats. (234)

Diversité des souches

La fiabilité des analyses sérologiques est remise en question, notamment sur le fait qu'elles ne prennent pas en compte toutes les souches européennes. De nombreux faux négatifs seraient la conséquence de patients atteints de souches non prises en compte dans les tests.

Borrelia mayonii est souvent mentionnée comme non incluse dans les tests. (229), (233)

La composition des réactifs n'est pas toujours mentionnée précisément et il est ainsi impossible d'être sûr que le test utilisé prend en compte toutes les souches présentes dans la région.

La majorité des tests de dépistage et de confirmation utilisent des antigènes recombinants provenant des 3 souches majeures présentes en Europe. Les autres espèces sont à l'origine d'une minorité des cas documentés et ne peuvent être considérées comme responsable du manque de fiabilité des tests sérologiques. (231), (232)

L'absence de *Borrelia mayonii* a été prouvée en France et des études sont régulièrement conduites pour surveiller l'apparition de nouvelles souches en Europe. (157)

Le rapport de 2014 du HCSP a proposé des recommandations adressées à tous les fabricants (composition précise des réactifs et performances du test devront être inscrits sur la notice). (216)

Taux d'incidence annuel

En plus des limites propres aux tests sérologiques, est remis en question la démarche diagnostique qui n'est pas toujours adaptée aux cas atypiques. Par exemple, 70% des patients malades n'ont pas conscience d'avoir été mordus et 20 à 30% d'entre eux ne présentent pas d'EM primaire. (230) Ce point conduirait également à des patients sous-diagnostiqués.

La conséquence directe de ces divergences est un désaccord sur le taux d'incidence annuel, avec la certitude pour les opposants au consensus d'un sous-diagnostic de la maladie considérable qui parlent de pandémie et déplorent le statut actuel de maladie rare en France. L'association France Lyme estime l'incidence réelle de la maladie au triple de celle estimée par les réseaux sentinelles. (235)

3. Les pistes

Devant la nécessité d'établir une méthode diagnostique précise, généralisable et non controversée, diverses pistes sont étudiées actuellement.

L'utilisation de nanoparticules a été testée pour capturer et concentrer l'antigène OspA présent dans l'urine des patients malades en très faible quantité. Ceci a été couplé à un *Western blot*. Les résultats sont satisfaisants et offrent une approche diagnostique nouvelle, applicable principalement au début de la maladie avant l'apparition d'anticorps sanguins. (156), (236)

Le xénodiagnostic a été largement utilisé à des fins expérimentales. Une étude a établi une méthodologie afin d'extrapoler cette technique au diagnostic humain, ce qui n'est pas encore possible sans études supplémentaires. Elle s'appliquerait plutôt aux phases tardives. (156), (237)

Concernant le diagnostic des neuroborrélioses précoces, l'utilisation de la cytokine CXCL13 comme marqueur a été proposée et étudiée. Elle est retrouvée précocement dans le LCS, parfois même avant la formation des anticorps spécifiques et décroît rapidement après une antibiothérapie. Il ne s'agit pas d'un paramètre utilisé en diagnostic de routine car les données sur sa sensibilité et plus particulièrement sa spécificité (la hausse des CXCL13 est présente dans d'autres affections neurologiques) ne sont pas précisément établies pour le moment. (156), (238)

3. Les traitements

1. Les recommandations de traitements

Une fois le diagnostic établi, le traitement doit être entrepris le plus rapidement possible. La base du traitement est comme chez le chien l'antibiothérapie, dont la dose ainsi que la voie d'administration peuvent varier selon les manifestations cliniques de la maladie.

Le traitement peut parfois être entrepris dans des cas douteux : tableau clinique atypique mais sérologie positive ; ou tableau très évocateur malgré une sérologie négative. Le choix revient à un spécialiste qui doit prendre en compte le stade éventuel de la maladie, les co-infections possibles ainsi que les potentiels effets secondaires des antibiotiques. (216)

a. Traitements classiques chez l'adulte

Le traitement d'un EM isolé en première intention repose sur l'administration de :

- 200 mg de doxycycline par jour pendant 14 jours par voie orale.
- 3g d'amoxicilline en trois prises pendant 14 jours par voie orale.

En cas de contre-indication aux bêta-lactamines ou aux cyclines, pourra être envisagé :

- 500 mg d'azithromycine par jour pendant 7 jours par voie orale.
- 1g de céfuroxime-axétil par jour en deux prises pendant 14 jours par voie orale.

(31), (173), (183), (226)

Tableau XI : Conduite du traitement en cas de manifestations précoces disséminées. D'après (177), (179), (183), (226)

Manifestations cliniques	Traitement de première intention	Traitement de seconde intention
EM multiple / Lymphocytome borrélien	-Doxycycline 200 mg/j PO / 21 j -Amoxicilline 3-6g/j PO / 21 j	-Céfuroxime-axétil 1g/j PO / 21 j -Azithromycine 500mg/j PO / 10 j
Neuroborréliose précoce		-Ceftriaxone 2g/j IV ou IM / 21 jours -Doxycycline 200 mg/j PO / 21 jours
Atteinte cardiaque	En général, la surveillance cardiaque nécessite une hospitalisation. Dans ce cas, initiation du traitement avec de la ceftriaxone à 2g/j IV ou IM, puis relais oral avec de la doxycycline ou amoxicilline, pour une durée totale de 21 jours.	
Arthrite	-Doxycycline 200mg/j PO / 28 jours -Amoxicilline 3g/j PO / 28 jours Un traitement à base d'AINS peut être envisagé en cas de douleurs aigues.	En l'absence de guérison totale, le traitement peut être poursuivi par : -Doxycycline 200 mg/j 30 à 60 j -Ceftriaxone 2g/j IV ou IM / 21 j
Atteinte oculaire	Il n'existe pas de protocole prédéfini en cas de manifestations ophtalmiques. Généralement, la ceftriaxone à 2g/j est utilisée par voie IM ou IV pendant 21 jours. Une corticothérapie par voie locale peut être conseillée, voire par voie systémique dans des atteintes sévères, notamment en cas d'uvéite.	

De manière générale, la voie orale est privilégiée. Elle peut être envisagée dans les formes neurologiques où seul un nerf crânien est atteint, toutes les autres formes nerveuses requérant une administration parentérale. (183)

Tableau XII : Conduite du traitement en cas de manifestations disséminées tardives. D'après (177), (179), (183), (226)

Manifestations cliniques	Traitement de première intention	Traitement de seconde intention
Arthrite	La stratégie thérapeutique décrite précédemment s'applique en cas d'atteinte articulaire précoce ou tardive.	
Neuroborréliose tardive	-Ceftriaxone 2g/j IV ou IM / 28 j	-Doxycycline 200 mg/j PO / 28 j -Pénicilline G 24 MUI/j IV / 28 j
ACA	-Doxycycline 200 mg/j PO / 28 j	- Ceftriaxone 2g/j IV ou IM / 28 j

b. Cas particuliers

Les traitements proposés en seconde intention s'appliquent aux personnes allergiques à certaines classes d'antibiotique, aux enfants et aux femmes enceintes ainsi qu'à celles qui allaitent.

La doxycycline est contre-indiquée chez les enfants de moins de 8 ans.

Quel que soit l'âge de l'enfant, la posologie de la doxycycline ou de l'amoxicilline devra être adaptée en fonction du poids.

Chez les femmes enceintes ou allaitantes, les cyclines sont contre-indiquées.

(226)

c. Suivi du traitement

Il n'est actuellement pas recommandé de réitérer les analyses sérologiques, mais d'évaluer l'efficacité du traitement sur les seuls critères cliniques. Il est recommandé d'attendre 2 mois après la fin du traitement. En cas de persistance des signes cliniques et après avoir vérifié l'observance du traitement ainsi qu'exclu les autres hypothèses

du diagnostic différentiel, le clinicien pourra envisager une antibiothérapie faisant appel à une autre classe d'antibiotique, voire une autre voie d'administration. (183)

Les lésions dermatologiques précoces (EM et lymphocytome borrélien) sont de bon pronostic et régressent rapidement après un traitement adapté. La disparition totale des symptômes est généralement observée au bout d'un mois pour l'EM et de 2 à 4 mois pour le lymphocytome. (176), (226)

Les atteintes nerveuses précoces régressent favorablement sous traitement, bien que des séquelles peuvent persister en cas de paralysie faciale. Une rééducation est conseillée en parallèle du traitement antibiotique pour anticiper l'apparition de séquelles.

Dans le cadre d'atteintes neurologiques, le risque d'apparition de séquelles semble particulièrement lié à une instauration tardive du traitement.

Une analyse cytologique du LCS peut être envisagée dans le cas de symptômes tardifs persistants, bien que les modifications cellulaires puissent persister jusqu'à 6 mois après traitement. L'analyse sérologique du LCS n'a pas de valeur dans le suivi de l'efficacité du traitement.

Des symptômes subjectifs tels que de la fatigue, des troubles de la concentration peuvent persister après le traitement mais disparaissent généralement en 5 ans. (226)

Des symptômes nerveux objectifs sévères peuvent ne pas régresser totalement en cas de diagnostic tardif. C'est par exemple le cas de l'incontinence, de l'ataxie ou de la surdité. (160)

Concernant les arthrites, la disparition totale de l'épanchement peut prendre parfois jusqu'à 6 mois, notamment sur le continent Nord-Américain où les arthrites peuvent être très sévères.

Un premier contrôle à la fin du premier traitement, généralement de la doxycycline pendant un mois, est recommandé. A l'issue de ce contrôle, l'antibiothérapie sera arrêtée en cas de bonne réponse clinique et succédée par de la kinésithérapie parfois nécessaire. La persistance d'une arthrite légère justifie de poursuivre un mois supplémentaire l'antibiothérapie orale. La persistance d'une arthrite modérée à sévère nécessite parfois d'envisager une antibiothérapie par voie parentérale pendant 3 à 4 semaines supplémentaires.

Une arthrite est dite réfractaire si aucune réponse n'est observée après deux cures d'antibiotiques bien menées. Sous avis spécialisé, des infiltrations intra-articulaires de corticoïdes ou bien une synovectomie chirurgicale sont parfois entreprises en dernier recours. (179), (183), (226)

Les atteintes cardiaque et oculaire sont généralement de bon pronostic.

L'amélioration de l'ACA peut nécessiter plusieurs mois. Les lésions cutanées peuvent régresser ou bien se transformer en séquelles, ne signifiant pas la persistance d'une infection active. Des douleurs neuropathiques associées peuvent persister longtemps, malgré la disparition des lésions cutanées. Un contrôle 3 mois après la fin de l'antibiothérapie est préconisée. (183)

2. La polémique autour des traitements

Le second point très controversé de la gestion de la maladie concerne l'antibiothérapie, non sur le choix des molécules, ni leur posologie, mais sur la durée du traitement. Ce débat est la conséquence directe de celui sur l'existence ou non d'une forme chronique de la maladie.

a. Le débat autour des formes chroniques

La persistance chez certains patients de signes cliniques tels qu'une grande fatigue ou des douleurs musculo-squelettiques en aval d'un traitement anti-infectieux a été caractérisée par différentes appellations.

Ces symptômes sont difficiles à caractériser car ils sont d'une part très généraux et subjectifs et d'autre part difficiles à attribuer avec certitude à la maladie de Lyme.

Les termes « syndrome post-Lyme » (SPL), « maladie de Lyme chronique », « maladie de Lyme chronique résistante aux antibiotiques » sont fréquemment utilisés pour définir ces symptômes. (193)

Le SPL est accepté par la majorité des acteurs du débat et correspond à des symptômes subjectifs (Cf III-A-2-2) qui persistent plus de 6 mois après un traitement adapté. Les séquelles objectives, telles que l'atrophie cutanée en cas d'ACA ou une arthrite réfractaire ne sont pas inclus dans le SPL. (160)

Cependant, le SPL est fréquemment nommé à tort « maladie de Lyme chronique ». Ce terme est contesté par la majorité des scientifiques, car il implique que les symptômes sont la conséquence d'une infection active persistante. (160)

Ce phénomène est imputé aux formes kystiques des spirochètes ainsi qu'à la formation d'un biofilm qui permettent leur persistance dans les tissus. A l'heure actuelle, le rôle

des variations morphologiques des bactéries dans les symptômes perdurant après le traitement reste très controversé par le manque de preuves scientifiques. (239), (240) Bien que le génome de *B.b* ait été retrouvé chez un faible nombre de patients préalablement traités (241), les opposants aux formes chroniques insistent sur le fait que l'isoler le génome ne prouve pas la viabilité de la bactérie. (242) Les désaccords à propos des formes chroniques sont intimement liés aux limites du diagnostic préalablement décrites, car il n'existe pas de moyen diagnostique permettant de mettre en évidence une infection active persistante. (156), (241)

Le maintien d'une infection active est parfois suspecté d'être en plus à l'origine de rechutes cliniques avec réapparition de signes objectifs. Cependant, les études menées sur ce sujet affectent les nouveaux symptômes systématiquement à une réinfection par *B.b* et non à la persistance d'une infection ancienne. (243), (244)

De nombreux scientifiques déplorent l'utilisation abusive du terme « maladie de Lyme chronique », son manque de définition précise ainsi que le sur-diagnostic qui résulte de nombreux diagnostics différentiels qui y sont abusivement assimilés.

Au cours de diverses études conduites aux Etats-unis en zones endémiques sur un total de 1902 patients référés pour suspicion de maladie de Lyme chronique, de 50 à 88% des patients se sont vus attribuer un tout autre diagnostic (figure 39). (240)

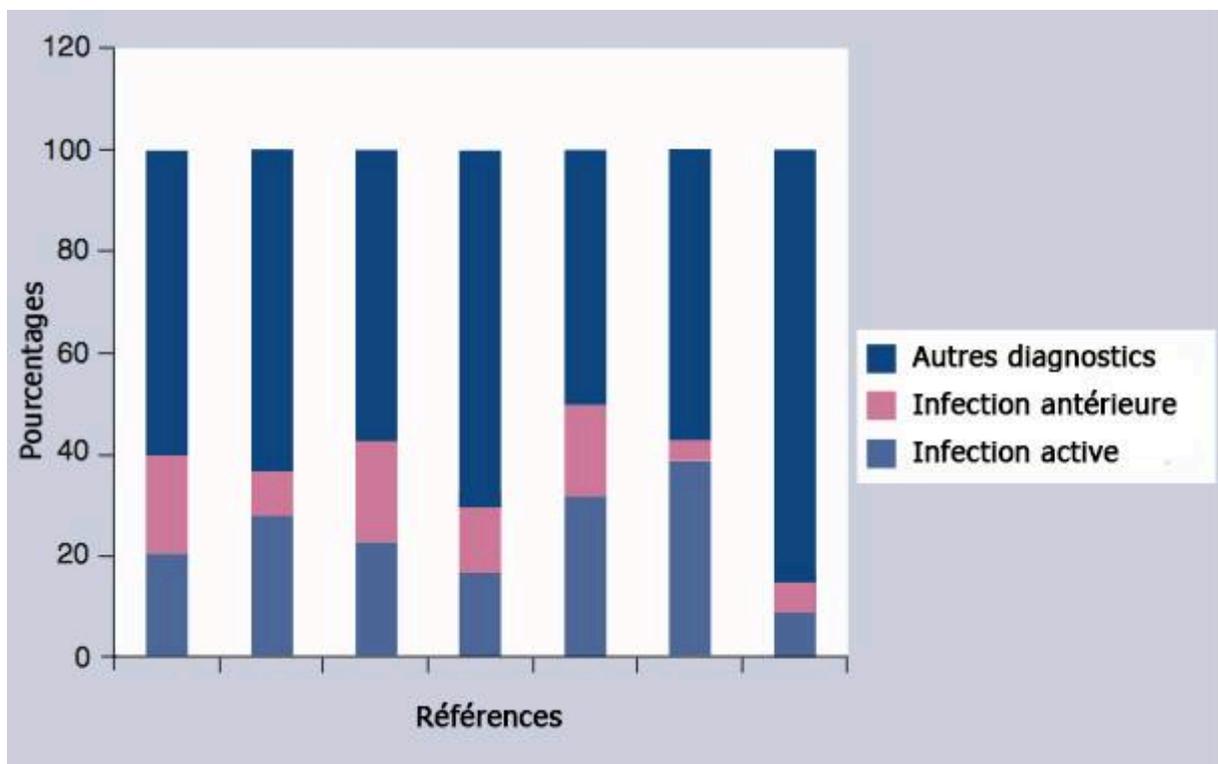


Figure 39 : Caractérisation des patients référés pour une maladie de Lyme chronique . D'après (240)

Le recours trop rapide au terme « Lyme chronique » est d'autre part mis en cause dans le retard pris dans la recherche de la réelle étiologie des symptômes décrits par le patient. (231)

Devant la difficulté de prouver l'existence des formes chroniques et la demande de nombreux patients désireux de voir leurs symptômes être reconnus, le rapport du HCSP de 2014 introduit la notion de **sémiologie polymorphe après morsure de tique** (SPPT), intégrée ultérieurement au PNDP. Elle inclut des patients ayant été exposés aux tiques présentant des symptômes polymorphes, persistant, invalidants et non expliqués qui ont reçu ou non un traitement antibiotique pour une maladie de Lyme. (216), (245)

b. La gestion des formes chroniques

La conséquence directe du désaccord sur l'existence de la maladie chronique est celui sur la pertinence de prolonger l'antibiothérapie au-delà des recommandations préalablement décrites.

Une étude sur des patients présentant des déficits cognitifs assimilés à des séquelles de neuroborréliose a montré une amélioration transitoire de ces troubles au bout de 10 semaines d'antibiothérapie supplémentaire. Cependant, le bénéfice n'était plus visible 6 mois après l'arrêt du traitement. (246)

Trois autres études comparatives menées sur des patients présentant un historique de maladie de Lyme et des symptômes subjectifs persistant ne permettent pas de justifier de prolonger l'utilisation d'antibiotiques. (247), (248), (249)

Bien que cela reste controversé par une minorité de scientifiques (241) ainsi que par les associations, les recommandations du consensus de 2006 (183) confirmées par la SPILF en 2016 (232) sont acceptées par la majorité. Les directives actuelles vont dans le sens d'une antibiothérapie classique bien menée (Cf III-B-3-1-a) efficace pour l'éradication du pathogène et ne cautionnent pas l'usage prolongée des antibiotiques.

Parallèlement au manque de preuves justifiant les traitements longs, ils sont également contestable en raison des effets secondaires qu'ils sont susceptibles d'engendrer ainsi que par l'impact psychologique sur les patients qui prennent un long traitement et ne voient pas d'amélioration de leur état. (231), (242)

Le PNDS propose une prise en charge particulière des patients rentrant dans le cadre d'une SPPT. Il est d'une part envisagé de créer des centres spécialisés en maladies vectorielles dans lesquels pourront être réalisés des bilans étiologiques complets permettant d'exclure les nombreuses autres hypothèses du diagnostic différentiel, infectieuses et non-infectieuses. Si aucune hypothèse n'est confirmée, un traitement antibiotique d'épreuve pourra être envisagé. La gestion de la douleur sera conduite en parallèle. Les conséquences psychiques et sociales engendrés par des symptômes chroniques et parfois très invalidants devront être appréhendées également. (216), (245)

La polémique sur la maladie de Lyme s'axe majoritairement autour de la qualité des méthodes diagnostiques ainsi que les recommandations thérapeutiques. Les deux sont intimement liés : comment évaluer la qualité du traitement de symptômes attribués à une maladie quand son diagnostic est lui-même incertain ?

Un axe du plan national est dédié à l'évaluation et l'amélioration des tests diagnostiques.

Les recommandations du consensus à propos de l'antibiothérapie restent en vigueur, mais des centres adaptés à la prise en charge de patients souffrant de symptômes généraux attribués à une maladie vectorielle à tiques vont être mis en place dans chaque région.

C. Maladie zoonotique : La place du chien

Dans un contexte général mêlant l'émergence récente de la maladie et l'inquiétude des populations qui en résulte, l'attrait pour la possession d'animaux de compagnie et leur possibilité d'être infecté par *Borrelia burgdorferi*, il est naturel de questionner le rôle du chien dans la gestion du risque chez l'Homme.

1. Le chien : un risque pour l'Homme ?

1. *Maladie zoonotique et transmission directe*

La borréliose de Lyme est une maladie infectieuse transmissible entre les animaux vertébrés et l'Homme : il s'agit d'une **zoonose**.

La transmission se fait via un vecteur dans lequel la bactérie se multiplie, c'est une **métazoonose**. (41), (158)

En France, l'ensemble des réservoirs regroupe les micromammifères ainsi que les oiseaux. Le chien est un mauvais réservoir de la bactérie. (250)

De manière pratique, l'Homme s'infecte en rentrant en contact avec des tiques en quête d'un hôte, préalablement infectées à partir d'un autre hôte. Les chances que ce dernier soit un chien sont négligeables par rapport à la faune sauvage. De plus, une tique fixée sur un chien le restera jusqu'à la fin de son repas sanguin et n'aura pas tendance à se détacher pour aller se fixer sur un humain.

Ainsi, même si le chien était un réservoir compétent, ce ne serait pas une source de contamination importante pour l'Homme.

La question d'une contamination directe par contact avec des sécrétions (sang, urine, sperme, salive) a été soulevée mais la transmission horizontale n'a jusqu'à aujourd'hui pas été mise en évidence. Ce sujet reste cependant peu documenté. Le risque pour l'Homme d'être contaminé par cette voie semble totalement négligeable. (65), (66), (89)

2. La possession d'un chien comme facteur de risque

La possession d'un chien, et plus largement d'un animal de compagnie, peut être envisagé en tant que facteur de risque d'infection pour l'Homme.

D'une part, leur caractère curieux et leur petite taille font qu'ils seront en contact plus étroit avec le milieu de vie des tiques, et peuvent potentiellement en ramener sur leur pelage à la maison sans qu'elles ne se fixent, exposant ainsi leur propriétaire.

D'autre part, posséder un chien peut donner plus d'occasions de promenades en forêt et *a fortiori* d'entrée en contact avec les tiques vectrices.

Une étude de 1989 arrive à la conclusion que la détention d'un chien n'augmente pas le risque d'être infecté par *Borrelia burgdorferi* dans les zones endémiques. (251) Une autre étude a évalué les facteurs de risques comportementaux, et la possession d'un chien ne fait pas partie des facteurs significatifs. (252)

Une étude très récente aux Etats-unis démontre toutefois que la détention d'animaux de compagnie augmente les chances de contact avec les tiques, et de ce fait avec les maladies qu'elles véhiculent. (253)

3. L'intérêt de vacciner les chiens

La vaccination des micromammifères sauvages avec un vaccin anti-OspA limite la transmission entre les tiques et les réservoirs, et a par conséquent prouvé son intérêt pour limiter le risque d'infection de l'Homme. (254)

Le même raisonnement est extrapolable au chien. Une tique infectée prenant son repas sanguin sur un chien vacciné avec un vaccin anti-OspA ne pourra pas transmettre la bactérie au repas suivant, bloquant ainsi le cycle. (148)

Le rôle du chien en tant que source de contamination pour l'Homme bien que très faible (Cf III-C-1-1), est néanmoins possible. En décidant de le prendre en considération, l'intérêt de vacciner les chiens pour réduire le risque d'infection de l'Homme peut être défendu.

2. Le chien : une sentinelle pour l'Homme ?

Bien que le rôle du chien comme **facteur de risque** soit minime et par conséquent peu documenté, celui d'**évaluateur** de risque a été plus étudié.

De manière générale, un animal sentinelle est un animal choisi dans son milieu ou placé volontairement dans un milieu pour évaluer le risque d'exposition de l'Homme à des contaminations environnementales chimiques et/ou biologique ainsi qu'à des agents pathogènes. (255)

1. Moyen de surveillance pour l'Homme

Pour qu'une espèce soit considérée comme une sentinelle pour un facteur donné, ici l'exposition à *Borrelia burgdorferi*, elle doit y être exposée régulièrement et exprimer un critère simple à mettre en évidence. (255)

Dans le cas du chien, l'exposition dépend du style de vie mais se fait généralement dans les jardins et au cours des ballades, endroits où les propriétaires sont aussi exposés. Il a été montré qu'ils avaient plus de chances d'être infectés que les humains dans les zones endémiques, pouvant ainsi être un indicateur sensible du risque d'infection. (256)

Le chien ne présentant que très rarement de signes cliniques, l'analyse sérologique est le critère utilisé majoritairement. (61)

L'hypothèse selon laquelle la séroprévalence des chiens représente un bon indicateur pour le risque d'infection de l'Homme a été largement étudiée sur le continent Nord-Américain depuis les années 80. La séroprévalence chez les chiens est calculée en combinant un test de dépistage et un test d'immunoempreinte, et comparée à l'incidence de la maladie humaine. Les résultats sont mitigés, mais globalement suggèrent que la séroprévalence des chiens est un bon indicateur. Cependant, la méthode en deux temps est coûteuse et longue. (257), (258), (259)

Plus récemment, ce sujet a été étudié en utilisant la méthode diagnostique utilisant l'antigène C6 (Cf II-C-3-3-c). Les études soutiennent l'avantage d'utiliser les chiens comme sentinelles dans des zones géographiques délimitées. (260)

Une séroprévalence inférieure à 1% au sein des chiens mesurée par cette méthode prédit un risque très faible, voire absent pour l'Homme dans la région concernée. Une séroprévalence supérieure à 5% est un marqueur sensible mais peu spécifique du risque humain, suggérant que le risque peut être surestimé. Ce résultat est cohérent

avec le fait que les chiens sont plus exposés que les humains. Les résultats sérologiques des chiens doivent être pris avec prudence, mais sont néanmoins un bon atout dans l'analyse du risque. (256), (261)

Ces deux méthodes se sont vues reprocher le fait que les sentinelles ne différencient pas un risque émergent d'un risque continu, car les anticorps testés persistent longtemps. Une étude menée dans l'état de New York s'est focalisé sur les anticorps anti-OspC, qui sont produits tôt après infection et disparaissent au bout de 4 à 5 mois. (85) Cette méthode permet de mesurer la séroincidence des chiens et par conséquent de conclure à la présence de tiques infectées dans la région, représentant évidemment un risque pour l'Homme. (262)

Une seule étude de ce type a été conduite en Europe aux Pays-Bas. Ses résultats indiquent que la séroprévalence des chiens de chasse n'est pas un bon indicateur du risque d'infection dans la région concernée. (263)

Le rôle de sentinelle a été évalué via l'infestation par les tiques.

Au cours d'une étude aux Etats-Unis, les chiens présentant une borréliose de Lyme symptomatique ainsi que ceux infestés par des tiques étaient pris en compte. Une fois les tiques identifiées, seules les *Ixodes scapularis* étaient retenues. Cette étude conclue à une corrélation entre l'incidence de la maladie humaine et le nombre moyen de tiques retrouvées sur les chiens. (264)

Au Royaume-Uni où les données sur l'incidence de la maladie humaine sont peu nombreuses, le risque d'infection a été estimé en mesurant le taux d'infection par une méthode PCR au sein de tiques présentes sur des chiens. (265)

Enfin, le rôle de sentinelle a été évoqué pour la faune sauvage réservoir (266) et pour les chevaux (262).

2. Intérêt des dépistages de routine

Le dépistage sérologique des chiens est ainsi intéressant pour des études ponctuelles et pour estimer le risque auquel l'Homme est exposé.

La question de tester systématiquement (à la consultation annuelle vaccinale généralement) les chiens en bonne santé dans les zones endémiques est alors soulevée.

En dehors du rôle de sentinelle décrit précédemment, le dépistage annuel permet :

- D'anticiper une glomérulopathie potentiellement grave en réalisant une analyse d'urine sur les chiens séropositifs. Les chiens atteints pourront être traités avant que les signes cliniques et les lésions associées n'apparaissent.
- L'adaptation des protocoles vaccinaux, la vaccination des chiens séropositifs n'étant pas conseillée.
- De récolter des données de séoprévalence, pouvant être utilisées pour d'autres études.
- De sensibiliser les propriétaires aux risques pour leur chien et eux-mêmes liés aux tiques, les maladies qu'elles transmettent et l'environnement dans lequel elles vivent.

Ces tests systématiques présentent cependant les inconvénients suivants :

- Ils peuvent induire un sur-diagnostic et un recours non nécessaire aux antibiotiques, parfois à l'origine d'effets secondaires et en opposition avec les recommandations actuelles visant à réduire les résistances bactériennes.
- Ils peuvent être à l'origine de stress et de dépenses non nécessaires pour le propriétaire.
- Les recommandations de prévention pour l'animal et le propriétaire doivent être connues dans les zones endémiques, et doivent être appliquées indépendamment des résultats sérologiques.

(61)

Sur le continent Nord-Américain, il est actuellement recommandé de réaliser un dépistage systématique des chiens annuellement dans les zones endémiques. (58)

3. La place du vétérinaire

Le vétérinaire a un rôle évident pour la santé du chien, mais est indirectement impliqué dans celle de l'Homme en ce qui concerne la maladie de Lyme, exemple illustratif du rôle du vétérinaire dans le domaine de la santé publique.

1. Rôle dans la prévention

En France, les dépistages systématiques à la consultation annuelle ne sont pas recommandés. Cependant, la consultation annuelle peut créer l'occasion de sensibiliser les propriétaires à l'importance des traitements antiparasitaires externes pour prévenir les maladies liées à l'action directe des parasites ainsi que celles liées aux agents pathogènes qu'ils sont susceptibles de véhiculer. Bien que la borréliose de Lyme soit rarement symptomatique chez les chiens, les co-infections sont fréquentes et peuvent être sévères. (76)

Une bonne maîtrise par le vétérinaire praticien des maladies vectorielles présentes dans la région où il exerce, des mesures préventives ou des alternatives thérapeutiques ainsi que des préférences de sa clientèle sont des prérequis indispensables pour conseiller correctement les propriétaires. (267)

Bien que les populations soient généralement bien renseignées dans les zones endémiques, les vétérinaires peuvent en profiter pour rappeler aux propriétaires les risques pour leur santé et que les moyens préventifs ne doivent pas se limiter à leur chien. (61)

Le vétérinaire doit connaître les avantages et les inconvénients de la vaccination des chiens pour la conseiller aux propriétaires si elle est jugée nécessaire.

2. Rôle dans l'évaluation du risque

Au cours de la consultation, le retrait d'une ou plusieurs tiques peut inciter le vétérinaire à informer le propriétaire sur les différents types de tiques, comment les reconnaître et les risques associés pour le chien et pour le propriétaire lui-même.

Le retrait et l'analyse de tiques pour des études où le chien joue un rôle de sentinelle requièrent forcément un acte vétérinaire puisqu'elles sont collectées au cours de consultations. (264), (265)

Une étude a spécifiquement comparé les analyses sérologiques aux études sur les tiques comme source d'information pour évaluer le rôle de sentinelle des chiens. Les tiques semblaient plus intéressantes. De ce fait, les vétérinaires peuvent avoir un rôle important à jouer dans l'estimation précoce du risque humain, en collectant les tiques et en recherchant par quel(s) pathogène(s) elles sont infestées. (268)

Ils auront alors la responsabilité d'expliquer au propriétaire que ceci s'inscrit dans une démarche globale d'évaluation du risque en estimant le taux d'infection des tiques, mais qu'il ne s'agit pas forcément d'un danger avéré pour leur chien. (189)

Dans les études ponctuelles, ainsi que dans les dépistages annuels utilisant les chiens comme sentinelle par analyse de leur sérum, le vétérinaire est fondamental pour les prélèvements sanguins ainsi que la réalisation des tests ou l'envoi des prélèvements.

Dans certaines zones, notamment en France, les dépistages ne sont pas réalisés en routine et les enquêtes de séroprévalence des chiens sont peu fréquentes. Dans ces cas, les vétérinaires peuvent avoir un rôle de signal d'alerte aux autorités sanitaires s'ils observent une augmentation de cas de chiens symptomatiques. Des chiens séropositifs peuvent être découverts fortuitement, notamment avec les tests simultanés pour plusieurs maladies. Le vétérinaire pourra faire part d'un nombre particulièrement haut de chiens séropositifs. (267)

3. Sa place au sein de la polémique

En France, la conduite du diagnostic reste l'aspect le plus controversé de la maladie humaine (Cf III-B-2-1-b). Influencés par une forte médiatisation (218), des patients se sentant impuissants face à leur sérologie négative et, persuadés d'être atteints de maladie de Lyme, ont de plus en plus tendance à s'orienter vers des cliniques vétérinaires pour réaliser des tests jugés plus fiables. (231)

Un article a été particulièrement médiatisé, retraçant le parcours d'une patiente qui, en faisant passer son dossier pour celui d'une chienne, a été diagnostiquée atteinte de la maladie de Lyme par un laboratoire vétérinaire. (269)

Un laboratoire vétérinaire rapporte réaliser des PCR demandées par des médecins humains. (270)

Les vétérinaires doivent garder en tête que de telles pratiques ne sont pas légales, qu'elles alimentent la polémique et remettent en cause la crédibilité des médecins et des laboratoires d'analyses humaines, mais aussi des laboratoires vétérinaires auprès du monde médical et des autorités de santé.

Ils doivent garder du recul et réorienter ces patients vers des professionnels de santé habilités à les soigner.

Les chiens sont un facteur de risque direct minime pour l'Homme. Ils sont cependant exposés et occupent une place similaire dans le cycle. Ils sont donc un moyen intéressant de surveillance indirecte de la maladie humaine et de ce fait un bon évaluateur de risque. Cette surveillance fait intervenir les vétérinaires dans la majorité des cas, ayant par ailleurs un rôle d'informateur des mesures préventives nécessaires aux chiens ainsi qu'à leurs propriétaires.

Conclusion

Les agents pathogènes responsables de la maladie de Lyme appartiennent au complexe *Borrelia burgdorferi sensu lato* qui regroupe 21 espèces connues. Transmis aux hôtes vertébrés par des tiques dures du genre *Ixodes*, ils sont susceptibles d'infecter un grand nombre d'espèces de mammifères et d'oiseaux. La majorité d'entre elles se comporte comme réservoir, mais certaines espèces sont susceptibles de développer la maladie, à l'image de l'Homme et du chien.

La complexité du système hôtes, vecteurs et pathogènes, la diversité des agents impliqués et leur répartition géographique contribuent à faire de la maladie de Lyme une maladie plurielle difficile à maîtriser. Dans ce cadre, chien et Homme sont exposés à des dangers similaires, avec la nécessité de mieux évaluer les risques d'infection, actuellement en hausse, et de prendre les mesures préventives adéquates. Le chien peut se voir alors attribuer un rôle témoin du danger auquel l'Homme est exposé (notion de sentinelle), impliquant un rôle conjoint des médecins et vétérinaires pour une meilleure gestion de la santé publique.

La polémique qui place aujourd'hui la maladie de Lyme au centre des préoccupations concerne essentiellement la maladie humaine et s'axe principalement autour de la reconnaissance des formes chroniques imputées à *Borrelia burgdorferi sensu lato*, à leur diagnostic et à leur traitement. Historiquement réduits à la communauté scientifique, les débats s'étendent aujourd'hui aux sphères politique et juridique, alimentées par le grand public.

Les axes de recherche majeurs concernent d'une part l'amélioration des tests diagnostiques dont la fiabilité, souvent remise en cause, est directement impactée par les mécanismes complexes de la maladie ; et d'autre part la mise au point d'un vaccin à visée humaine, la prophylaxie faisant également intervenir les vecteurs et la faune réservoir. A ce titre, il semble raisonnable d'espérer que les recherches menées conjointement par les médecins et les vétérinaires permettent, dans un futur proche, de concilier les différentes perceptions de la maladie et d'optimiser la protection de l'Homme et du chien face à la maladie de Lyme.

Bibliographie

1. TEMMAN S, DESNUES C. 2016. Virus zoonotiques et émergence : quels outils pour la surveillance? *Virologie*, 20(4), 231-244.
2. RABOZZI G. et al. 2012. Emerging Zoonoses: the "One Health Approach". *Saf Health Work*, 3(1), 77-83.
3. GYLES C. 2016. One Medicine, One Health, One World. *Can Vet J*, 57(4), 345-346.
4. SAVIC S. et al. 2014. Emerging Vector-Borne Diseases - Incidence through Vectors. [En ligne]. *Front Public Health*, 2(267), 1-7.
Disponible sur:
<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fpubh.2014.00267/abstract>
[Consulté le 19 octobre 2018]
5. BURGDORFER W. 1993. How the discovery of *Borrelia burgdorferi* came about. *Clin Dermatol.*, 11(3), 335-338.
6. STEERE A. et al. 1977. Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three connecticut communities. *Arthritis Rheum.*, 20(1), 7-17.
7. BURGDORFER W. et al. 1982. Lyme disease - a tick-borne spirochetosis? *Science*, 216(4552), 1317-1319.
8. LEBOSSE H. 2007. *La borréliose canine à Borrelia burgdorferi: Actualisation des connaissances en France par une enquête auprès des cliniques vétérinaires*. Thèse de doctorat vétérinaire. Nantes : Faculté de médecine, 188 p.
9. CUTLER S.J., RUZIC-SABLJIC E., POTKONJAK A. 2017. Emerging borreliae – Expanding beyond Lyme borreliosis. *Mol Cell Probes.*, 31, 22-7.
10. SEBBAG H. 2002. Les spirochètes, cours de microbiologie médicale. Oniris, Nantes.
11. LOH S-M. et al. 2016. Novel *Borrelia* species detected in echidna ticks, *Bothriocroton concolor*, in Australia. [En ligne]. *Parasit Vectors*, 9(339), 1-7.
Disponible sur:
<http://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13071-016-1627-x>
[Consulté le 15 mai 2018]
12. RUDENKO N. et al. 2011. Updates on *Borrelia burgdorferi* sensu lato complex with respect to public health. *Ticks Tick-Borne Dis.*, 2(3), 123-8.
13. PRITT BS. et al. 2016. *Borrelia mayonii* sp. nov., a member of the *Borrelia burgdorferi* sensu lato complex, detected in patients and ticks in the upper midwestern United States. *Int J Syst Evol Microbiol.*, 66(11), 4878-4880.

14. HADDAD N. Maladie de Lyme. In: (2012) *Les zoonoses infectieuses, Polycopié des Unités de maladies contagieuses des écoles vétérinaires françaises*. Lyon : Merial, 80-83.
15. McCOY K.D., BOULANGER N. 2015. *Tiques et maladies à tiques. Biologie, écologie évolutive, épidémiologie*. Marseille : IRD, 344 p.
16. MARGOS G. et al. 2011. Population genetics, taxonomy, phylogeny and evolution of *Borrelia burgdorferi* sensu lato. *Infect Genet Evol.*, 11(7), 1545-1563.
17. IVANOVA L.B. et al. 2014. *Borrelia chilensis*, a new member of the *Borrelia burgdorferi* sensu lato complex that extends the range of this genospecies in the Southern Hemisphere. *Environ Microbiol.*, 16(4), 1069-1080.
18. CHARON N.W. et al. 2012. The Unique Paradigm of Spirochete Motility and Chemotaxis. *Annu Rev Microbiol.*, 66(1), 349-370.
19. RENARD M. 2013. *Écologie de la borréliose de Lyme: Etude dans des populations de tiques du genre Ixodes dans le centre de la Grande-Bretagne*. Thèse de doctorat vétérinaire. Toulouse : Université Paul Sabatier, 118 p.
20. BARBOUR A.G. 1984. Isolation and cultivation of Lyme diseases spirochetes. *Yale J Biol Med.*, 57, 521-525.
21. TILTON R.C. et al. 2001. Culture of *Borrelia burgdorferi*. *J Clin Microbiol.*, 39(7), 2747-2747.
22. BRISSON D et al. 2012. Genetics of *Borrelia burgdorferi*. *Annu Rev Genet.*, 46(1), 515-536.
23. SKOTARCZAK B. 2009. Adaptation factors of *Borrelia* for host and vector. *Ann Agric Environ Med.* 16(1), 1-8.
24. KENEDY M.R., LENHART T.R., AKINS D.R. 2012. The role of *Borrelia burgdorferi* outer surface proteins. *FEMS Immunol Med Microbiol.*, 66(1), 1-19.
25. BRISETTE C.A. et al. 2008. Lyme borreliosis spirochete Erp proteins, their known host ligands, and potential roles in mammalian infection. *Int J Med Microbiol.*, 298, 257-267.
26. LIANG F.T. et al. 2000. Characterization of a *Borrelia burgdorferi* VlsE invariable region useful in canine Lyme disease serodiagnosis by enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol.*, 38(11), 4160-4166.
27. INDEST KJ. 2001. Analysis of *Borrelia burgdorferi* VlsE gene expression and recombinaison in the tick vector. *Infect Immun.*, 69(11), 7083-7090.
28. IMAI DM. et al. 2013. Dynamics of connective-tissue localization during chronic *Borrelia burgdorferi* infection. *Lab invest.*, 93(8), 900-910.

29. OMS. *Maladies à transmission vectorielle*. [En ligne]
Disponible sur:
<http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/vector-borne-diseases>
[Consulté le 26 octobre 2018]
30. PANTCHEY N. et al. 2009. Occurrence of *Dirofilaria immitis* and Tick-Borne Infections Caused by *Anaplasma phagocytophilum*, *Borrelia burgdorferi* sensu lato and *Ehrlichia canis* in Domestic Dogs in France: Results of a Countrywide Serologic Survey. *Parasitol Res.*, 105(S1), 101-114.
31. STANEK G. et al. 2012. Lyme borreliosis. *The Lancet.*, 379(9814), 461-473.
32. STROMDAHL EY. et al. 2018. *Amblyomma americanum* (Acari: Ixodidae) Ticks Are Not Vectors of the Lyme Disease Agent, *Borrelia burgdorferi* (Spirochaetales: Spirochaetaceae): A Review of the Evidence. [En ligne]. *J Med Entomol.*, 55(3), 501-514.
Disponible sur:
<https://academic.oup.com/jme/advancearticle/doi/10.1093/jme/tjx250/4828204>
[Consulté le 25 avril 2018]
33. DOLAN M.C. et al. 2016. Vector competence of the blacklegged tick, *Ixodes scapularis*, for the recently recognized Lyme borreliosis spirochete *Candidatus Borrelia mayonii*. *Ticks Tick-Borne Dis.*, 7(5), 665-669.
34. LECOINTRE G., LA GUYADER H. 2006. *Classification phylogénétique du vivant*. 1. Paris : Belin, 559 p.
35. SANTE PUBLIQUE FRANCE 2013. *Borréliose de Lyme. Le vecteur*. [En ligne]
Disponible sur :
<http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Borreliose-de-lyme/Le-vecteur>
[Consulté le 25 avril 2018]
36. BOURDEAU P. 2018. *Les tiques*. Cours magistral UV 83. Oniris, Nantes.
37. GUETARD M. 2001. *Ixodes ricinus: Morphologie, biologie, élevage, données bibliographiques*. Thèse pour le doctorat vétérinaire. Toulouse : Université Paul Sabatier, 189 p.
38. RUIZ-FONS F. et al. 2013. Sex-biased differences in the effects of host individual, host population and environmental traits driving tick parasitism in red deer. [En ligne]. *Front Cell Infect Microbiol.*, 3(23).
Disponible sur:
<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fcimb.2013.00023/abstract>
[Consulté le 25 avril 2018]
39. McCOY KD., LEGER E., DIETRICH M. 2013. Host specialization in ticks and transmission of tick-borne diseases: a review. [En ligne]. *Front Cell Infect Microbiol.*, 3(23), 1-12.
Disponible sur:
<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fcimb.2013.00057/abstract>
[Consulté le 26 avril 2018]

40. RADOLF JD. et al. 2012. Of ticks, mice and men: understanding the dual-host lifestyle of Lyme disease spirochaetes. [En ligne]. *Nat Rev Microbiol.*, 10(2), 87-99.
Disponible sur:
<http://www.nature.com/doi/10.1038/nrmicro2714>
[Consulté le 17 mai 2018]
41. DUFOUR B., SAVEY M. 2004. Diversité des zoonoses. Définitions et conséquences pour la surveillance et la lutte. *Epidémiol. et santé anim.*, 46, 1-16.
42. BRUNNER J.L., LOGIUDICE K., OSTFELD R.S. 2008. Estimating reservoir competence of *Borrelia burgdorferi* hosts: prevalence and infectivity, sensitivity, and specificity. *J Med Entomol.*, 45(1), 139-47.
43. MANELLI A. et al. 2012. Ecology of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in Europe: transmission dynamics in multi-host systems, influence of molecular processes and effects of climate change. *FEMS Microbiol Rev.*, 36(4), 837-61.
44. HUMAIR P.F. 2002. Birds and *Borrelia*. *Int J Med Microbiol.*, 291 Suppl 33, 70-74.
45. SKUBALLA J al. 2012. Occurrence of different *Borrelia burgdorferi* sensu lato genospecies including *B. afzelii*, *B. bavariensis*, and *B. spielmanii* in hedgehogs (*Erinaceus* spp.) in Europe. *Ticks Tick-Borne Dis.*, 3(1), 8-13.
46. TROUDE L. 2014. *Enquête nationale sur la maladie de Lyme chez le chien*. Thèse de doctorat vétérinaire. Créteil : Faculté de médecine, 99 p.
47. NARASIMHAN S. et al. 2014. Gut Microbiota of the Tick Vector *Ixodes scapularis* Modulate Colonization of the Lyme Disease Spirochete. *Cell Host Microbe.*, 15(1), 58-71.
48. DE SILVA A.M., FIKRIG E. 1995. Growth and migration of *Borrelia burgdorferi* in *Ixodes* ticks during blood feeding. *Am J Trop Med Hyg.*, 53(4), 397-404.
49. SAMUELS D.S. 2011. Gene Regulation in *Borrelia burgdorferi*. *Annu Rev Microbiol.*, 65(1), 479-499.
50. WOLDEMESKEL M. 2014. *Ticks. Disease, management and control*. New York : Nova science publishers, 267 p.
51. HYNOTE E.D., MERVINE P.C., STRICKER R.B. 2012. Clinical evidence for rapid transmission of Lyme disease following a tickbite. *Diagn Microbiol Infect Dis.*, 72(2), 188-192.
52. COOK M. 2014. Lyme borreliosis: a review of data on transmission time after tick attachment. *Int J Gen Med.*, 8, 1-8.
53. LANGHANSOVA H. et al. 2014. Tick saliva-mediated immunomodulation of the vertebrate host. In: WOLDEMESLEL M. (2014) *Ticks : Disease, management and control*, 25-29.

54. ANGUITA J., HEDRICK M.N., FIKRIG E. 2003. Adaptation of *Borrelia burgdorferi* in the tick and the mammalian host. *FEMS Microbiol Rev.*, 27(4), 493-504.
55. HYDE JA. 2017. *Borrelia burgdorferi* Keeps Moving and Carries on: A Review of Borrelial Dissemination and Invasion. [En ligne]. *Front Immunol.*, 8(114), 1-14.
Disponible sur:
<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2017.00114/full>
[Consulté le 13 mai 2018]
56. KRAICZY P. 2016. Hide and Seek: How Lyme Disease Spirochetes Overcome Complement Attack. [En ligne] *Front Immunol*, 7(385), 1-8.
Disponible sur:
<http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fimmu.2016.00385/abstract>
[consulté le 11 mai 2018]
57. MIKLOSSY J. et al. 2008. Persisting atypical and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* and local inflammation in Lyme neuroborreliosis. *J Neuroinflammation.*, 5(1), 40.
58. LITTMAN MP. et al. 2018. ACVIM consensus update on Lyme borreliosis in dogs and cats. [En ligne] *J Vet Intern Med.*, 32(3), 887-903.
Disponible sur:
<http://doi.wiley.com/10.1111/jvim.15085>
[Consulté le 20 mai 2018]
59. CAPCT. 2017. *Lyme disease prevalence map*. [En ligne]
Disponible sur :
<https://www.capcvet.org/maps#2017/all/lyme-disease/dog/united-states/>.
[Consulté le 20 mai 2018]
60. LITTMAN M.P. 2013. Lyme nephritis. *J Vet Emerg Crit Care.*, 23(2), 163-173.
61. LITTMAN M.P. et al. 2006. ACVIM small animal consensus statement on Lyme disease in dogs: diagnosis, treatment, and prevention. *J Vet Intern Med.*, 20(2), 422-434.
62. GERBER B. et al. 2007. Increased prevalence of *Borrelia burgdorferi* infections in Bernese Mountain Dogs: a possible breed predisposition. *BMC Vet Res.*, 3(1), 15.
63. GERBER B. et al. 2009. Association of urine protein excretion and infection with *Borrelia burgdorferi* sensu lato in Bernese Mountain dogs. *Vet J Lond Engl.*, 182(3), 487-488.
64. GERBER B. et al. 2009. Follow-up of Bernese Mountain dogs and other dogs with serologically diagnosed *Borrelia burgdorferi* infection : what happens to seropositive animals ? [En ligne] *BMC Vet Res.*, 5(18), 1-8.
Disponible sur:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2697146/pdf/1746-6148-5-18.pdf>
[Consulté le 26 octobre 2018]
65. APPEL M.J. et al. 1993. Experimental Lyme disease in dogs produces arthritis and persistent infection. *J Infect Dis.*, 167(3), 651-664.

66. KRUPKA I., STRAUBINGER R.K. 2010. Lyme Borreliosis in Dogs and Cats: Background, Diagnosis, Treatment and Prevention of Infections with *Borrelia burgdorferi sensu stricto*. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.*, 40(6), 1103-1119.
67. MUIR P. et al. 2007. Detection of DNA from a range of bacterial species in the knee joints of dogs with inflammatory knee arthritis and associated degenerative anterior cruciate ligament rupture. *Microb Pathog.*, 42(2-3), 47-55.
68. AZUMA Y. et al. 1993. Neurologic abnormalities in Two dogs suspected Lyme Disease. *Microbiol immunol.*, 37, 325-329.
69. JADERLUND KH. et al. 2009. Cerebrospinal fluid PCR and antibody concentrations against *Anaplasma phagocytophilum* and *Borrelia burgdorferi sensu lato* in dogs with neurological signs. *J Vet Intern Med.*, 23, 669-672.
70. JADERLUND KH. et al. 2007. Seroprevalence of *Borrelia burgdorferi sensu lato* and *Anaplasma phagocytophilum* in dogs with neurological signs. *Vet Rec.*, 160, 825-831.
71. LEVY S.A., DURAY P.H. 1988. Complete heart block in a dog seropositive for *Borrelia burgdorferi*. Similarity to human Lyme carditis. *J Vet Intern Med.*, 2(3), 138-144.
72. AGUDELO C et al. 2011. Cardiac manifestations of borreliosis in a dog: a case report. *Vet Med*, 56(2), 85-92.
73. RAILEANU C. et al. 2017. *Borrelia* diversity and co-infection with other tick borne pathogens in ticks. [En ligne] *Front Cell Infect Microbiol.*, 7(36), 1-12.
 Disponible sur:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5306127/pdf/fcimb-07-00036.pdf>
 [Consulté le 26 octobre 2018]
74. CROSS ST. et al. 2018. Co-infection patterns in individual *Ixodes scapularis* ticks reveal associations between viral, eukaryotic and bacterial microorganisms. [En ligne] *Viruses*, 10(7), 1-19.
 Disponible sur:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6071216/pdf/viruses-10-00388.pdf>
 [Consulté le 26 octobre 2018]
75. VAUMOURIN E. et al. 2015. The importance of multiparasitism: examining the consequences of co-infections for human and animal health. [En ligne] *Parasit Vectors*, 8(545), 1-13.
 Disponible sur:
<http://www.parasitesandvectors.com/content/8/1/545>
 [Consulté le 15 septembre 2018]
76. MOUTAILLER S. et al. 2016. Co-infection of Ticks: The Rule Rather Than the Exception. *PLoS Negl Trop Dis.*, 10(3), 1-17.
77. KRIMER P.M. 2011. Molecular and pathological investigations of the central nervous system in *Borrelia burgdorferi*-infected dogs. *J Vet Diagn Invest.*, 23(4), 757-763.

78. SUMMERS BA et al. 2005. Histopathological Studies of Experimental Lyme Disease in the Dog. *J Comp Pathol.*, 133(1), 1-13.
79. SUSTA L. et al. 2012. Synovial Lesions in Experimental Canine Lyme Borreliosis. *Vet Pathol.*, 49(3), 453-461.
80. GRAUER G.F. et al. 1988. Renal lesions associated with *Borrelia burgdorferi* infection in a dog. *J Am Vet Med Assoc.*, 193(2), 237-239.
81. DAMBACH D.M. et al. 2016. Morphologic, Immunohistochemical, and Ultrastructural Characterization of a Distinctive Renal Lesion in Dogs Putatively Associated with Infection: 49 Cases (1987-1992). *Vet Pathol.*, 34, 85-96.
82. GIAMBARTOLOMEI G.H., DENNIS V.A., PHILIPP M.T. 1998. *Borrelia burgdorferi* stimulates the production of interleukin-10 in peripheral blood mononuclear cells from uninfected humans and rhesus monkeys. *Infect Immun.*, 66(6), 2691-2697.
83. BAUM E., GROSENBAUGH D.A., BARBOUR A.G. 2014. Diversity of Antibody Responses to *Borrelia burgdorferi* in Experimentally Infected Beagle Dogs. *Clin Vaccine Immunol.*, 21(6), 838-846.
84. ZUCKERT W.R., MEYER J., BARBOUR A.G. 1999. Comparative analysis and immunological characterization of the *Borrelia* Bdr protein family. *Infect Immun.*, 67(7), 3257-3266.
85. WAGNER B et al. 2012. Antibodies to *Borrelia burgdorferi* OspA, OspC, OspF, and C6 Antigens as Markers for Early and Late Infection in Dogs. *Clin Vaccine Immunol.*, 19(4), 527-535.
86. CALLISTER S.M. et al. 2015. Antibody responses to *Borrelia burgdorferi* outer surface proteins C and F in experimentally infected Beagle dogs. *J Vet Diagn Invest.*, 27(4), 526-530.
87. HALOS L. 2005. La borréliose de Lyme chez le chien et le chat. *Le point vétérinaire*, 36 (253), 48-53.
88. PARRY N. 2017. *Diagnosis of Lyme disease in dogs*. [En ligne]
 Disponible sur :
<http://invma.org/wp-content/uploads/sites/5/2017/03/Lyme-Disease-Pt2-INVMA-CE-1-5.pdf>.
 [Consulté le 5 août 2018]
89. PANTCHEV N. et al. 2015. Tick-borne Diseases (Borreliosis, Anaplasmosis, Babesiosis) in German and Austrian Dogs: Status quo and Review of Distribution, Transmission, Clinical Findings, Diagnostics and Prophylaxis. *Parasitol Res.*, 114(S1), 19-54.
90. KAIT J. 2007. *Borrelia burgdorferi*, the cause of Lyme disease. [En ligne]
 Disponible sur :
http://bioweb.uwlax.edu/bio203/s2007/joyce_kait/.
 [Consulté le 5 août 2018]

91. MARTIGNAT L. Principe général des techniques de biologie moléculaire. In (2015) " *Outils & techniques de biologie moléculaire* ", Oniris Nantes, 51-59.
92. LEBECH A-M. 2002. Polymerase chain reaction in diagnosis of *Borrelia burgdorferi* infections and studies on taxonomic classification. *APMIS Suppl.*, 105, 1-40.
93. CHOU J. et al. 2006. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in tissues from dogs with presumptive Lyme borreliosis. *J Am Vet Med Assoc.*, 229(8), 1260-1265.
94. RODRIGUEZ I. et al. 2015. Multiplex PCR for molecular screening of *Borrelia burgdorferi* sensu lato, *Anaplasma* spp. and *Babesia* spp. *Ann Agric Environ Med.*, 22(4), 642-646.
95. SHEN Z et al. 2018. Development of a tick-borne pathogen QPCR panel for detection of *Anaplasma* , *Ehrlichia* , *Rickettsia* , and Lyme disease *Borrelia* in animals. *J Microbiol Methods.*, 151, 83-89.
96. WILLS MKB., KIRBY AM., LLOYD VK. 2018. Detecting the Lyme Disease Spirochete, *Borrelia Burgdorferi*, in Ticks Using Nested PCR. [En ligne] *J Vis Exp.*, 132, 1-8.
Disponible sur:
<https://www.jove.com/video/56471/detecting-lyme-disease-spirochete-borrelia-burgdorferi-ticks-using>
[Consulté le 17 août 2018]
97. SKOTARCZAK B. et al. 2005. Prevalence of DNA and antibodies to *Borrelia burgdorferi* sensu lato in dogs suspected of borreliosis. *Ann Agric Environ Med.*, 12(2), 199-205.
98. MOREAU E., MEURENS F. Techniques basées sur la réaction antigène-anticorps. In : (2017) *Les techniques immunologiques*. Oniris, Nantes, 4-28.
99. SHIN S.J. et al. 1993. Cross-reactivity between *B. burgdorferi* and other spirochetes affects specificity of serotests for detection of antibodies to the Lyme disease agent in dogs. *Vet Microbiol.*, 36(1-2), 161-174.
100. WITTENBRINK MM., FAILING K., KRAUSS H. 1996. Enzyme-linked immunosorbent assay and immunoblot analysis for detection of antibodies to *Borrelia burgdorferi* in dogs The impact of serum absorption with homologous and heterologous bacteria. *Vet Microbiol.*, 48(3-4), 257-268.
101. GERBER B et al. 2009. Comparison of a rapid immunoassay for antibodies to the C6 antigen with conventional tests for antibodies to *Borrelia burgdorferi* in dogs in Europe. *Vet Rec.*, 165(20), 594-597.
102. HOVIUS JW. et al. 2000. Antibodies against specific proteins of and immobilizing activity against three strains of *Borrelia burgdorferi* sensu lato can be found in symptomatic but not in infected asymptomatic dogs. *J Clin Microbiol.*, 38(7), 2611-2621.
103. BARTH C et al. 2014. Comparison of different diagnostic assays for the detection of *Borrelia burgdorferi*-specific antibodies in dogs. *Vet Clin Pathol.*, 43(4), 496-504.
104. WAGNER B. et al. 2011. A fluorescent bead-based multiplex assay for the simultaneous detection of antibodies to *B. burgdorferi* outer surface proteins in canine serum. *Vet Immunol Immunopathol.*, 140, 190-198.

105. O'CONNOR TP. et al. 2004. Dogs Vaccinated with Common Lyme Disease Vaccines Do Not Respond to IR6, the Conserved Immunodominant Region of the VlsE Surface Protein of *Borrelia burgdorferi*. *Clin Vaccine Immunol.*, 11(3), 458-462.
106. CHANDRASHEKAR R. et al. 2017. Serologic responses to peptides of *Anaplasma phagocytophilum* and *Borrelia burgdorferi* in dogs infested with wild-caught *Ixodes scapularis*. *Vet J.*, 226, 6-11.
107. HODZIC E. 2015. Lyme Borreliosis: Is there a preexisting (natural) variation in antimicrobial susceptibility among *Borrelia burgdorferi* strains? [En ligne] *Bosn J Basic Med Sci*, 15(3), 1-13
Disponibile sur:
<http://www.bjbms.org/ojs/index.php/bjbms/article/view/594>
[Consulté le 10 septembre 2018]
108. LOMMANO E et al. 2012. Infections and Coinfections of Questing *Ixodes ricinus* Ticks by Emerging Zoonotic Pathogens in Western Switzerland. *Appl Environ Microbiol.*, 78(13), 4606-4612.
109. LITTMAN M.P. 2011. Protein-losing Nephropathy in Small Animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.*, 41(1), 31-62.
110. IDEXX LABORATORIES 2012. *The Importance of differentiating exposure from infection with Borrelia burgdorferi in the diagnosis and treatment of canine Lyme disease. Diagnostic update.*
Disponibile sur :
https://idexxcom-live-b02da1e51e754c9cb292133b-9c56c33.aldryn-media.com/filer_public/84/b8/84b86813-1444-4345-8996-55a851646f44/truth-about-lyme-disease.pdf
[Consulté le 20 août 2018]
111. ROSENFELD AJ. 2018. Performance of the Abaxis Vetscan® Canine Flex4 rapid test [En ligne]
Disponibile sur:
<https://www.abaxis.com/sites/default/files/resource-papers/888-6003%20Rev.%20B%20Flex4%20Rapid%20Test%20White%20Paper%20%282%29.pdf>
[Consulté le 20 août 2018]
112. GOLDSTEIN RE. et al. 2013. Consensus Recommendations for Treatment for Dogs with Serology Positive Glomerular Disease. *J Vet Intern Med.*, 27, 60-6.
113. WAGNER B. et al. 2015. Comparison of effectiveness of cefovecin, doxycycline, and amoxicillin for the treatment of experimentally induced early Lyme borreliosis in dogs. [En ligne] *BMC Vet Res*, 11(163), 1-8.
Disponibile sur:
<http://www.biomedcentral.com/1746-6148/11/163>
[Consulté le 10 septembre 2018]
114. BROWN S. et al. 2013. Consensus Recommendations for Standard Therapy of Glomerular Disease in Dogs. *J Vet Intern Med.*, 27, 27-43.

115. SEGEY G. et al. 2013. Consensus Recommendations for Immunosuppressive Treatment of Dogs with Glomerular Disease Based on Established Pathology. *J Vet Intern Med.*, 27, 44-54.
116. WODECKA B. et al. 2009. Detectability of tick-borne agents DNA in the blood of dogs, undergoing treatment for borreliosis. *Ann Agric Environ Med.*, 16(1), 9-14.
117. PHILIPP MT. et al. 2001. Antibody Response to IR₆, a Conserved Immunodominant Region of the VlsE Lipoprotein, Wanes Rapidly after Antibiotic Treatment of *Borrelia burgdorferi* Infection in Experimental Animals and in Humans. *J Infect Dis.*, 184(7), 870-878.
118. LEVY SA. et al. 2008. Quantitative Measurement of C6 Antibody following Antibiotic Treatment of *Borrelia burgdorferi* Antibody-Positive Nonclinical Dogs. *Clin Vaccine Immunol.*, 15(1), 115-119.
119. HODZIC E. et al. 2008. Persistence of *Borrelia burgdorferi* following Antibiotic Treatment in Mice. *Antimicrob Agents Chemother.*, 52(5), 1728-1736.
120. EMBERS ME. et al. 2012. Persistence of *Borrelia burgdorferi* in Rhesus Macaques following Antibiotic Treatment of Disseminated Infection. [En ligne] *PLoS ONE*, 7(1), 1-12
Disponible sur :
<https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0029914&type=printable>
[Consulté le 10 septembre 2018]
121. STRAUBINGER RK. et al. 1997. Persistence of *Borrelia burgdorferi* in experimentally infected dogs after antibiotic treatment. *J Clin Microbiol.*, 35(1), 111-116.
122. SAPI E. et al. 2012. Characterization of Biofilm Formation by *Borrelia burgdorferi* In Vitro. [En ligne] *PLoS ONE*, 7(10), 1-11.
Disponible sur:
<https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0048277&type=printable>
[Consulté le 28 août 2018]
123. CASKEY JR., EMBERS ME. 2015. Persistence Development by *Borrelia burgdorferi* Populations In Vitro. *Antimicrob Agents Chemother.*, 59(10), 6288-6295.
124. MURSIC VP et al. 1996. Formation and cultivation of *Borrelia burgdorferi* spheroplast-L-form variants. *Infection*, 24(3), 218-226.
125. KERSTEN A. et al. 1995. Effects of Penicillin, Ceftriaxone, and Doxycycline on Morphology of *Borrelia burgdorferi*. *Antimicrob Agents Chemother.*, 39(5), 1127-1133.
126. BRORSON O., BRORSON SH. 1998. A rapid method for generating cystic forms of *Borrelia burgdorferi*, and their reversal to mobile spirochetes. *APMIS.*, 106(12), 1131-1141.

127. BRORSON O., BRORSON SH. 1998. 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), 144-150.
128. MURGIA R., PIAZETTA C., CINCO M. 2002. Cystic forms of *Borrelia burgdorferi* sensu lato: induction, development, and the role of RpoS. *Wien Klin Wochenschr.*, 114(13-14), 574-579.
129. CDC. 2015. *Preventing ticks in the yard*. [En ligne]
Disponible sur :
https://www.cdc.gov/lyme/prev/in_the_yard.html.
[Consulté le 28 août 2018]
130. McCALL JW. et al. 2011. The ability of a topical novel combination of fipronil, amitraz and (S)-methoprene to protect dogs from *Borrelia burgdorferi* and *Anaplasma phagocytophilum* infections transmitted by *Ixodes scapularis*. *Vet Parasitol.*, 179(4), 335-342.
131. ELFASSY OJ. et al. 2011. Efficacy of an amitraz-impregnated collar in preventing transmission of *Borrelia burgdorferi* by adult *Ixodes scapularis* to dogs. *J Am Vet Med Assoc.*, 219(2), 185-189.
132. WENGENMAYER C. et al. 2014. The speed of kill of fluralaner (Bravecto™) against *Ixodes ricinus* ticks on dogs. [En ligne]. *Parasit Vectors*, 7(525), 1-5.
Disponible sur:
<http://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13071-014-0525-3>
[Consulté le 1^{er} septembre 2018]
133. SIX RH. et al. 2016. Comparative speed of kill of sarolaner (Simparica™) and afoxolaner (NexGard®) against induced infestations of *Ixodes scapularis* on dogs. [En ligne] *Parasit Vectors.*, 9(79), 1-6.
Disponible sur:
<http://www.parasitesandvectors.com/content/9/1/79>
[Consulté le 1^{er} septembre 2018]
134. Clinique vétérinaire Calvisson/Villevielle. *Piroplasmose, ehrlichioses et autres maladies transmises par les tiques*. [En ligne]
Disponible sur :
<http://www.cliniqueveterinairecalvisson.com/article-veterinaire-72-12-piroplasmose-ehrlichioses-et-autres-maladies-transmises-par-les-tiques>
[Consulté le 27 octobre 2018]
135. Med'vet. *Liste des spécialités vétérinaires antiparasitaires, insecticides et répulsifs pour chiens*. [En ligne]
Disponible sur :
<http://med-vet.fr>.
[Consulté le 29 août 2018]
136. PICCIRILLO E. 2016. *Vaccination contre les maladies vectorisées du chien*. Thèse pour le doctorat vétérinaire. Lyon : Université Claude Bernard, 112 p.

137. CONLON JA. et al. 2000. Efficacy of a nonadjuvanted, outer surface protein A, recombinant vaccine in dogs after challenge by ticks naturally infected with *Borrelia burgdorferi*. *Vet Ther Res Appl Vet Med.*, 1(2), 96-107.
138. MA J. et al. 1996. Safety, efficacy, and immunogenicity of a recombinant Osp subunit canine Lyme disease vaccine. *Vaccine*, 14(14), 1366-1374.
139. LAFLEUR RL. et al. 2010. One-Year Duration of Immunity Induced by Vaccination with a Canine Lyme Disease Bacterin. *Clin Vaccine Immunol.* 17(5), 870-874.
140. LAFLEUR RL. et al. 2015. Vaccination with the *ospA* - and *ospB*-Negative *Borrelia burgdorferi* Strain 50772 Provides Significant Protection against Canine Lyme Disease. *Clin Vaccine Immunol.*, 22(7), 836-839.
141. WILSKE B. et al. 1996. Immunological and molecular variability of OspA and OspC. implications for *Borrelia* vaccine development. *Infection*, 24(2), 208-212.
142. OLIVER LD. et al. 2016. Antibody profiling of canine IgG responses to the OspC protein of the Lyme disease spirochetes supports a multivalent approach in vaccine and diagnostic assay development. *Vet J.*, 218, 27-33.
143. LAFLEUR RL. et al. 2009. Bacterin That Induces Anti-OspA and Anti-OspC *Borrelia burgdorferi* Antibodies Provides a High Level of Protection against Canine Lyme Disease. *Clin Vaccine Immunol.*, 16(2), 253-259.
144. EARNHART CG. et al. 2014. Assessment of the potential contribution of the highly conserved C-terminal motif (C10) of *Borrelia burgdorferi* outer surface protein C in transmission and infectivity. *Pathog Dis.*, 70(2), 176-184.
145. RHODES DVL. et al. 2013. Identification of *Borrelia burgdorferi* *ospC* genotypes in canine tissue following tick infestation: Implications for Lyme disease vaccine and diagnostic assay design. *Vet J.*, 198(2), 412-418.
146. BALL EC. 2015 Vanguard crLyme: chimeric recombinant vaccine technology for broad-spectrum protection against canine Lyme disease. [En ligne]. *Zoetis Techn Bull*. Disponible sur : <https://pdfs.semanticscholar.org/b6a9/be6aa99b1a3fd03275b1abb3e242afe54483.pdf> [Consulté le 4 septembre 2018]
147. GROSENBAUGH DA., RISSI DR., KRIMER PM. 2016. Demonstration of the ability of a canine Lyme vaccine to reduce the incidence of histological synovial lesions following experimentally-induced canine Lyme borreliosis. *Vet Immunol Immunopathol.*, 180, 29-33.
148. DE SILVA AM. et al. 1997. OspA antibodies inhibit the acquisition of *Borrelia burgdorferi* by Ixodes ticks. *Infect Immun.*, 65(8), 3146-3150.
149. CROKE CL. et al. 2000. Occurrence of severe destructive Lyme arthritis in hamsters vaccinated with outer surface protein A and challenged with *Borrelia burgdorferi*. *Infect Immun.*, 68(2), 658-663.

150. PIESMAN J., HOJGAARD A. 2012. Protective value of prophylactic antibiotic treatment of tick bite for Lyme disease prevention: An animal model. *Ticks Tick-Borne Dis.*, 3(3), 193-196.
151. MAGNARELLI L.A. et al. 2005. Seroprevalence of antibodies against *Borrelia burgdorferi* and *Anaplasma phagocytophilum* in cats. *Am J Vet Res.*, 66(11), 1895-1899.
152. TERUIN M. 2016. *La maladie de Lyme chez le cheval*. Thèse de doctorat en Pharmacie. Limoges : Faculté de Pharmacie, 73 p.
153. TUOMI J., RANTAMAKI L., TANSKANEN R. 1998. Experimental infection of cattle with several *Borrelia burgdorferi* sensu lato strains; immunological heterogeneity of strains as revealed in serological tests. *Vet Microbiol.*, 60(1), 27-43.
154. MASSE-MOREL G. 2006. *Maladie de Lyme chez les bovins : Contribution au diagnostic sérologique*. Thèse pour le diplôme de doctorat vétérinaire. Créteil : Faculté de médecine, 120 p.
155. YANG J. et al. 2015. Comprehensive surveillance of the antibody response to *Borrelia burgdorferi* s.l. in small ruminants in China. *Ann Agric Environ Med.*, 22(2), 208-211.
156. LOHR B et al. 2018. Laboratory diagnosis of Lyme borreliosis: Current state of the art and future perspectives. *Crit Rev Clin Lab Sci.*, 55(4), 219-245.
157. BOYER PH. et al. 2017. No evidence of *Borrelia mayonii* in an endemic area for Lyme borreliosis in France. [En ligne]. *Parasit Vectors*, 10:282, 1-3.
 Disponible sur :
<http://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13071-017-2212-7>
 [Consulté le 09 septembre 2018]
158. SANTE PUBLIQUE FRANCE 2013. *Borréliose de Lyme. Dispositifs de surveillance*. [En ligne]
 Disponible sur :
<http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-transmission-vectorielle/Borreliose-de-lyme/Dispositifs-de-surveillance>.
 [Consulté le 10 septembre 2018]
159. STANEK G. et al. 1996. European Union Concerted Action on Risk Assessment in Lyme Borreliosis: clinical case definitions for Lyme borreliosis. *Wien Klin Wochenschr.*, 108(23), 741-747.
160. STANEK G. et al. 2011. Lyme borreliosis: Clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Clin Microbiol Infect.*, 17(1), 69-79.
161. Les hôpitaux universitaires de Strasbourg. *Borrelia*. [En ligne]
 Disponible sur :
<http://www.chru-strasbourg.fr/Les-centres-de-reference/Borrelia>.
 [Consulté le 11 septembre 2018]

162. INVS-DRASS Lorraine, Alsace – CIRE Est. *La maladie de Lyme. Données du réseau de surveillance de la maladie en Alsace. Mars 2001-Février 2003.* [En ligne]
Disponible sur :
http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=5596.
[Consulté le 11 septembre 2018]
163. Réseaux sentinelles. *Bilan annuel 2017.* [En ligne]
Disponible sur :
<https://www.sentiweb.fr/document/4263>.
[Consulté le 11 septembre 2018]
164. RIGAUD E. et al. 2016. Seroprevalence of seven pathogens transmitted by the Ixodes ricinus tick in forestry workers in France. *Clin Microbiol Infect.*, 22(8), 735e1-735e9.
165. SANTE PUBLIQUE FRANCE 2017. *Prévention de la borréliose de Lyme.* [En ligne]
Disponible sur :
<http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1735.pdf>.
[Consulté le 11 septembre 2018]
166. CAMPBELL-LENDRUM D. et al. 2015. Climate change and vector-borne diseases: what are the implications for public health research and policy? *Philos Trans R Soc B Biol Sci.*, 370(1665), 1-8.
167. MEDLOCK JM. et al. 2013. Driving forces for changes in geographical distribution of Ixodes ricinus ticks in Europe. *Parasit Vectors.*, 6(1), 1.
168. GOLDSTEIN V. et al. 2018. Factors responsible for Ixodes ricinus nymph abundance: Are soil features indicators of tick abundance in a French region where Lyme borreliosis is endemic? *Ticks Tick-Borne Dis.*, 9(4), 938-944.
169. ALLAN BF., KEESING F., OSTFLED RS. 2003. Effect of Forest Fragmentation on Lyme Disease Risk. *Conserv Biol.*, 17(1), 267-272.
170. KILPATRICK AM. et al. 2017. Lyme disease ecology in a changing world: consensus, uncertainty and critical gaps for improving control. *Philos Trans R Soc B Biol Sci.*, 372(1722), 1-12.
171. PEREZ G. et al. Effect of landscape features on the relationship between Ixodes ricinus ticks and their small mammal hosts. [En ligne]. *Parasit Vectors.*, 9:20, 1-18.
Disponible sur:
<http://www.parasitesandvectors.com/content/9/1/20>
[Consulté le 13 septembre 2018]
172. MARSOT M. et al. 2013. Introduced Siberian Chipmunks (*Tamias sibiricus barberi*) Contribute More to Lyme Borreliosis Risk than Native Reservoir Rodents. [En ligne] *PLoS ONE*, 8(1), 1-8.
Disponible sur:
<https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0055377&type=printable>
[Consulté le 12 septembre 2018]

173. NADELMAN RB. 2015. Erythema Migrans. *Infect Dis Clin North Am.*, 29(2), 211-239.
174. STINCO G. et al. 2014. Acrodermatitis chronica atrophicans of the face: a case report and a brief review of the literature. *Acta Dermatovenerol Croat.*, 22(3), 205-208.
175. ZAJKOWSKA J. et al. 2011. Acrodermatitis chronica atrophicans. *Lancet Infect Dis.*, 11(10), 800.
176. VASUDEVAN B., CHATTERJEE M. 2013. Lyme borreliosis and skin. *Indian J Dermatol.*, 58(3), 167.
177. HALPERIN JJ. 2018. Diagnosis and management of Lyme neuroborreliosis. *Expert Rev Anti Infect Ther.*, 16(1), 5-11.
178. BRANSFIELD RC. 2018. Aggressiveness, violence, homicidality, homicide, and Lyme disease. *Neuropsychiatr Dis Treat.*, 14, 693-713.
179. ARVIKAR SL., STEERE AC. 2015. Diagnosis and Treatment of Lyme Arthritis. *Infect Dis Clin North Am.*, 29(2), 269-280.
180. SCHEFFOLD N. et al. 2015. Lyme Carditis. [En ligne]. *Dtsch Aerzteblatt*, 112(12), 202-208.
 Disponible sur: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2015.0202>
 [Consulté le 17 septembre 2018]
181. BERNARD A. et al. Diagnostic des uvéites associées à la maladie de Lyme : expérience d'un centre tertiaire. In : (2016) *74ème Congrès français de médecine interne – Deauville, 8 au 10 décembre 2016*. La revue de médecine interne, 277 p.
182. MORA P., CARTA A. 2009. Ocular manifestations of Lyme borreliosis in Europe. *Int J Med Sci.*, 6(3), 124-125.
183. CHIDIAC C. et al. 2006. *Borréliose de Lyme: démarches diagnostiques, thérapeutiques et préventives. 16ème conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse*. Institut Pasteur, Paris, 60 p.
184. CLARK RP., HU LT. 2008. Prevention of Lyme Disease and Other Tick-Borne Infections. *Infect Dis Clin North Am.*, 22(3), 381-396.
185. INRA. Lutter contre les tiques et les maladies qu'elles transmettent. [En ligne] In : INRA (2017) *Tiques, maladie de Lyme et autres maladies à tiques. Conférence de presse*, 27-28.
 Disponible sur :
<https://inra-dam-front-resources-cdn.brainsonic.com/ressources/afile/404210-f7368-resource-dossier-de-presse-tiques.pdf>
 [Consulté le 25 septembre 2018]
186. ROUPAKIAS S., MITSAKOU P., NIMER AA. 2011. Tick removal. *J Prev Med Hyg.*, 52(1), 40-44.

187. PubMed Health. *Tick bites : What are ticks and how can they be removed ?* [En ligne] Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0072424/> [Consulté le 29 octobre 2018]
188. SPRONG H et al. 2013. Sensitivity of a point of care tick-test for the development of Lyme borreliosis. *Parasit Vectors*. 2013, 6(1), 338.
189. RENE-MARTELLET M. et al. 2018. Tiques et maladies à tiques, les grands enjeux d'aujourd'hui et de demain. *La dépêche technique*, 162, 6-11.
190. MAGID D. et al. 1992. Prevention of Lyme Disease after Tick Bites: A Cost-Effectiveness Analysis. *N Engl J Med.*, 327(8), 534-541.
191. AGRE F., SCHWARTZ R. 1993. The value of early treatment of deer tick bites for the prevention of Lyme disease. *Am J Dis Child.*, 147(9), 945-947.
192. WARSHAFSKY S. et al. 1996. Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of Lyme disease. *J Gen Intern Med.*, 11(6), 329-333.
193. WORMSER GP. 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 Infect Dis.*, 43(9), 1089-1134.
194. RALLIS E. 2010. Dermoscopy of Tick Bite. *Sci World J.*, 10, 1705-1706.
195. DONOHOE H., PENNINGTON-GRAY L., OMODIOR O. 2015. Lyme disease: Current issues, implications, and recommendations for tourism management. *Tour Manag.*, 46, 408-418.
196. MANCEAU B. 2016. *Connaissances et prévention de la maladie de Lyme, enquête auprès de patients en zone rurale dans le Morbihan en Bretagne*. Thèse de doctorat en Médecine. Rennes : Université Bretagne Loire, 45 p.
197. MARCU A., UZZEL D., BARNETT J. 2011. Making sense of unfamiliar risks in the countryside: The case of Lyme disease. *Health Place.*, 17(3), 843-850.
198. VOURC'H G. et al. 2016. Mapping human risk of infection with *Borrelia burgdorferi* sensu lato, the agent of Lyme borreliosis, in a periurban forest in France. *Ticks Tick-Borne Dis.*, 7(5), 644-652.
199. OZDENEROL E. 2015. GIS and Remote Sensing Use in the Exploration of Lyme Disease Epidemiology. *Int J Environ Res Public Health.*, 12(12), 15182-15203.
200. EMBERS ME., NARASIMHAN S. 2013. Vaccination against Lyme disease: past, present, and future. [En ligne] *Front Cell Infect Microbiol.*, 3:6, 1-15. Disponible sur : <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fcimb.2013.00006/abstract> [Consulté le 20 septembre 2018]

201. NIGROVIC LE., THOMPSON KM. 2007. The Lyme vaccine: a cautionary tale. *Epidemiol Infect.*, 135(1), 1.
202. WRESSNIGG N. et al. 2014. A Novel Multivalent OspA Vaccine against Lyme Borreliosis Is Safe and Immunogenic in an Adult Population Previously Infected with *Borrelia burgdorferi* Sensu Lato. *Clin Vaccine Immunol.*, 21(11), 1490-1499.
203. COMSTEDT P. et al. 2014. Design and Development of a Novel Vaccine for Protection against Lyme Borreliosis. [En ligne] *PLoS ONE*, 9(11), 1-12.
 Disponible sur :
<https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0113294&type=printable>
 [Consulté le 25 septembre 2018]
204. COMSTEDT P. et al. 2014. The novel Lyme borreliosis vaccine VLA15 shows broad protection against *Borrelia* species expressing six different OspA serotypes. [En ligne] *PLoS ONE*, 12(9), 1-13.
 Disponible sur :
<https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0184357&type=printable>
 [Consulté le 25 septembre 2018]
205. VALNEVA. *Le candidat vaccin de Valneva contre la maladie de Lyme – VLA15*. [En ligne].
 Disponible sur :
<http://www.valneva.com/fr/rd/vla15>.
 [Consulté le 25 septembre 2018]
206. SCHUIJT TJ. et al. 2011. Lyme borreliosis vaccination: the facts, the challenge, the future. *Trends Parasitol*, 27(1), 40-47.
207. EARNHART CG., BUCKLES EL., MARCONI RT. 2007. Development of an OspC-based tetravalent, recombinant, chimeric vaccinogen that elicits bactericidal antibody against diverse Lyme disease spirochete strains. *Vaccine*, 25(3), 466-480.
208. HAGMAN KE. et al. 2000. Decorin-binding protein A (DbpA) of *Borrelia burgdorferi* is not protective when immunized mice are challenged via tick infestation and correlates with the lack of DbpA expression by *B. burgdorferi* in ticks. *Infect Immun.*, 68(8), 4759-4764.
209. IZAC JR. et al. 2017. Identification of a defined linear epitope in the OspA protein of the Lyme disease spirochetes that elicits bactericidal antibody responses: Implications for vaccine development. *Vaccine*, 35(24), 3178-3185.
210. TSAO JI. et al. 2004. An ecological approach to preventing human infection: Vaccinating wild mouse reservoirs intervenes in the Lyme disease cycle. *Proc Natl Acad Sci.*, 101(52), 18159-18164.
211. TSAO K., FISH D., GALVANI AP. 2012. Predicted Outcomes of Vaccinating Wildlife to Reduce Human Risk of Lyme Disease. *Vector-Borne Zoonotic Dis.*, 12(7), 544-551.

212. GOMES-SOLECKI MJC., BRISSON DR., DATTWYLER RJ. 2006. Oral vaccine that breaks the transmission cycle of the Lyme disease spirochete can be delivered via bait. *Vaccine*, 24(20), 4440-4449.
213. SCHECKELHOFF MR., TELFORD SR., HU LT. 2006. Protective efficacy of an oral vaccine to reduce carriage of *Borrelia burgdorferi* (strain N40) in mouse and tick reservoirs. *Vaccine*, 24(11), 1949-1957.
214. BHATTACHARYA D. et al. 2011. Development of a baited oral vaccine for use in reservoir-targeted strategies against Lyme disease. *Vaccine*, 29(44), 7818-7825.
215. SVPF. *Lyme, une maladie chronique ? Analyse d'une controverse*. [En ligne]
Disponible sur :
<http://www.svpf.fr/spip.php?article187>.
[Consulté le 17 septembre 2018]
216. HCSP 2014. *Borreliose de Lyme – Rapport du groupe de travail*. [En ligne]
Disponible sur :
https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_hcsp_borreliose_lyme-28-03-2014_version_revue_sept_2014.pdf.
[Consulté le 20 septembre 2018]
217. Ministère des affaires sociales et de la santé 2016. *Plan national de lutte contre la maladie de Lyme*. [En ligne]
Disponible sur :
https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_lyme_180117.pdf.
[Consulté le 20 septembre 2018]
218. CHOUTET P. 2016. La maladie de Lyme : quels enjeux médicaux et sociétaux ? *Bull Acad Natle Méd.*, 200(7), 1309-1313.
219. ROY S. Maladie de Lyme : 130 patients portent plainte contre des laboratoires. [En ligne] *Le figaro santé*, 17/10/2016.
Disponible sur :
<http://sante.lefigaro.fr/actualite/2016/10/17/25528-maladie-lyme-bataille-judiciaire-commence>.
[Consulté le 20 septembre 2018]
220. LE FIGARO. Maladie de Lyme : 59 patients portent plainte et dénoncent des collusions avec les labos. [En ligne] *Le figaro*, 15/02/2018.
Disponible sur :
<http://www.lefigaro.fr/flash-actu/2018/02/15/97001-20180215FILWWW00368-maladie-de-lyme-59-patient-portent-plainte-et-denoncent-des-collusions-avec-les-labos.php>.
[Consulté le 20 septembre 2018]
221. ASSEMBLEE NATIONALE 2014. *Proposition de loi relative à la maladie de Lyme*. [En ligne]
Disponible sur :
<http://www.assemblee-nationale.fr/14/propositions/pion2291.asp>.
[Consulté le 20 septembre 2018]

222. **L'OBS.** Maladie de Lyme. Le cri d'alarme de 100 médecins : « Il y a urgence ». [En ligne] *L'obs*, 12/07/2016.
Disponible sur :
<https://www.nouvelobs.com/sante/20160712.OBS4474/maladie-de-lyme-le-cri-d-urgence-de-100-medecins-il-y-a-urgence.html>.
[Consulté le 20 septembre 2018]
223. **OUEST-FRANCE.** Controverses sur la maladie de Lyme devant la justice. [En ligne] *Ouest-France*, 07/10/2016.
Disponible sur :
<https://www.ouest-france.fr/societe/justice/controverses-sur-la-maladie-de-lyme-devant-la-justice-4542945>.
[Consulté le 2 octobre 2018]
224. **RUZIX-SABLJIC E., CERAR T. 2017.** Progress in the molecular diagnosis of Lyme disease. *Expert Rev Mol Diagn.*, 17(1), 19-30.
225. **BRANDA JA. et al. 2011.** Two-tiered antibody testing for Lyme disease with use of 2 enzyme immunoassays, a whole-cell sonicate enzyme immunoassay followed by a VlsE C6 peptide enzyme immunoassay. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.*, 53(6), 541-547.
226. **HAS 2018.** *Borréliose de Lyme chez l'adulte : Examens complémentaires et traitements.* [En ligne]
Disponible sur :
https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-06/fs_rbp_borreliose_de_lyme_adulte-180618-v1.pdf.
[Consulté le 2 octobre 2018]
227. **LEEFLANG MMG. et al. 2016.** The diagnostic accuracy of serological tests for Lyme borreliosis in Europe: a systematic review and meta-analysis. [En ligne]. *BMC Infect Dis.*, 16(1), 1-17.
Disponible sur:
<http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-016-1468-4>
[Consulté le 28 septembre 2018]
228. **JAULHAC B., KOEBEL C., DE MARTINO S. 2011.** Le point sur le diagnostic de la maladie de Lyme. *Rev Francoph Lab.* 429, 42-43.
229. **SCHALLER V., BAUMERT C.** *Quels tests biologiques pour le diagnostic de la maladie de Lyme ?* [En ligne]
Disponible sur :
<https://www.associationlymesansfrontieres.com/wp-content/uploads/DIAGNOSTICS-INDIRECTS.pdf>.
[Consulté le 2 octobre 2018]
230. **PERRONE C. 2014.** Lyme and associated tick-borne diseases: global challenges in the context of a public health threat. [En ligne]. *Front Cell Infect Microbiol*, 4(74), 1-6.
Disponible sur:
<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fcimb.2014.00074/abstract>
[Consulté le 2 octobre 2018]

231. KRIVINE et al. (AFIS) 2017. Maladie de Lyme. Et si le scandale était ailleurs? *Sci Pseudo-Sci.*, (321), 16-48.
232. HANSMANN Y. et al. 2016. Position de la Société de pathologie infectieuse de langue française à propos de la maladie de Lyme. *Médecine Mal Infect.*, 46(7), 343-345.
233. FFMVT 2018. *Maladie de Lyme : Pourquoi les tests ne sont pas fiables.* [En ligne]
Disponible sur :
<http://ffmvt.org/>.
[Consulté le 2 octobre 2018]
234. ANSM 2014. *Annales du contrôle nationale de qualité des analyses de biologie médicale.* [En ligne]
Disponible sur :
https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/1a55d54a90493bb2a8099e8bb9211373.pdf.
[Consulté le 3 octobre 2018]
235. FRANCE LYME 2013. *Combien de malades de la borréliose de Lyme en France ?* [En ligne]
Disponible sur :
<http://francelyme.fr/WordPress3/Documents/2013/07/Nombre-de-malades-juillet-2013.pdf>
[Consulté le 8 octobre 2018]
236. MAGNI R. et al. 2015. Application of Nanotrap technology for high sensitivity measurement of urinary outer surface protein A carboxyl-terminus domain in early stage Lyme borreliosis. [En ligne]. *J Transl Med.*, 13(346), 1-22.
Disponible sur:
<http://www.translational-medicine.com/content/13/1/346>
[Consulté le 3 octobre 2018]
237. TURK S-P, WILLIAMS C., MARQUES A. Xenodiagnosis Using Ixodes scapularis Larval Ticks in Humans. [En ligne]. In : (2018) *Borrelia burgdorferi New York, NY: Springer New York*, 337-346.
Disponible sur:
http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-7383-5_26
[Consulté le 3 octobre 2018]
238. LJOSTAD U., MYGLAND A. 2008. CSF B – lymphocyte chemoattractant (CXCL13) in the early diagnosis of acute Lyme neuroborreliosis. *J Neurol.*, 255(5), 732-737.
239. LANTOS PM., AUWAERTER PG., WORMSER GP. 2014. A Systematic Review of *Borrelia burgdorferi* Morphologic Variants Does Not Support a Role in Chronic Lyme Disease. *Clin Infect Dis.*, 58(5), 663-671.
240. LANTOS PM. 2011. Chronic Lyme disease: the controversies and the science. *Expert Rev Anti Infect Ther.*, 9(7), 787-797.
241. PERONNE C. 2015. Critical review of studies trying to evaluate the treatment of chronic Lyme disease. *Presse Médicale*, 44(7-8), 828-831.

242. HANSMANN Y. et al. 2015. Maladie de Lyme : où en est la controverse? *Presse Médicale*, 44(7-8), 697-699.
243. JARES TM., MATHIASON MA., KOWALSKI TJ. 2014. Functional outcomes in patients with *Borrelia burgdorferi* reinfection. *Ticks Tick-Borne Dis.*, 5(1), 58-62.
244. NADELMAN RB. et al. 2012. Differentiation of Reinfection from Relapse in Recurrent Lyme Disease. *N Engl J Med.*, 367(20), 1883-1890.
245. HAS 2018. *Recommandations de bonne pratique – Borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques. Symptomatologie/Syndrome persistant(e) polymorphe après une possible piqûre de tique.* [En ligne]
Disponible sur :
https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-06/fiche_rbp_4_sppt-v1-180618.pdf.
[Consulté le 9 octobre 2018]
246. FALLON BA. et al. 2008. A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. *Neurology*, 70(13), 992-1003.
247. KRUPP LB. et al. 2003. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. *Neurology*, 60(12), 1923-1930.
248. KLEMPNER MS. et al. 2001. Two Controlled Trials of Antibiotic Treatment in Patients with Persistent Symptoms and a History of Lyme Disease. *N Engl J Med.*, 345(2), 85-92.
249. BERENDE A. et al. 2016. Randomized Trial of Longer-Term Therapy for Symptoms Attributed to Lyme Disease. *N Engl J Med.*, 374(13), 1209-1220.
250. GOLDSTEIN V. 2018. *Épidémiologie vectorielle de la borréliose de Lyme en France.* Thèse pour le doctorat en microbiologie, Université de Strasbourg. 217 p.
251. FUMAROLA D. 1989. The Risk of *Borrelia burgdorferi* Infection Is Not Increased in Pet Owners. *J Am Med Assoc.*, 262(21), 2997.
252. FINCHC. et al. 2014. Integrated Assessment of Behavioral and Environmental Risk Factors for Lyme Disease Infection on Block Island, Rhode Island. [En ligne] *PLoS ONE*, 9(1), 1-8.
Disponible sur :
<https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0084758&type=printable>
[Consulté le 10 octobre 2018]
253. JONES EH. et al. 2018. Pet ownership increases human risk of encountering ticks. *Zoonoses Public Health.*, 65(1), 74-79.
254. VOORDOUW MJ. et al. 2013. Reductions in Human Lyme Disease Risk Due to the Effects of Oral Vaccination on Tick-to-Mouse and Mouse-to-Tick Transmission. *Vector-Borne Zoonotic Dis.*, 13(4), 203-214.

255. National Research Council 1991. *Animals as sentinels of environmental health hazards: Committee on Animals as Monitors of Environmental Hazards, Board on Environmental Studies and Toxicology, Commission on Life Sciences, National Research Council*. Washington D.C. : National Academy Press, 160 p.
256. ENG TR. et al. 1988. Greater risk of *Borrelia burgdorferi* infection in dogs than in people. *J Infect Dis.*, 158(6), 1410-1411.
257. LINDENMAYER JM., MARSHALL D., ONDERDONK AB. 1991. Dogs as sentinels for Lyme disease in Massachusetts. *Am J Public Health.*, 81(11), 1448-1455.
258. BANERJEE S. et al. 1996. Evaluation of dogs as sero-indicators of the geographic distribution of Lyme borreliosis in British Columbia. *Can Vet J Rev.*, 37(3), 168-169.
259. OLSON PE. et al. 2000. Canines as Sentinels for Lyme Disease in San Diego County, California. *J Vet Diagn Invest.*, 12(2), 126-129.
260. DUNCAN AW. et al. 2004. The dog as a sentinel for human infection: prevalence of *Borrelia burgdorferi* C6 antibodies in dogs from southeastern and mid-Atlantic states. *Vector Borne Zoonotic Dis.*, 4(3), 221-229.
261. MEAD P., GOEL R., KUGELER K. 2011. Canine Serology as Adjunct to Human Lyme Disease Surveillance. *Emerg Infect Dis.*, 17(9), 1710-1712.
262. WAGNER B., ERB HN. 2012. Dogs and horses with antibodies to outer-surface protein C as on-time sentinels for ticks infected with *Borrelia burgdorferi* in New York State in 2011. *Prev Vet Med.*, 107(3-4), 275-279.
263. GOOSENS HAT., VAN DEN BOGAARD AE., NOHLMANS MKE. 2001. Dogs as Sentinels for Human Lyme Borreliosis in The Netherlands. *J Clin Microbiol.*, 39(3), 844-848.
264. HENDRICKS B., MARK-CAREW M., CONLEY J. 2017. Evaluating the utility of companion animal tick surveillance practices for monitoring spread and occurrence of human Lyme disease in West Virginia, 2014-2016. *Geospatial Health.*, 12(2), 582.
265. SMITH FD. et al. 2012. Estimating Lyme disease risk using pet dogs as sentinels. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*, 35(2), 163-167.
266. BARBOUR AG., FISH D. 1993. The biological and social phenomenon of Lyme disease. *Science*, 260(5114), 1610-1616.
267. BANETH G. et al. 2012. Vector-Borne Diseases - constant challenge for practicing veterinarians: recommendations from the CVBD World Forum. *Parasit Vectors.*, 5(1), 55.
268. HAMER SA. et al. 2009. Use of tick surveys and serosurveys to evaluate pet dogs as a sentinel species for emerging Lyme disease. *Am J Vet Res.*, 70(1), 49-56.

269. **EGRE P.** Maladie de Lyme : « J'ai dû faire passer mon dossier pour celui d'un animal ». [En ligne] *Le parisien*, 03/02/2017.
Disponible sur :
<http://www.leparisien.fr/societe/maladie-de-lyme-j-ai-du-faire-passer-mon-dossier-pour-celui-d-un-animal-03-02-2017-6650508.php>.
[Consulté le 16 octobre 2018]
270. **FRANCE LYME 2014.** *Maladie de Lyme : Un fléau sous-estimé.* [En ligne]
Disponible sur :
<http://francelyme.fr/WordPress3/Documents/2014/12/20141208-Article-Le-Monde-Maladie-de-Lyme--un-fléau-sous-estimé.pdf>.
[Consulté le 16 octobre 2018]

ROCHARD Claire

LA BORRELIOSE CANINE, UNE MALADIE ZOONOTIQUE : ENJEUX DE SANTE PUBLIQUE ET SUJETS DE CONTROVERSES.

Thèse d'État de Doctorat Vétérinaire : Lyon, le 12 décembre 2018.

RESUME :

Les maladies vectorielles se sont vues porter un intérêt croissant au cours des dernières décennies en raison de leur importance médicale grandissante et leur extension géographique. Parmi elles, certaines sont zoonotiques comme c'est le cas pour la maladie de Lyme. Il s'agit en effet d'une zoonose bactérienne transmise par des tiques dures. Son taux d'incidence est en hausse chez l'Homme, et bien qu'il ne s'agisse pas d'une maladie à déclaration obligatoire, des dispositifs de surveillance sont mis en place de manière continue. Les chiens sont moins surveillés, mais servent ponctuellement de sentinelles dans l'évaluation du risque humain. Depuis sa découverte dans les années 80, les mécanismes complexes à l'origine de la maladie de Lyme ont été largement étudiés, privilégiant la maladie humaine. La maladie prend chez le chien des formes moins sévères et est moins bien documentée. Toutefois, malgré une littérature pourtant riche, certains aspects demeurent controversés et limitent l'obtention d'un consensus.

MOTS CLES :

- Borrelia burgdorferi
- Chien
- Maladies transmises par les tiques
- Lyme, Maladie de
- Zoonoses

JURY :

Président : Madame la Professeure Sophie Jarraud
1er Assesseur : Monsieur le Professeur Luc Chabanne
2ème Assesseur : Monsieur le Professeur Michel Pépin

DATE DE SOUTENANCE : 12 décembre 2018