RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Liberté
Égalité
Fraternité

VetAgro Sup

CAMPUS VETERINAIRE DE LYON

Année 2021 - Thèse n° 029

REALITES ET INCERTITUDES DANS LA PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE DE LA BORRELIOSE DE LYME CHEZ LE CHEVAL

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 16 juillet 2021
Pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

Par

ANTYPAS Katia

UNIVERSITÉ DE LYON

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Liberté
Égalité
Fraternité

VetAgro Sup

CAMPUS VETERINAIRE DE LYON

Année 2021 - Thèse n° 029

REALITES ET INCERTITUDES DANS LA PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE DE LA BORRELIOSE DE LYME CHEZ LE CHEVAL

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 16 juillet 2021
Pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

Par

ANTYPAS Katia

UNIVERSITÉ DE LYON

Liste des Enseignants du Campus Vétérinaire de Lyon *(20-05-2021)*

ABITBOL	Marie	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
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 émérite
BOURGOIN	Gilles	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BRUYERE	Pierre	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
BUFF	Samuel	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
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
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
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
JUNOT	Stéphane	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
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	Dorothée	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
LEFEBVRE	Sébastien	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
LEGROS	Vincent	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
LEPAGE	Olivier	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
LOUZIER	Vanessa	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
MARCHAL	Thierry	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
MOISSONNIER	Pierre	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
MOSCA	Marion	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
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	Professeur
REMY	Denise	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
RENE MARTELLET	Magalie	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
ROGER	Thierry	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
SAWAYA	Serge	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
SCHRAMME	Michael	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
SERGENTET	Delphine	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
THIEBAULT	Jean-Jacques	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
TORTEREAU	Antonin	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
VIGUIER	Eric	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
ZENNER	Lionel	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur

Remerciements

A Monsieur le Professeur Charles Dumontet,
De la Faculté de Médecine Claude Bernard de Lyon,
Qui nous fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse,
Mes sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Jean-Luc Cadoré,
Professeur à Vetagro Sup campus vétérinaire de Lyon,
Qui m'a fait l'honneur d'accepter d'encadrer cette thèse, pour sa bienveillance, ses précieux conseils et sa disponibilité,
Ma gratitude et ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Michel Pépin,
Professeur à Vetagro Sup campus vétérinaire de Lyon,
Qui m'a fait l'honneur de faire partie du jury de cette thèse, pour son enthousiasme et sa disponibilité,
Mes sincères remerciements.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES FIGURES 13

TABLE DES TABLEAUX 15

Liste des abréviations 17

Introduction 19

1. La Borréliose de Lyme 21
   1.1 La bactérie : agents responsables et biologie 21
      1.1.1 Borrelia burgdorferi ss 22
      1.1.2 Borrelia garinii 22
      1.1.3 Borrelia afzelii 23
      1.1.4 Étude comparative des différentes souches de Borrelia 23
   1.2 La pathogénie de *Borrelia burgdorferi* 24
   1.3 Les mécanismes d'échappement à la réponse immunitaire 26
   1.4 Les vecteurs de la Borréliose de Lyme 27
      1.4.1 Ixodès 27
      1.4.2 La biologie 28
   1.5 Prévalence de *Borrelia burgdorferi sensu lato* chez *Ixodès ricinus* 29
      1.5.1 L'impact de la saison sur l'activité *d'Ixodes sensu lato* et de *borrelia burgdorferi sensu lato* 30
      1.5.2 La transmission 30
   1.6 Incidence de la Borréliose de Lyme 32
      1.6.1 Chez l'homme 32
      1.6.2 Dans l'espèce équine 32
   1.7 La Borréliose de Lyme chez l'homme : bref aperçu clinique 33
      1.7.1 Les signes précoces 34
      1.7.2 Les signes tardifs 35
      1.7.3 Le dépistage 36
      1.7.4 Les traitements 36
   1.8 L'infection expérimentale : méthode et postulat 37
   1.9 Les différentes formes de Borréliose chez les équidés et leur gestion clinique : d'après des « cases report » 40
      1.9.1 Forme cutanée 42

1.9.2 Forme oculaire 45
1.9.3 Forme articulaire 51
1.9.4 Forme nerveuse 56
1.9.5 Forme cardiaque 63

2. Le diagnostic différentiel de la Borréliose de Lyme 65
2.1 Les maladies à tropisme sanguin 65
2.1.1 La leptospirose 65
2.1.2 L'anaplasmose : anaplasma phacytophilum 67
2.1.3 L'anémie infectieuse équine = AIE 68
2.1.4 Les piroplasmoses sensu largo : Babésiose et Theileriose 70
2.2 Les maladies à tropisme nerveux 72
2.3 Les maladies à tropisme locomoteur 74

3. Les tests disponibles et leur valeur diagnostique 77
3.1 Tests indirects 77
3.1.1 Enzymes Linked Immunosorbent Essay = ELSA 77
3.1.2 Snap test : ELISA C6 78
3.1.3 Immunofluorescence indirecte = IFI 80
3.1.4 Western Blot 80
3.1.5 L'analyse multiplexe 81
3.2 Tests directs 82
3.2.1 L'analyse PCR 82
3.2.2 La culture bactérienne 83
3.3 La démarche diagnostique 84
3.3.1 Quand dépister ? 84
3.3.2 Le choix du test et de l'interprétation 84

4. Les traitements 87
4.1 Les antibiotiques 87
4.1.1 Les tétracyclines 87
4.1.2 Les bêta-Lactamines 90
4.1.3 Étude comparative de plusieurs antibiotiques 93
4.2 Quand faut-il traiter ? 94
4.2.1 Symptômes frustes 94

4.2.2 Symptômes majeurs 95
4.2.3 Les alternatives aux traitements 95

5. L'opinion des professionnels 97

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma non exhaustif de la taxinomie des *Borrelia* 22

Figure 2 : Cycle de transmission de *Borrelia burgdorferi sl* 24

Figure 3 : Schéma récapitulatif des différentes actions pathogènes de *Borrelia burgdorferi sl* 25

Figure 4 : Schéma récapitulatif des mécanismes d'échappement à la réponse immunitaire de *Borrelia burgdorferi* 27

Figure 5 : Répartition géographique des tiques vectrices de *Borrelia sl* dans le monde 29

Figure 6 : Photo d'une lésion d'érythème migrant 34

Figure 7 : Photo d'un patient atteint de la maladie de Lyme et présentant une forme d'acrodermatite chronique atrophiante 35

Figure 8 : Photo des lésions nodulaires et papules en région masséter 42

Figure 9 : Photo d'infiltration lymphocytaires, histiocytaires et de cellules rondes de taille intermédiaires comportant plusieurs nucléoles ; coloration hématoxyline éosine grossissement 40. 44

Figures 10 et 11 : Photographie d'un frottis d'humeur vitrée présentant des spirochètes et des polynucléaires neutrophiles à gauche – photographie de l'examen cytologique de l'exsudat du vitrée comportant quelques spirochètes. 48

Figure 12 : Photo de l'œil gauche présentant une humeur aqueuse jaune avec une cellulaire modérée, de la fibrine est présente dans la région ventrale de l'œil. 48

Figure 13 : Images des coupes macroscopiques et histologiques de la moelle épinière 59

Figure 14 : Photo d'une amyotrophie des muscles glutéal et fessiers à gauche. 61

Figure 15 : Schéma récapitulatif du principe de la réaction sérologique par analyse ELISA .. 78

Figure 16 : Schéma simplifié du principe des deux premiers cycles de « polymerase reaction chain » 83

Figure 17 : Diagramme diagnostic de la maladie de Lyme 85

Figure 18 : Bilan de la trilogie diagnostique pouvant être utilisée dans le cadre de la Borréliose de Lyme 94

TABLE DES TABLEAUX

Tableau I : Récapitulatif des principaux antibiotiques utilisés en médecine humaine pour le traitement des différentes formes de la Borréliose de Lyme 37

Tableau II : Tableau récapitulatif des résultats de l'étude d'infection expérimentale de l'université de Cornell 38

Figure III : Photo des lésions nodulaires et papules en région masséter 42

Tableau IV : Tableau résumé des analyses 45

Tableau V : Tableau récapitulatif de l'examen oculaire 46

Tableau VI : Tableau récapitulatif des examens cytologiques et résultats des tests PCR et multiplex dans l'humeur aqueuse 47

Tableau VII : Tableau récapitulatif des examens cytologiques et résultats des tests PCR et multiplex dans l'humeur vitrée. 47

Tableau VIII : Tableau récapitulatif de l'examen oculaire 49

Tableau IX : Tableau récapitulatif des examens cytologiques et résultats des tests PCR et multiplex dans l'humeur aqueuse. 50

Tableau X : Tableau récapitulatif des examens cytologiques et résultats des analyses PCR et multiplex dans l'humeur vitrée. 50

Tableau XI : Tableau résumé des analyses 55

Tableau XII : Tableau récapitulatif des différents examens du liquide céphalorachidien. 56

Tableau XIII : Tableau résumé des signes cliniques associés aux piroplasmoses. 71

Tableau XIV: Tableau récapitulatif des maladies à tropisme nerveux pouvant entrer dans le diagnostic différentiel de la Borréliose de Lyme. 72

Liste des abréviations

- °C = Degré Celsius
- Ac = Anticorps
- ADN = Acide désoxyribonucléique
- ARN = Acide ribonucléique
- ASAT = Aspartate amino-transférase
- *B. burgdorferi = Borrelia burgdorferi*
- *B. afzelii = Borrelia afzelii*
- *B. garinii = Borrelia garinii*
- BID = Deux fois par jour
- CEAV = Virus de l'arthrite encéphalite caprine
- cells = Cellules
- dL = Decilitre
- Down regulation = Sous expression
- ELISA = Analyse d'immunofluoresence par enzyme liée
- ERU = Uvéite équine récidivante
- g = Gramme
- gold standard = Méthode de choix
- gr = Gramme
- *I. pacificus = Ixodès pacificus*
- *I. perculatus = Ixodès perculatus*
- *I. ricinus = Ixodès ricinus*
- *I. scapularis = Ixodès scapularis*
- IgG = Immunoglobuline G
- IgM = Immunoglobuline M
- IM = Intramusculaire
- IV = Intraveineux
- j = Jour
- kg = Kilogramme
- kg = Kilogramme
- L = Litre
- LDH = Lactate déshydrogénase
- LPS = Lipopolysaccharide
- MAC = Complexe d'attaque de membrane
- mg = Milligramme
- PCR = Réactions de polymérisation en chaine
- Per os = Par voie orale
- Piro-like = Maladie présentant une forte fièvre pouvant s'apparenter à la piroplasmose
- qPCR = PCR quantitative
- RST = Type d'espace ribosomique
- SID = Une fois par jour
- *sl = Sensu largo*
- *ss = Sensu stricto*
- TROSPA = Récepteur des tiques aux protéines OspA
- UI = Unités internationales
- uL = Microlitre
- um = Micromètre
- WB = Western blot

Introduction

La Borréliose de Lyme est une maladie induite par une bactérie du complexe *Borrelia burgdorferi sensu lato*. C'est une maladie vectorisée par les tiques. Elle a été identifiée pour la première fois dans le Connecticut (USA) dans le cadre d'une épidémie d'arthrite chez des enfants.

On la retrouve chez de nombreux mammifères. Les formes cliniques sont assez variables d'une espèce à l'autre. Chez l'Homme elle peut être à l'origine d'un érythème migrant ainsi que de manifestations rhumatoïdes, cutanées ou encore nerveuses. Chez le cheval elle est exprimée de manière assez frustre. Passant par des formes majoritairement asymptomatiques à des formes graves telles que des neuroBorrélioses, des uvéites ou encore des pseudolymphomes cutanés. Néanmoins il est à l'heure actuelle assez difficile de déterminer avec certitude tous les aspects de cette maladie. La séropositivité étant un critère objectif mais non suffisant pour établir un vrai diagnostic clinique d'une infection en cours. Le nombre de chevaux séropositifs sans signe clinique tendent à laisser penser que les cas de Borréliose de Lyme restent assez sporadiques. De nombreuses questions se posent dès lors concernant la prise en charge de cette maladie, son diagnostic et son traitement. Quelles sont les informations dont nous disposons actuellement sur cette maladie ? Quelles sont les méthodes de dépistage et leur importance dans la valeur prédictive de la maladie ? Quels sont les traitements envisageables et leur conséquences cliniques ? N'y a-t-il pas une pression de la part des propriétaires concernant le traitement de cette maladie ? Quand est-il judicieux de traiter un cheval séropositif ? Nous manquons d'études cliniques et de consensus, il est cependant intéressant de se demander quels sont les liens entre la clinique observée, la séropositivité et un éventuel traitement.

Dans cette thèse, nous aborderons la biologie des tiques et de *Borrelia*, les aspects cliniques de la maladie de Lyme, puis les tests disponibles pour le dépistage ainsi que les traitements disponibles.

1. La Borréliose de Lyme

1.1 La bactérie : agents responsables et biologie

Borrelia burgdorferi sensu lato est une bactérie responsable de la maladie de Lyme chez les mammifères, découverte dans le Connecticut pour la première fois chez des enfants souffrant d'épisodes d'arthrite.

Cette bactérie fait partie de la classe des spirochètes, de l'ordre des *Spirochaetales*, de la famille des *Spirochaetacaea* et du genre *Borrelia,* on retrouve différentes espèces au sein du complexe *B. burgdorferi sl* : *Borrelia afzelii, Borrelia burgdorferii ss, Borrelia garinii, Borrelia lusitaniae, Borrelia valaisiana* pour celles dont nous allons traiter dans la suite. Cette bactérie spiralée mesure environ 30umx3um. Elle est micro-anaérobie et est composée d'une enveloppe similaire aux bactéries gram négatives, cependant elle possède moins de polysaccharides que ces dernières et plus de lipoprotéines de surface de types (Osp, C6, VLsE). Les éléments de surface sont codés par gènes plasmidiques[1]. *Borrelia sl* est équipée de sept à onze endo-flagelles dans son espace périplasmique, propriété lui permettant une diffusion à la fois locale et systémique dans l'hôte et notamment au sein des tissus visqueux. La colonisation et la réplication se font préférentiellement dans les tissus.
De plus cette bactérie est incapable de vivre et de se développer en dehors de son hôte, son cycle de vie enzootique est d'environ deux ans27/06/2021 10:27:00[2] [3]. Son génome est de petite taille, 910 kilobases. On retrouve chez cette bactérie des plasmides circulaires et linéaires (jusqu'à 10 plasmides circulaires et 12 linéaires chez une souche de *B. burgdorferii* B31), ainsi c'est une des bactéries jusqu'alors connue comme comportant le plus de plasmides.

Sont détaillés ci-après trois espèces de *Borrelia* couramment retrouvées et qui semblent d'intérêt dans la pathogénie des formes retrouvées chez les équidés. Cela ne représente pas un répertoire exhaustif des *Borrelia* à l'origine de la maladie. Des données regroupant des informations relatives à plusieurs espèces chez différents hôtes y sont décrites.

---

[1] Frédéric Schramm et al., « La Borréliose de Lyme », *Revue Francophone des Laboratoires* 2013, nº 457 (1 décembre 2013).
[2] T. J. Divers et al., « Borrelia Burgdorferi Infection and Lyme Disease in North American Horses : A Consensus Statement », *Journal of Veterinary Internal Medicine* 32, nº 2 (2018).
[3] Eric Lockwood, « Borreliosis in Sport Horse Practice - Veterinary Clinics: Equine Practice ».

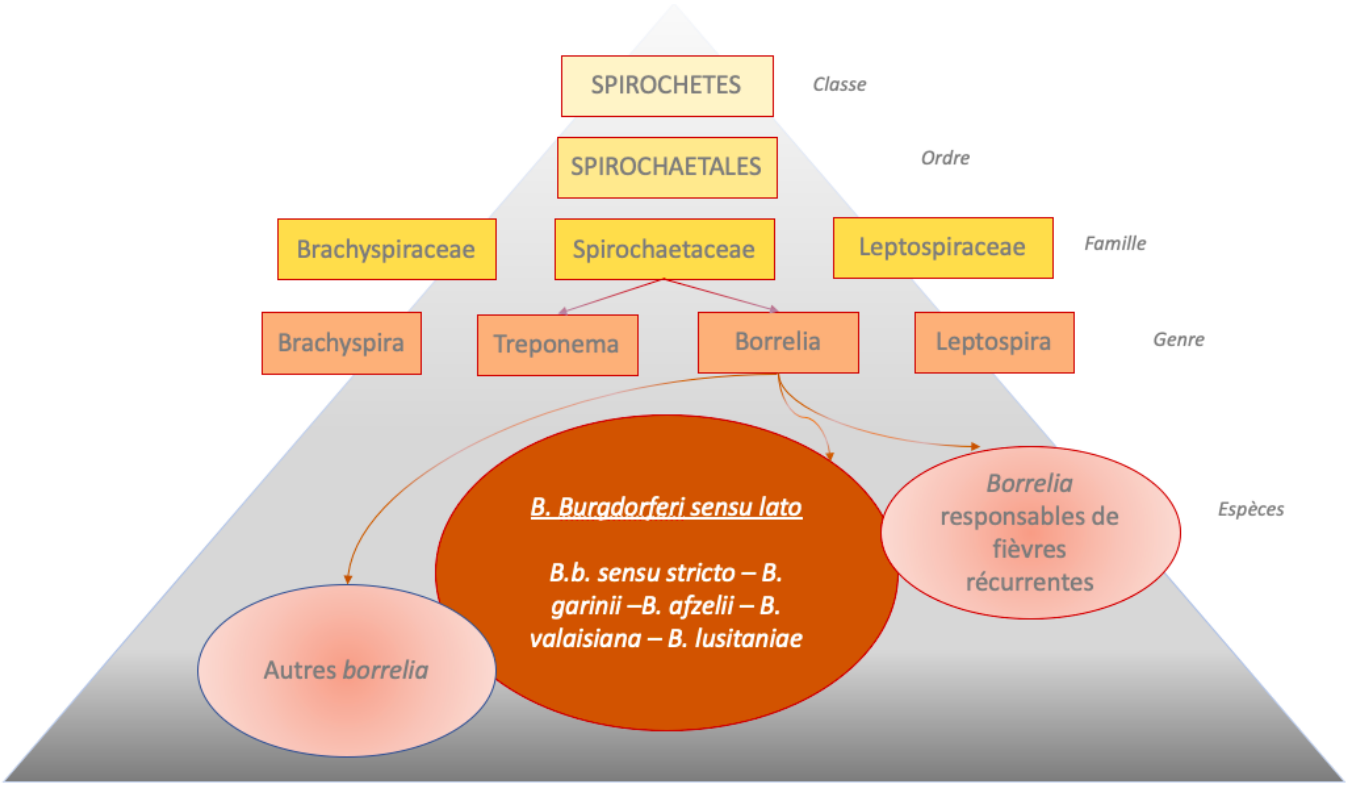


Figure 1 : Schéma non exhaustif de la taxinomie des *Borrelia*
(Source : F.Schramm ; La Borréliose de Lyme)

1.1.1 Borrelia burgdorferi ss

Borrelia burgdorferi stricto sensu est un des agents responsables de la Borréliose de Lyme en Asie, Europe et en Amérique du Nord. Plus souvent associé à des arthrites[4], des troubles nerveux ou cutanés.

1.1.2 Borrelia garinii

Borrelia garinii est une espèce majoritairement présente en Asie et Europe. Des études ont démontré qu'elle est fréquemment associée à des formes de neuroBorréliose chez l'homme[5].

[4] Joppe W. R. Hovius, Alje P. van Dam, et Erol Fikrig, « Tick-Host-Pathogen Interactions in Lyme Borreliosis », *Trends in Parasitology* 23, n° 9 (septembre 2007).
[5] D. M. Imai et al., « Lyme Neuroborreliosis in 2 Horses », *Veterinary Pathology* 48, n° 6 (novembre 2011).

1.1.3 Borrelia afzelii

Cette espèce de *Borrelia* voit sa transmission plus rapide en raison d'une modification plus rapide de l'expression de ses protéines de surface. On rapporte une « down-regulation » des protéines OspA et une « up-regulation » des protéines OspC, ici plus rapide que chez *Borrelia burgdorferi ss*.[6] Présente surtout en Asie et Europe. Elle est associée majoritairement à des troubles cutanés et nerveux[7].

1.1.4 Étude comparative des différentes souches de *Borrelia*

Une étude s'est consacrée à étudier les différences génotypiques et phénotypiques de trois espèces de *borrelia*, parmi elles nous retrouvons *: borrelia afzelii, borrelia garini*i et *borrelia burgdorferi ss.* Quelques différences ont été notées[8] :

- La motilité : *B. afzelii* serait plus motile in vitro que les deux autres espèces.
  Il n'a pour l'heure pas été déterminé si cela influençait de manière significative la virulence ou la transmission.
- La sensibilité à la gentamycine et rifamicine : *B. afzelii* et *B. garinii* seraient plus sensibles à ces antibiotiques que *B. burgdorferi ss*.

NB : La MIC pour la doxycycline est similaire pour toutes les souches.

- Le stress oxydatif : *B. garinii* est plus sensible que les autres souches.
- La distribution : *B. afzelii* et *B. garinii* aurait une distribution vers le tissu nerveux alors que *B. burgdorferi ss* une distribution plutôt articulaire.

Ces études ont été faites sur des souris. Toute réserve gardée puisqu'il est judicieux de se demander si cela est transposable aux autres espèces.

[6] Divers et al., « Borrelia Burgdorferi Infection and Lyme Disease in North American Horses ».
[7] Imai et al., « Lyme Neuroborreliosis in 2 Horses ».
[8] Sébastien Bontemps-Gallo et al., « Genomic and Phenotypic Characterization of Borrelia Afzelii BO23 and Borrelia Garinii CIP 103362 », éd. par Brian Stevenson, *PLOS ONE* 13, n° 6 (26 juin 2018).

Pour ces principales souches on retrouve le cycle suivant en Europe :

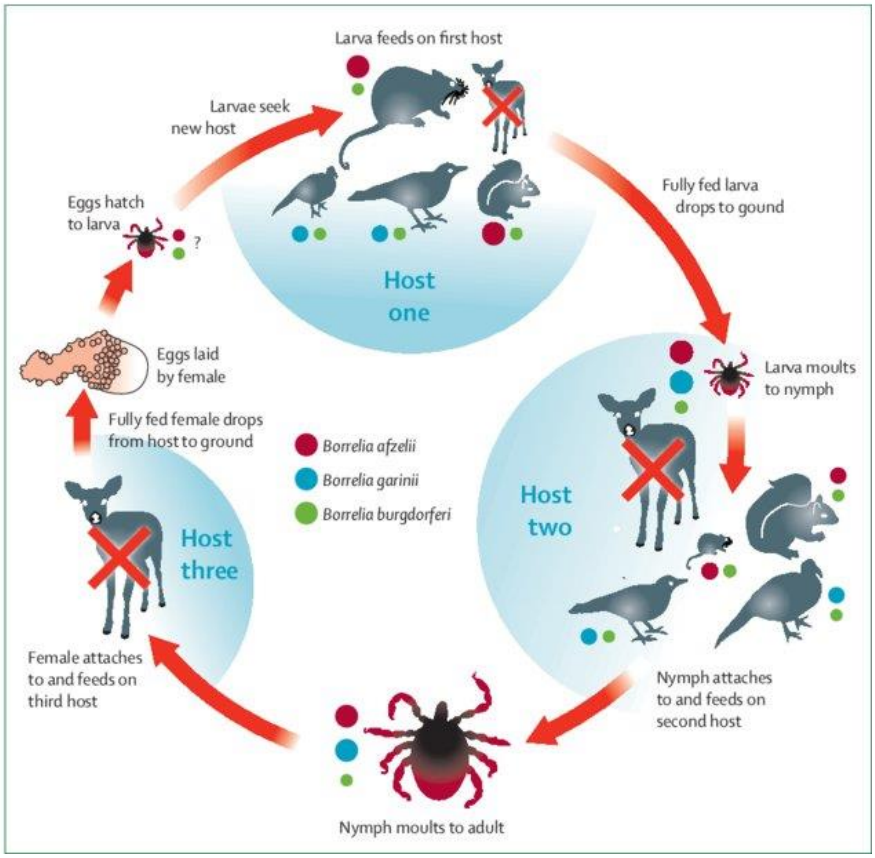


Figure 2 : Cycle de transmission de *Borrelia burgdorferi sl*
(source : Prof Gerold Stanek MD ; Prof Gary P Wormser MD and al, 2012, Lyme Borreliosis, The Lancet, volume 379)

1.2 La pathogénie de *Borrelia burgdorferi*

On retrouve plusieurs éléments à l'origine de la pathogénie de *B. burgdorferi*. Comme il l'a été montré dans l'étude ACVIM consensus statement de *T.J Divers and al,* l'analyse nécropsique des chevaux ayant été contaminés expérimentalement par *B. burgdorferi* témoigne d'une infection chronique dans de nombreux tissus. Cette migration au sein des tissus semble protéger la bactérie des anticorps humoraux et de ce fait induire une infection permanente[9].

Plusieurs gènes d'expression de protéines précoces ont été mis en évidence comme des éléments fondamentaux dans la liaison aux matrices extracellulaires des cellules des hôtes tels que la decorin-binding protein A et B, Rev A et Rev B, P66, la fibronectin-protein BBK32, ErpX et Bmps[10].

[9] Divers et al., « Borrelia Burgdorferi Infection and Lyme Disease in North American Horses ».
[10] Schramm et al., « La Borréliose de Lyme ».

Des études ont porté intérêt aux différentes protéines de surfaces. In vitro, les protéines OspA et OspB auraient une action sur l'activation des cellules B polyclonales et des cytokines au sein des macrophages ainsi que des cellules endothéliales.

Chez le chien, il a été objectivé qu'une expression de l'interleukine 1 alpha pouvait être à l'origine d'une inflammation articulaire, néanmoins cela n'a pas été démontré chez les équidés.

Chez l'homme ce sont les lipoprotéines OspA et OspC qui ont été mises en évidence comme responsables de l'inflammation dans des cas d'arthrite sévère. Une autre action pathogène a été mise en évidence par l'identification de deux gènes chez *B. burgdorferi* : blyA et bly B responsables d'une hémolyse. Cette dernière a lieu par choc osmotique induit suite à la formation de pore par les toxines à la surface des hématies à l'origine d'un changement subtil de polarité. L'hémolysine serait plus active chez les chevaux que les bovins.

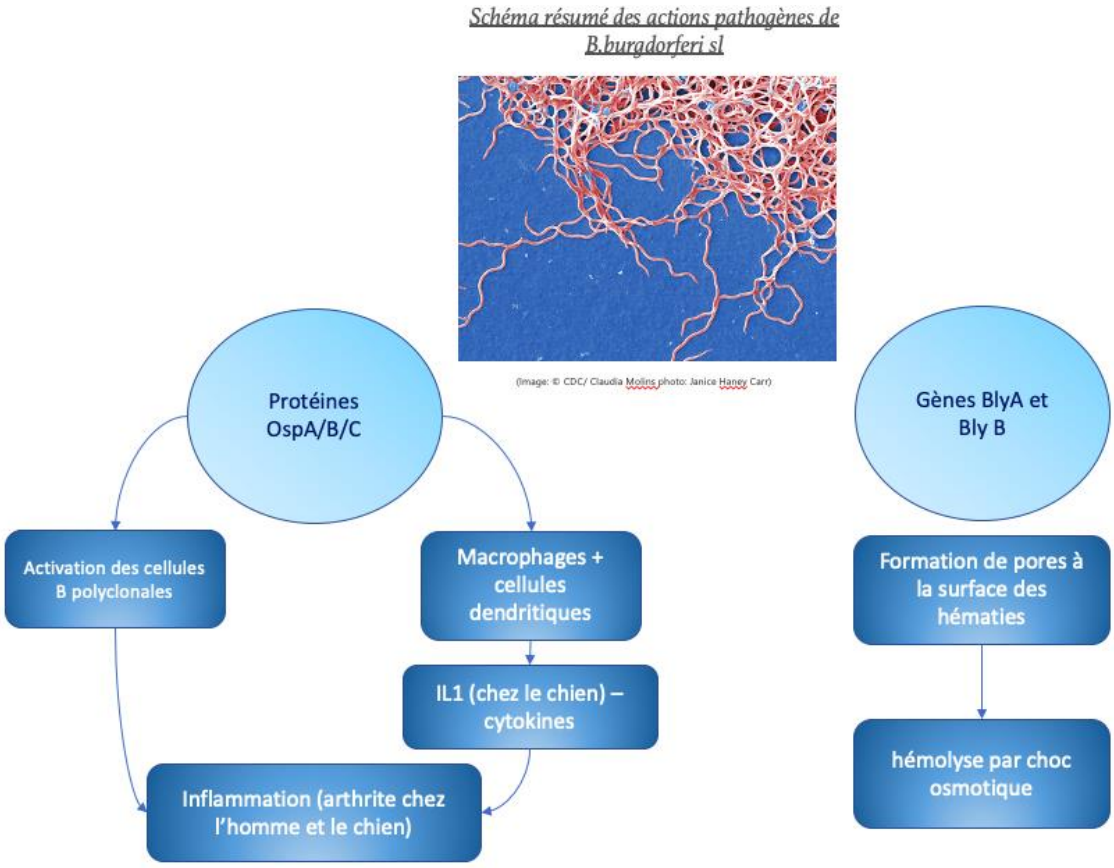


Figure 3 : Schéma récapitulatif des différentes actions pathogènes de *Borrelia burgdorferi sl* (source : K. Antypas)

1.3 Les mécanismes d'échappement à la réponse immunitaire

La pathogénie de *Borrelia* est également liée à sa capacité d'échappement aux mécanismes immunitaires de l'hôte.

Chez les mammifères hôtes de la bactérie, l'activation du complément[11] permet de lutter contre les infections actives. Parmi ces voies du complément on retrouve le facteur C_3 converti en C_{3a} et C_{3b} par la C_3 convertase. Le facteur C_{3b} peut établir respectivement une liaison avec les micro-organismes induisant une phagocytose et une liaison au facteur C_5 qui est la première étape à la formation du complexe d'attaque de membrane MAC. Le complexe MAC se fixe sur les membranes des micro-organismes induisant une lyse.

Ainsi on retrouve divers mécanismes à l'origine de cet échappement. Le premier mécanisme est celui lié au vecteur. Chez les tiques une protéine capable de se lier aux antigènes OspA a été mise en évidence : le récepteur TROSPA dont l'expression intestinales est plus importante chez les nymphes et larves. Cela permet aux bactéries de survivre dans le tube digestif des tiques. Un autre mécanisme lié à la transmission de la bactérie est constitué d'un mélange de molécules chimiques bioactives telles que des anticoagulants, vasodilatateurs, suppresseurs de l'activation des lymphocytes ou encore inhibiteur du complément, présents dans la salive des tiques induisant une réponse immunitaire moins importante chez l'hôte. Le passage de *B. burgdorferi* dans les glandes salivaires du vecteur induit une augmentation de l'expression des protéines Salp15 dans la salive des vecteurs. Protéines capables d'établir des liaisons avec antigènes OspC ayant comme conséquence la dissimulation des bactéries chez l'hôte, permettant ainsi une meilleure dissémination. Les protéines Salp15 ont aussi un rôle dans l'immunosuppression locale des lymphocytes CD4+ et des cellules dendritiques, ici une baisse de réaction immunitaire innée a lieu, favorisant la dissémination des bactéries. Les protéines Salp15 ne sont pas les seules à contribuer à l'échappement à la réponse immunitaire. Les protéines Salp20 ou Isac/Irac jouent également un rôle dans l'inhibition du complément.

La bactérie comporte aussi des mécanismes intrinsèques de protection. Parmi eux on retrouve l'expression de protéines CRASPs, Erps ou OspE ayant une action inhibitrice sur le complément en se fixant sur le facteur H ou la protéines FHL (facteur H like)[12] induisant une inhibition du complément C_{3b}. Une fois la « protection » par la protéine Salp15 dépassée, la bactérie va diminuer l'expression de OspC et sur-exprimer une autre protéine : VlsE. Cette protéine présente une très grande variabilité, permettant ainsi d'échapper de façon importante aux anticorps anti-VlsE. Les gènes de cette protéine sont codés par un plasmide linéaire, dont la mosaïque génétique permet de nombreuses réorganisations et ainsi la formation de nombreux variants protéiques à l'origine des adaptations retrouvées chez les espèces concernées.

---

[11] Hovius, van Dam, et Fikrig, « Tick-Host-Pathogen Interactions in Lyme Borreliosis ».
[12] Hovius, van Dam, et Fikrig.

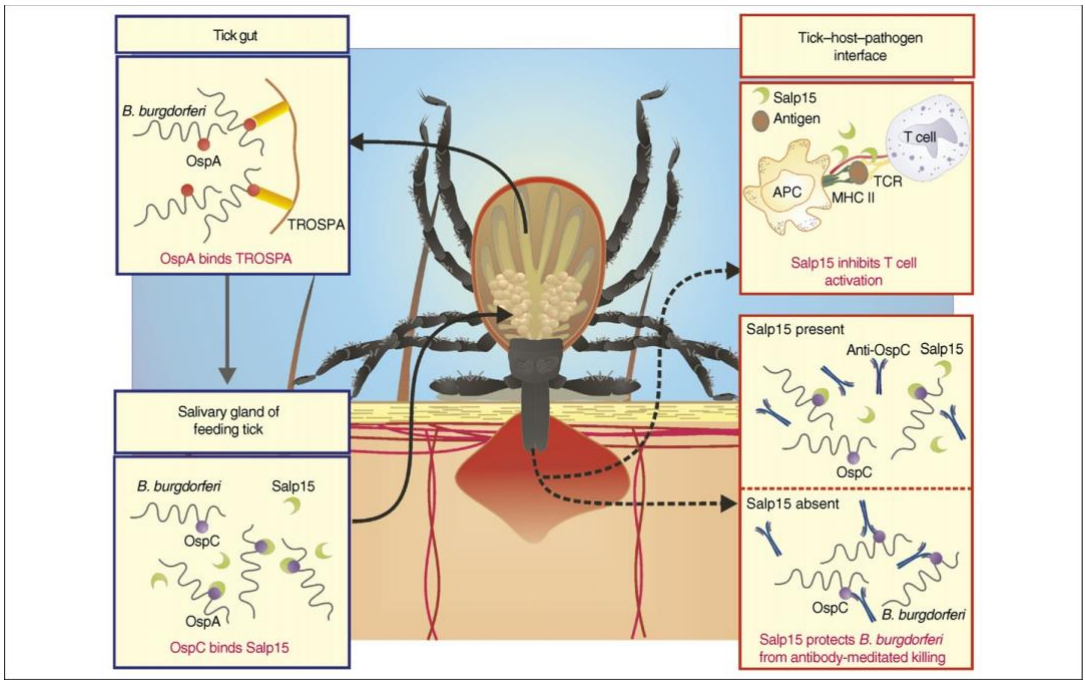


Figure 4 : Schéma récapitulatif des mécanismes d'échappement à la réponse immunitaire de *Borrelia burgdorferi* (*source :* Hovius, Joppe W. R., Alje P. van Dam, et Erol Fikrig. *« Tick-Host-Pathogen Interactions in Lyme Borreliosis »)*

1.4 Les vecteurs de la Borréliose de Lyme

1.4.1 Ixodès

Seules les tiques du genre *Ixodès* sont considérées comme vecteurs de *Borrelia burgdorferi sensu lato. Ixodès ricinus*, est une espèce de tique présentant une très forte adaptation à l'environnement. Elle possède également une diversité d'hôtes importante ainsi qu'un taux de multiplication élevé.

1.4.1.1 Ixodès ricinus et Ixodès perculatus

Ces deux espèces sont plus fréquemment retrouvées en Europe et en Europe centrale notamment en raison des conditions climatiques qui leur sont plutôt favorables.

1.4.1.2 Ixodès scapularis et Ixodès pacificus

Ces deux espèces sont les plus présentes aux États-Unis. *I. scapularis* a été mise en évidence sur une trentaine d'espèces d'animaux sauvages et en soixante-et-onze espèces d'oiseaux. Cette espèce est plus fréquemment retrouvée dans le nord des États-Unis, il a été rapporté qu'elles se nourrissaient préférentiellement sur de petits mammifères tels que des souris, musaraignes ou tamias, aux stades larves et nymphes alors que dans le sud du pays elles se nourrissent plutôt sur des lézards.

Les larves et nymphes d'*I.pacificus* dans l'ouest des États-Unis ont tendance à prendre leur repas de sang plutôt sur des lézards également alors que dans l'est diverses espèces de cervidés et d'ovins seraient hôtes.

1.4.2 La biologie

1.4.2.1 Taxinomie et répartition

Les tiques I*xodès* appartiennent à la sous-classe des acariens, à l'ordre d'*Ixodida*, au sous-ordre des I*xodoïdea* et de la famille des *Ixodidae.* Ces tiques sont exophiles, ubiquistes, avec un cycle triphasique télotrope. C'est également la raison pour laquelle le cycle est relativement long, le passage de la larve à l'adulte peut durer un à quatre ans. Il est généralement estimé à deux ans.[13]

Ainsi on les retrouve préférentiellement dans des environnements avec un taux d'humidité proche des quatre-vingts pour cent en présence de végétation avec un sol convenablement drainé. Elles sont sensibles aux temps secs. On retrouve principalement *Ixodès ricinus* dans des forêts et dans des zones de précipitations suffisantes.

Les tiques possèdent une aptitude à la recherche d'hôte, c'est ce qui permet par ailleurs d'augmenter leur répartition géographique ainsi que leur densité. En dehors des conditions climatiques optimales nécessaires à leur bonne survie, les tiques adaptent leur métabolisme lorsque les conditions ne sont pas favorables à leur développement. Pour cela le métabolisme est réduit sous l'action de neuro-hormones elles-mêmes induites par des facteurs environnementaux tels que : le microclimat ou la photopériode. Ces facteurs ont une influence directe sur la saisonnalité des tiques.

L'influence d'une co-alimentation entre des larves et des nymphes sur des mêmes hôtes serait responsable d'une augmentation de la diversité en protéines externes chez *Borrelia afzelii.*

[13] Schramm et al., « La Borréliose de Lyme ».

Leur répartition géographique est représentée ci-dessous :

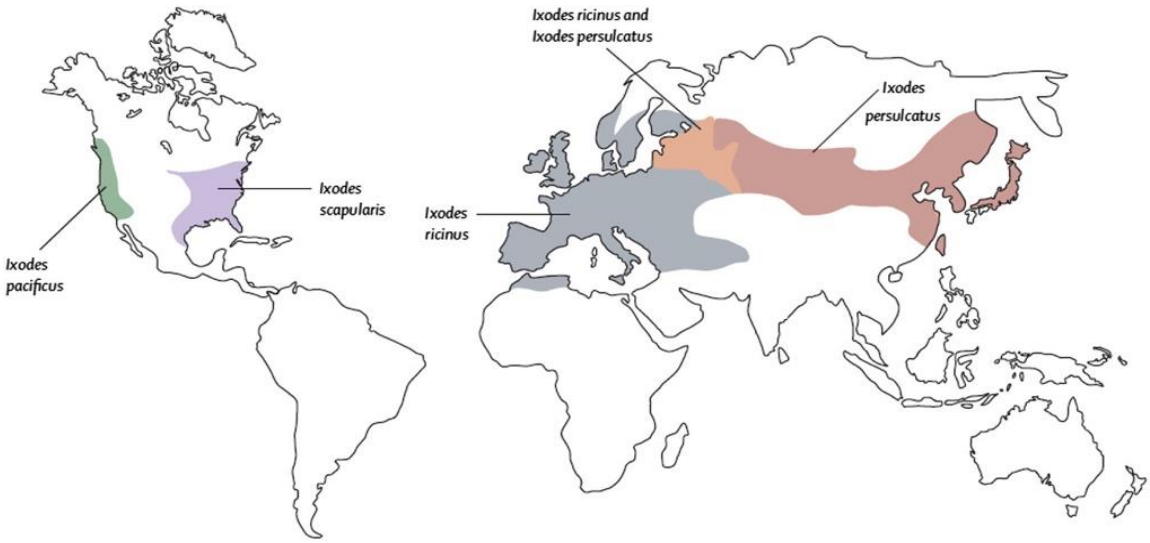


Figure 5 : Répartition géographique des tiques vectrices de *Borrelia sl* dans le monde (source : Prof Gerold Stanek MD ; Prof Gary P Wormser MD and al, 2012, Lyme Borreliosis, The Lancet, volume 379, d'après The European Concerted Action on Lyme Borreliosis)

1.5 Prévalence de *Borrelia burgdorferi sensu lato* chez *Ixodès ricinus*

D'après une étude croisée rassemblant les données à travers l'Europe, il est estimé qu'environ 10% des tiques seraient porteuses de la bactérie. Bien entendu cela est également à corréler avec l'augmentation de la présence de tiques au printemps, son déclin en été ainsi que la pente négative de sa prévalence en automne. Ainsi il a été montré que plusieurs facteurs étaient à prendre en compte dans l'analyse cette prévalence[14].

En Europe on retrouverait des prévalences proches de trente pour cent en Allemagne, vingt pour cent aux Pays-Bas, environ quarante pour cent en Bulgarie et Slovaquie ainsi que neuf pour cent en Pologne[15]. Il a été décrit qu'une meilleure dissémination systémique de *Borrelia* était retrouvée chez *I. perculatus* et *I. scapularis*. En France il est estimé qu'environ 10% des nymphes sont infectées par *Borrelia*[16].

Pour s'infecter, une tique doit se nourrir chez un hôte ayant lui-même été infecté précédemment, que la charge infectante soit suffisante et que le pathogène puisse se multiplier chez l'hôte. Ces hôtes ont le rôle de réservoir au sein du cycle et sont présents dans le même environnement que les tiques[17].

---

[14] Agustín Estrada-Peña et al., « An Updated Meta-Analysis of the Distribution and Prevalence of Borrelia Burgdorferi s.l. in Ticks in Europe », *International Journal of Health Geographics* 17, nº 1 (décembre 2018).

[15] C. M. Butler et al., « Borrelia burgdorferi infections with special reference to horses. A review », *Veterinary Quarterly* 27, nº 4 (1 décembre 2005).

[16] « CHRU Strasbourg - La tique vectrice », consulté le 4 avril 2021.

[17] Gábor Földvári, « 3. Life cycle and ecology of *Ixodes ricinus*: the roots of public health importance », consulté le 4 mai 2021.

1.5.1 L'impact de la saison sur l'activité *d'Ixodes sensu lato* et de *borrelia burgdorferi sensu lato*

En Europe, il a été montré que l'activité des tiques évoluait en deux pics pour tous les stades, avec un premier pic au printemps et un second à l'automne. En Amérique du nord l'activité évoluerait en un pic. L'activité des adultes ayant passé l'hiver est plus importante au printemps quelques soit les continents. Les femelles commencent leur ponte au printemps et les adultes sont à la recherche d'hôtes pour se nourrir. Les nymphes auront un pic d'activité printanier un peu plus tardif mais commenceront aussi la recherche d'hôtes, une mue vers le stade adulte sera possible pour les nymphes ayant pu effectuer un repas sanguin sur un hôte et un second pic d'activité sera observé à l'automne représenté par les nouveaux adultes. Les nymphes d'*I. ricinus* présentent un deuxième pic d'activité à l'automne en Europe tandis que celles d'*I. scapularis* n'en présentent pas en Amérique du nord. Concernant les larves, Pour *I. ricinus*, en Europe, un pic relativement large est retrouvé à la fin du printemps et jusqu'à l'automne tandis que pour *I. scapularis,* le pic est plus tardif au printemps et se termine plus tôt à l'automne dans le nord-est des États-Unis et plus précoce dans le mid-ouest. Cela est d'autant plus intéressant pour comprendre la biologie de *B. burgdorferi sl*. En effet le maintien de ce spirochète est directement corrélé à la transmission par les tiques infectées aux hôtes et des hôtes infectés aux tiques. Il y a donc un maintien de la présence de la bactérie d'une année sur l'autre au sein des différents acteurs (hôtes et vecteurs)[18].

1.5.2 La transmission

1.5.2.1 Intra-espèce : chez le vecteur

La transmission trans-ovarienne chez *Ixodès* est très peu décrite. On considère que ce mode de transmission n'est pas à prendre en considération. Seul un passage trans-stadial est décrit[19].

[18] Anna Schotthoefer et Holly Frost, « Ecology and Epidemiology of Lyme Borreliosis », *Clinics in Laboratory Medicine* 35 (1 septembre 2015).
[19] Hovius, van Dam, et Fikrig, « Tick-Host-Pathogen Interactions in Lyme Borreliosis ».

1.5.2.2 Inter-espèces : du réservoir au vecteur

Le passage chez le vecteur se fait par un repas sur une espèce réservoir, porteuse de la bactérie, aux stades larves ou nymphes, on compte parmi elles : oiseaux, mammifères en particulier les petits rongeurs ainsi que les cervidés. Une fois infectée la tique reste infectée permanente. Les bactéries survivent dans son tube digestif. Il y'a un passage trans-stadial chez la tique, c'est ce qui lui confère son caractère vectoriel notamment.
Il a été démontré que *B. burgdorferi* serait préférentiellement présente chez les tiques adulte femelles.[20]

1.5.2.3 Inter-espèces : du vecteur à l'hôte

Les bactéries sont présentes dans le tube digestif des vecteurs mais c'est le passage par les glandes salivaires qui est déterminant pour permettre la transmission vers l'hôte. Il faut compter environ vingt-quatre heures après le début du repas de la tique pour qu'il y ait le passage de *Borrelia* chez l'hôte. Cependant il a été démontré que dix-huit heures pouvaient également suffire pour permettre la transmission.[21]

Au sein du vecteur, *Borrelia burgdorefi* est active et exprime les lipo-protéines OspA essentielles pour leur survie dans le tube digestif. Cependant c'est l'arrivée de sang dans l'intestin des tiques qui est à l'origine d'un changement d'expression des gènes chez *B. burgdorferi sl*. Cette dernière se divise et devient motile. L'expression d'OspA diminue au profit d'OspC. La température optimale pour cette expression est de trente-deux à trente-sept degrés.

Il existe un lien étroit entre Borrelia sl et Ixodès sl. Le rôle de vecteur que joue les tiques est indispensable à la transmission de la bactérie. Les facteurs environnementaux et la biologie du milieu interfèrent de manière non négligeable dans la persistance de borrelia sl et des tiques. L'adaptation de la bactérie au sein de la tique semble optimale pour permettre sa survie dans son tube digestif. Les facteurs intrinsèques de la tique favorisant le passage du pathogène à l'hôte ainsi le patrimoine génétique des borrelia permettant l'expression de protéines de surface différentes, sont les témoins d'une coévolution. Les critères morphologiques ainsi que les constituants génomiques de Borrelia sl influent directement sur la dissémination et la persistance de la bactérie chez l'hôte. La répartition géographique est un indicateur épidémiologique important.

[20] Butler et al., « Borrelia burgdorferi infections with special reference to horses. A review ».
[21] Butler et al.

1.6 Incidence de la Borréliose de Lyme

1.6.1 Chez l'Homme

En France, un réseau sentinelle a été mis en place entre 2009 et 2016 par les médecins généralistes afin d'établir l'incidence de la Borréliose de Lyme chez l'homme. Notons que nous pouvons ici garder comme limite que ce réseau ne compte pas les praticiens hospitaliers et qu'ainsi un biais est possible.
Est considéré comme cas : un patient présentant de l'érythème migrant, des manifestations articulaires, cutanées ou cardiaques. S'ajoute à cela une séropositivité par ELISA et Western blot sur sang ou sur ponction du liquide céphalorachidien chez des patients présentant dans signes de neuroborréliose.

Ainsi l'incidence a été établie à 48 cas pour 100 000 habitants entre 2009 et 2015 avec un pic de 84 cas pour 100 000 habitants en 2016. On note également un nombre de cas plus important dans des régions telles que l'Alsace, le Limousin, la région Rhône-Alpes. La tranche d'âge la plus concernée est celle des 60 – 70 ans[22].

Aux États-Unis, l'incidence de la maladie de Lyme serait estimée à 300 000 patients par an contre 85 000 patients en Europe[23].

Nous sommes ici sur des taux d'incidence proche des 0,05 % en France contre 0,09% aux États-Unis, ce qui est beaucoup plus faible que chez les équidés recensés dans les études américaines.

1.6.2 Dans l'espèce équine

L'objectivation clinique de la Borréliose de Lyme étant assez difficile et controversée, on considère ici que la prévalence est associée à la présence des anticorps anti-*Borrelia burgdorferi.*
Cette prévalence est assez variable, en effet dans les zones endémiques elle peut avoisiner les 45% de chevaux séropositifs[24]. Dans une première étude menée dans le Nord-Ouest des États-Unis côte pacifique, 196 chevaux asymptomatiques ont été soumis à des tests sérologiques : ELISA puis Western blot pour les individus positifs à ELISA et des tests 4DX communément utilisés en médecine des animaux de compagnie. Ce dernier est donc un test non adapté à l'espèce équine mais il reste le « gold standard » de la détection chez les carnivores domestiques. Sur les 196 chevaux testés, 29 se sont avérés séropositifs à l'issu du test ELISA et du Western Blot parallèlement, 2 seulement sont revenus positifs par le test SNAP 4DX.

---

[22] « Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire ».
[23] Bontemps-Gallo et al., « Genomic and Phenotypic Characterization of Borrelia Afzelii BO23 and Borrelia Garinii CIP 103362 ».
[24] Divers et al., « Borrelia Burgdorferi Infection and Lyme Disease in North American Horses ».

La prévalence a été calculée à 14,8%, 5% restent douteux et 3% des chevaux (importés d'Europe) semblent vaccinés. [25]
Dans une étude dirigée par le laboratoire Franck Duncombe faisant part d'un recueil de résultats notamment de la prévalence et de la séroprévalence des maladies du syndrome « Piro-Like » entre juillet 2011 et décembre 2012, la séroprévalence de la Borréliose de Lyme serait inférieure à 8% et donc inférieure à celle évoquée dans la littérature. Cependant Les États-unis, la Pologne ou encore la Slovaquie deumeurent plus touchés.

L'incidence de la maladie de Lyme est peu référencée et assez mal connue à l'échelle mondiale. Elle est étudiée dans des régions où elle est endémique. En médecine humaine un réseau permet de référencer les cas déclarés. Il est malheureusement assez difficile d'établir le même réseau en médecine vétérinaire aujourd'hui. Il est d'autant plus difficile que les données accessibles rescencent aujourd'hui les chevaux dits « séropositifs », la séropositivité n'étant pas le témoin d'une affection en cours.

1.7 La Borréliose de Lyme chez l'homme : bref aperçu clinique

La Borréliose de Lyme a été décrite pour la première fois chez des enfants souffrants d'arthrites dans le Connecticut. Un bref aperçu clinique est important car l'identification de la maladie chez les équidés ainsi que le traitement repose en partie sur l'analyse de cette maladie chez l'homme. Différentes manifestations cliniques ont été référencées.
Certaines souches de *borrelia* seraient associées à certains symptômes. *B. afzelii* aurait une implication dans les manifestations cutanées, *B. garnii* jouerait un rôle dans les manifestations nerveuses et articulaires. Ont été mis en évidence, des marqueurs génétiques ribosomaux d'une part : les RST (Ribosome spacer type) et des marqueurs codant pour les protéines de surface OspC notamment. On identifie trois types de fragments de restriction au sein du RST. Le type 1 serait plus souvent associé à des formes sévères de la maladie, une dissémination plus importante mais également une augmentation de l'état inflammatoire et des formes d'arthrite plus réfractaires.
Le type 2 serait associé à des formes plus modérées alors que le type 3 à des formes sévères également.
La région génétique codant pour OspC fournit 21 types tous a même de se disséminer. Une corrélation entre les séquences codantes RST et OspC est supposée et ayant une implication dans la virulence et la résistance. Une fois encore l'hétérogénéité de *borrelia burgdorferi* est démontrée.[26]

[25] Kathryn B. Metcalf et al., « The Prevalence of Antibodies against Borrelia Burgdorferi Found in Horses Residing in the Northwestern United States », *Journal of Equine Veterinary Science* 28, n° 10 .
[26] Schotthoefer et Frost, « Ecology and Epidemiology of Lyme Borreliosis ».

1.7.1 Les signes précoces

1.7.1.1 Phase précoce localisée

Cette phase clinique est retrouvée chez environ 70 à 85% des patients. Elle correspond à l'érythème migrant, c'est la manifestation cutanée dont l'apparition est retrouvée dans les premiers jours aux premières semaines post infection. Cette lésion à l'évolution centrifuge peut faire jusqu'à dix centimètres de diamètre, elle est circulaire et peut présenter un centre assez clair voire blanc et une ligne plus érythémateuse sur son contour correspondant à la ligne de migration de la bactérie. Ces lésions peuvent rétrocéder sans traitement néanmoins une antibiothérapie à ce stade peut permettre de s'affranchir des phases plus tardives[27].

Figure 6 : Photo d'une lésion d'érythème migrants *(source : CNR Borrelia)*

1.7.1.2 Phase précoce disséminée

Cette phase « secondaire » est déterminée par la diffusion de *Borrelia* au sein de la peau et des tissus, par la voie hématogène vers différents organes et systèmes. Un état fébrile est observable lors du passage sanguin de la bactérie. On retrouve à ce stade des atteintes nerveuses, rhumatologiques ou plus rarement oculaires, cardiaques ou cutanées. Dans les formes nerveuses, sont principalement décrites des méningo-radiculites sensitives pour lesquelles les nerfs crâniens sont les principaux sites. Une ptose faciale par atteinte du nerf facial est possible, elle peut être unilatérale comme bilatérale. Des signes de méningite ou des difficultés locomotrices par atteinte des nerfs périphériques sont également décrits.

[27] Schramm et al., « La Borréliose de Lyme ».

Concernant les atteintes articulaires on retrouve le plus fréquemment des formes inflammatoires d'arthrite mono-articulaire. Les formes cutanées rapportées sont toujours de l'érythème migrant multifocal ou une lymphocytome borrélien. Les formes cardiaques ou oculaires sont plutôt rares quant à elles.[28]

1.7.2 Les signes tardifs

Figure 7 : Photo d'un patient atteint de la maladie de Lyme et présentant une forme d'acrodermatite chronique atrophiante.
(Source : S. Blaise, G. Fiandrino and al, Lyme disease acrodermitis chronica atrophicans: Misleadingvascular signs)

Les signes de chronicité de la Borréliose de Lyme chez l'homme sont décrits par la présence de formes d'arthrites ou encore d'une acrodermatite chronique atrophiante. Il a été rapporté que des signes cutanés étaient plus souvent associé à *B. afzelii*, *B. garinii* à des signes nerveux et *B. burgdorferi ss* à des manifestations cutanées[29].
Dans le cadre de l'acrodermatite chronique atrophiante, c'est une forme dite tardive, son expression clinique est cutanée et vasculaire[30].

[28] Schramm et al.
[29] Schramm et al.
[30] S. Blaise et al., « Acrodermatite atrophiante de Lyme : des signes vasculaires parfois trompeurs », *Journal des Maladies Vasculaires* 39, n° 3 (1 mai 2014).

1.7.3 Le dépistage

Le diagnostic de la Borréliose de Lyme chez l'homme est principalement basé sur des analyses indirectes et notamment immuno-enzymatiques de type ELISA complétée par une analyse Western blot en cas de résultat douteux ou positif. Cette technique présente à ce jour une spécificité et sensibilité correctes, néanmoins, l'objectivation d'une infection en cours ou passées n'est guère possible en raison de la persistance des IgM et ce même une fois le patient guérit. Des techniques de dépistage directes sont aussi possibles mais moins répandues en raison de la difficulté de culture de la bactérie et de la faible spécificité des lectures directes. La PCR quant à elle est une méthode à privilégier dans les méthodes dites directes car sa sensibilité est meilleure d'une part et qu'elle est utile sur des formes chroniques de la maladie par exemple[31]. Cependant le dépistage de la maladie de Lyme ne peut être établi que sur des résultats d'examens sérologiques ou de méthodes biologiques, il est indispensable d'établir un tableau clinique et donc de prendre en compte les symptômes présents ainsi que les aspects épidémiologiques.

1.7.4 Les traitements

La question du traitement est encore controversée actuellement. Dans quels cas est-il le plus judicieux de traiter les patients ?
Il est important de noter d'une part que le sur-diagnostic de la Borréliose de Lyme par les méthodes de dépistage actuelles est possible voire une réalité pour certains. C'est alors que la question du traitement sur un patient asymptomatique mais séropositif se pose. Certains auteurs considèrent qu'il est important de traiter sur les phases précoces de la maladie afin de s'affranchir des risques liés aux formes chroniques. D'autres auteurs considèrent que le sur-diagnostic et le traitement systématique peuvent poser des problèmes notamment de résistance aux antimicrobiens. Une résistance de la bactérie aux antibiotiques n'a été démontré qu'in vitro[32]. Les formes chroniques de la maladie seraient également plus réfractaires aux traitements et c'est ici que le débat prend son sens.
Les principaux antibiotiques utilisés en médecine humaine pour les cas supposés ou avérés de maladie Lyme sont répertorié dans le tableau ci-dessous.

[31] Schramm et al., « La Borréliose de Lyme ».
[32] A. Rizzoli et al., « Lyme Borreliosis in Europe », *Eurosurveillance* 16, n° 27 (7 juillet 2011): 19906.

Tableau I : Récapitulatif des principaux antibiotiques utilisés en médecine humaine pour le traitement des différentes formes de la Borréliose de Lyme *(source : d'après info antibio infectiologie)*

Atteinte/signes cliniques	Antibiotiques de première ligne	Antibiotiques de seconde ligne	Antibiotiques de troisième ligne
Érythème migrant	Adultes en enfants >8 ans : Doxycycline PO Enfants <8 ans : Amoxicilline PO	Adultes en enfants >8 ans : Amoxicilline PO Enfants <8 ans : Azithromycine PO	
Lymphocytome borrélien	Adultes en enfants >8 ans : Doxycycline PO Enfants <8 ans : Amoxicilline PO	Adultes en enfants >8 ans : Amoxicilline PO Enfants <8 ans : Azithromycine PO	
Acrodermatite chronique atrophiante	Doxycycline PO		
Neuroborréliose	Doxycycline PO Ceftriaxone IV		
Manifestations articulaires	Doxycycline PO	Ceftriaxone IV	Amoxicilline PO
Manifestations ophtalmologiques	Ceftriaxone IV		
Manifestations cardiaques	Doxycycline ou amoxicilline PO		

1.8 L'infection expérimentale : méthode et postulat

Afin d'étudier l'impact de la maladie de Lyme chez le cheval, l'université de Cornell a réalisé une étude d'infection expérimentale sur des chevaux indemnes. Cette étude a été réalisée sur 12 chevaux, placés à l'isolement au préalable. Elle comporte un groupe témoin, un groupe infecté et un cheval exposé à des tiques non infectantes puis à des tiques infectantes. Tous les chevaux ont été traités à la déxamethasone 0,4mg/kg une fois par jour par voie intramusculaire pendant 5 jours de façon concomitante à la période de fixation des tiques.

Les tiques *Ixodes scapularis* ont été collectées dans une zone forestière, elles sont conservées au laboratoire d'entomologie et placée à une humidité relative de 94%, une température de 10 °C, pendant 2 mois. Un broyat de 20 tiques femelles et mâles est réalisé sur une partie de cette population, une culture sur milieu spécifique est ensuite effectuée, le taux de tiques infectantes est évalué à 55-60%. Les tiques de laboratoire, ainsi non infectantes sont également soumise à ce test afin de s'assurer de leur innocuité.

Sur la population de chevaux exposés, 20 tiques femelles et 10 tiques mâles infectées sont déposées sur chaque individus. Pour les chevaux témoins, la démarche est identique cependant ce sont les tiques de laboratoire qui y sont déposées. Il y a un cheval du lot qui est primairement exposé à des tiques de laboratoire puis 3 semaines après à des tiques infectantes (cheval N°178). Le traitement à la déxamethasone est instillé à ce moment puis un second traitement 5 mois post exposition.

Lors de cette étude, des prises de sang pour analyse sérologiques sont réalisées une première fois lors du début de l'étude puis toutes les deux semaines pendant 9 mois. Une analyse par ELISA puis Western Blot sont faites sur chacun des échantillons. De plus une biopsie cutanée est effectuée sur chaque cheval sur les zones de fixation, mensuellement pour isolement bactérien. Les chevaux sont euthanasiés 9 mois après le début de l'étude, des cultures, analyses PCR et histopathologies ont été réalisées.

La synthèse des résultats est regroupée dans le tableau suivant :

Tableau II : Tableau récapitulatif des résultats de l'étude d'infection expérimentale de l'université de Cornell

Analyse	Résultats	Commentaires
Clinique	Absence de signes cliniques compatible avec la Borréliose Lyme.	
Culture biopsies cutanées	- Chevaux infectés : au moins deux cultures positives sur biopsies pour chaque cheval - Chevaux témoins et N°178 : cultures négatives sur les biopsies	Le cheval 178 ne semble pas avoir contracté la bactérie à ce stade de l'étude
Cultures biopsies divers organes post mortem ***PCR tissus post mortem***	Sur les chevaux infectés, les cultures sont revenues souvent positives pour les tissus tels que la peau, les fascias et les muscles. Les capsules articulaires et ganglions lymphatiques rendait moins de cultures positives.	On remarque un supposé tropisme d'organe.

ELISA et WB	- Chevaux infectés : Anticorps détectables entre 5 et 6 semaines post exposition, titre les plus élevés à 3 mois après infection. Pas d'anticorps anti-OspA n'ont été retrouvés. - Chevaux témoins et cheval 178 : KELA et WB négatifs	Une cinétique d'anticorps est intéressante pour évaluer l'activité de l'infection.
Histopathologie	- Peau : présence de lésions nodulaires lymphohistiocytaire autour du derme chez les chevaux infectés. - Nœuds lymphatiques : anomalies des nœuds lymphatiques pré-scapulaires. On retrouve une hyperplasie lymphoïde marquée associée à la présence de grands follicules dans les zones paracorticales.	Aucune de ces lésions n'est observable sur les chevaux témoins.

<u>Conclusions de l'étude :</u>

Le but de cette étude était d'établir un modèle de clinique et pathologique de la maladie de Lyme chez le cheval, ce dernier pouvant être le point départ d'une évaluation de la vaccination et des traitements antibiotiques. Dans cette étude, contrairement à celle menée sur des chiens, le traitement concomitant à la déxaméthasone (dose immunosuppressive) n'a pas entrainé de boiterie (la boiterie étant considéré comme une signe clinique compatible avec l'infection). Le mécanisme précis de l'action des glucocorticoïdes n'est pas complétement élucidé, néanmoins il pourrait altérer le fonctionnement des monocytes et macrophages et inhiber l'inflammation. Il y a des similitudes entre les modèles souris et chevaux.

De plus, concernant les lésions observées chez les chevaux, une similitude avec les lésions d'érythème migrant chronique de l'homme est retrouvée. Cependant les lésions tissulaires sont probablement consécutives à la réaction inflammatoire locale.

Il est difficile de mettre en évidence les spirochètes dans les coupes histologiques car il est rare d'avoir les bactéries sous le bon axe (longitudinal), ainsi il est difficile de conclure à la présence du spirochète.

Cette étude a également mis en évidence que la sensibilité de l'analyse PCR était supérieure aux cultures bactériennes bien que les cultures ne tiennent compte que des organismes encore vivants. L'utilisation de plusieurs amorces de PCR améliorent également la sensibilité. La mise en évidence de spirochètes dans les divers tissus (par culture et par analyse PCR) est en faveur d'une infection persistante.
Pour finir, concernant le cheval N°178, la première exposition à des tiques non infectantes semble avoir protégé l'individu d'une infection à *Borrelia burgdorferi*. Il serait intéressant de savoir si cela est permis par l'immunité contre les tiques.

1.9 Les différentes formes de Borréliose chez les équidés et leur gestion clinique : d'après des « cases report »

La description clinique des différentes formes de Borréliose chez le cheval est issue des cas cliniques décrit dans la littérature et rapportés. Dans tous les cas cliniques présentés ci-dessous, le diagnostic de la Borréliose de Lyme a été posé grâce à des tests diagnostiques, des cultures ou encore de l'histopathologie sur différents prélèvements. L'ensemble de ces « cases report » présente un niveau de preuve modéré[33] cependant c'est une base de réflexion importante car les différents tableaux cliniques ont un rôle majeur dans le diagnostic et la suspicion de cette maladie.

[33] Divers et al., « Borrelia Burgdorferi Infection and Lyme Disease in North American Horses ».

Tableau III : Tableau résumé des différents cas rapportés de maladie de Lyme chez le cheval.

	NOM DE L'ARTICLE	ANNEE	NOMBRE DE CAS
FORME CUTANEE	A case of Borrelia-associated cutaneous pseudolymphoma in a horse	2011	1
	Pododermatite granulomateuse à cellules géantes et infection à *Borrelia burgdorferi*	2018	1
FORME NERVEUSE	Lyme Neuroborreliosis in 2 Horses	2011	2
FORME ARTICULAIRE	Polysynovitis in a horse due to *Borrelia burgdorferi sensu lato* infection – Case study	2015	1
	A propos d'une suspicion de maladie de Lyme chez un poney dans les Yvelines	2002	1
FORME OCULAIRE	Diagnosis of Borrelia-associated uveitis in two horses	2012	2
FORME OCULAIRE ET NERVEUSE	Ocular disease in horses with confirmed ocular or central nervous system *Borrelia* infection: Case series and review of literature	1998-2015	5

1.9.1 Forme cutanée

1.9.1.1 Pseudolymphome cutané

Cette forme est peu décrite et est considérée comme rare. La description clinique suivante est issue d'un cas clinique[34].

Figure 8 : Photo des lésions nodulaires et papules en région masséter.
(Source : KellyP.Sears*,ThomasJ.Divers†, and al , 2011
A case of Borrelia-associated cutaneous pseudolymphoma in a horse)

<u>Présentation du cas :</u>

Une jument Belge de dix ans est présentée suite à l'apparition de papules en regard du masséter droit. La propriétaire avait retiré une tique trois mois auparavant de ce site puis traité localement pendant cinq jours avec une crème à base d'ichtammol. Sans amélioration clinique. Notons qu'aucun antécédent de problème cutané n'a été rapporté sur cette jument.

Les papules multiples d'environ 2 à 7 mm sont observée sur la partie ventrale du masséter. La palpation n'est pas douloureuse, le nœud lymphatique mandibulaire droit est hypertrophié contrairement au gauche, non douloureux à la palpation.

[34] Kelly P. Sears et al., « A Case of Borrelia-Associated Cutaneous Pseudolymphoma in a Horse », *Veterinary Dermatology* 23, n° 2 (2012).

Diagnostic :

- Analyses biologiques

Compte tenu du contexte clinique, une analyse sérologique ELISA ainsi qu'un Western blot ont été réalisés. Avec des résultats positifs pour les deux tests dont un résultat franchement positif pour l'ELISA. Les résultats du western blot sont compatibles avec une infection récente ou en cours de rémission. Deux biopsies cutanées ont également été réalisée et une analyse PCR (amorces OspA) a été réalisée et est revenue positive à *Borrelia.*

- Analyses histopathologiques et histochimiques

L'analyse par histopathologie des biopsies met en évidence des petits lymphocytes matures intégrés dans une large population de cellules mononuclées hétérogènes et quelques éosinophiles. L'histochimie met en évidence des cellules T $CD3^+$ et cellules B $CD79a^+$. Ce mélange de cellules est compatible avec une hyperplasie lymphoïde et est en faveur d'un lymphome cutané à cellules B riche en cellules T. Compte tenu du contexte, un pseudolymphome cutané associé à *Borrelia* reste l'hypothèse la plus probable.

Traitement et évolution :

Un traitement à base de doxycycline hyclate à une posologie de 10 mg/kg TID pendant trente jours a été mis en place. On observe une disparition des papules au contrôle quatre mois plus tard.

Notons que le pseudolymphome cutané peut être consécutif à différentes causes telles qu'une réaction locale au pièces buccales restées en place, qu'à l'inoculation d'un agent pathogène (ce qui serait le cas ici) ou encore suite à une vaccination.

En l'état actuel des recherches, aucune lésion cutanée n'a été rapportée sur des chevaux infectés expérimentalement. Néanmoins, les analyses PCR réalisées sur les tissus et au point de morsure sont revenues positives[35]. Il est intéressant de noter que l'analyse des nœuds lymphatiques pré-scapulaire des poneys infectés expérimentalement présente une hyperplasie lymphoïde ce qui peut être corrélé à l'hyperplasie du nœud lymphatique mandibulaire chez ce cheval.

[35] Sears et al.

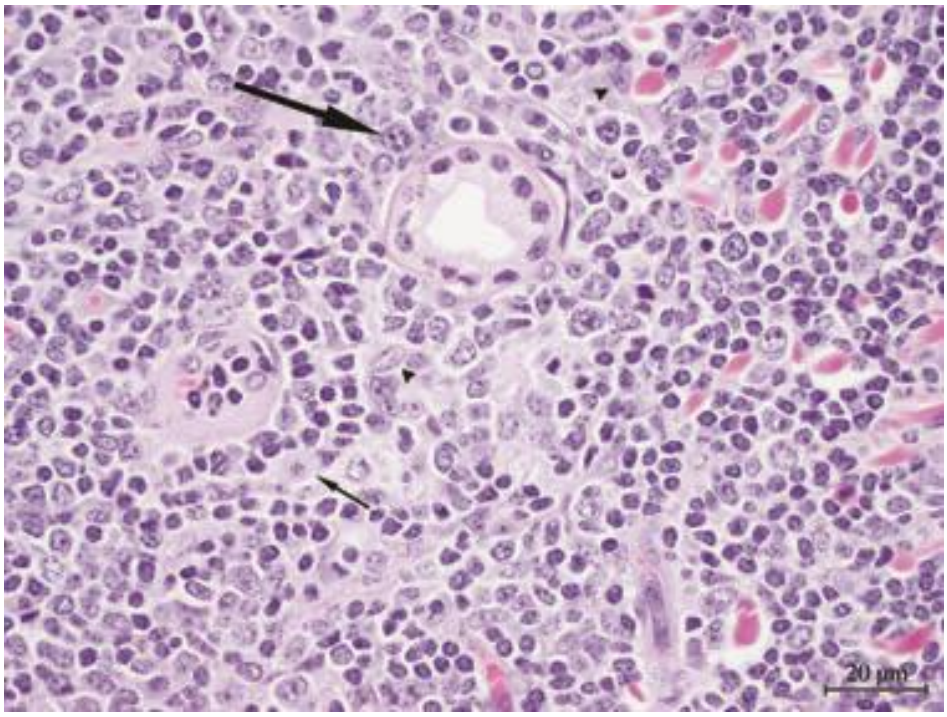


Figure 9 : Photo d'infiltration lymphocytaires, histiocytaires et de cellules rondes de taille intermédiaires comportant plusieurs nucléoles ; coloration hématoxyline éosine grossissement 40.
(Source KellyP.Sears*,ThomasJ.Divers†, and al , 2011 ; *A case of Borrelia-associated cutaneous pseudolymphoma in a horse*)

1.9.1.2 Pododermatite

Description du cas :
Ici le cas décrit est celui d'un cheval de 13 ans, présentant une pododermatite unipodale sur un postérieur évoluant depuis un an et demi et ne répondant pas aux différents traitements mis en place. Localement jusqu'à mi-métatarse, le membre est gonflé, squameux, croûteux, la peau est épaisse et dépilée. Les lésions locales sont associées à une boiterie grade 2/5 en ligne droite.

Tableau IV : Tableau résumé des analyses

Examens	Résultats
Calque cutané	Rare *cocci*
Raclage cutané et examen des poils	Absence d'éléments figurés
Culture bactérienne	Isolement de staphylocoques à coagulase positive
Biopsie cutanée	Dermatite périvasculaire superficielle, hyperplasie, infiltrat inflammatoire (lymphocytes, polynucléaires neutrophiles, macrophages, cellules géantes polynuclées).
Coloration de Ziehl	Négative
Sérologie Borrélia	Résultat fortement positif
PCR Borrélia	Positive peau atteinte / Négative peau saine
PCR Analplasma	Négative

Traitement :
- Lavage local : shampoing chlorexidine
- Réhydratants
- Doxycycline 20 mg/kg per os deux fois par jour

Évolution :
Amélioration clinique après 3 jours de traitement, baisse des titres en anticorps à l'analyse sérologique et analyses PCR Borréliose négative également. Pas de récidive en deux ans.

Conclusion :
La pododermatite mise en évidence sur ce cheval peut être corrélée à infection à Borrelia burgdorferi[36].

1.9.2 Forme oculaire

Des cas de formes oculaires ont été rapportées chez des chevaux de manière isolée. Deux cas cliniques ont été décrit par l'université de Cornell. La confirmation clinique d'une atteinte associée à *Borrelia burgdorferi* a été faite par analyse PCR sur l'humeur aqueuse et additionnée à des critères épidémiologiques dans une zone endémique[37].

Le premier cas est celui d'un cheval Islandais de 16 ans, présenté pour alopécie péri-oculaire et péri-orale évoluant depuis 2 mois, un prurit généralisé, une hypersensibilité au touché, de l'amaigrissement, de la dysorexie ainsi qu'une uvéite bilatérale associée à une cécité récente. Les autres équidés vivant avec ce cheval sont tous en bon état général.

[36] Didier Pin et T Deguillaume, « Pododermatite granulomateuse à cellules gantes et infection à Borrelia burgdorferi. », 2018.
[37] Heather L. Priest et al., « Diagnosis of Borrelia-Associated Uveitis in Two Horses », *Veterinary Ophthalmology* 15, n° 6 (2012).

- *Traitements mis en place :*

- Uvéite : de l'atropine 1% en topique, de la déxaméthasone oculaire 0,1% et un anti-inflammatoire non stéroïdien.
- Prurit et hypersensibilité : Phénylbutazone 1 gramme SID pendant 5 jours

- Analyses :

- Analyse sérologique Leptospirose : négative
- ELISA Lyme : Douteux
- Western Blot Lyme : négatif

- *Hospitalisation :*

L'examen clinique d'admission révèle des paramètres vitaux dans les normes, on note la présence d'une alopécie importante ainsi qu'une note d'état corporelle un peu basse. Les résultats de l'examen oculaire sont regroupés dans le tableau suivant :

Tableau V : Tableau récapitulatif de l'examen oculaire

Examen/reflexe/Test	Œil Droit	Œil Gauche
Réflexe palpébral	+	+
Reflexe photomoteur	-	-
Clignement à la menace	-	-
Reflexe d'éblouissement	-	-
Schirmer	OK	OK
Test Fluorescéine	-	-
Pression intraoculaire	Diminuée	Diminuée

Une amaurose bilatérale est objectivée

Œil droit : phthisis bulbi avec rides de la cornée, présence de fibrine dans l'humeur aqueuse, une rubéose iridis, des synéchies postérieures et une chambre postérieure non visualisable.
=> Les signes sont compatibles avec une uvéite chronique

Œil gauche : hypotonique, couleur jaune-verte, présence de précipités kératiques sur la moitié ventrale de l'endothélium cornéen. Pupille dilatée à 3mm. Présence de synéchies diffuses dans la chambre postérieure

Une nouvelle prise de sang est effectuée mettant en évidence une neutrophilie, une thrombocytose ainsi qu'une élévation du fibrinogène plasmatique. Aucune anomalie n'est révélée par l'analyse biochimique. La microscopie urinaire sur fond noir ne révèle aucun spirochète.
Deux nouveaux examens sérologiques pour recherche de *Leptospira interogans* et des anticorps anti-*borrelia burgdorferi* sont revenues négatives. Ainsi qu'un western blot négatif.

L'euthanasie est décidée en raison de l'altération trop importante de la qualité de vie du cheval.

- Analyse nécropsique :

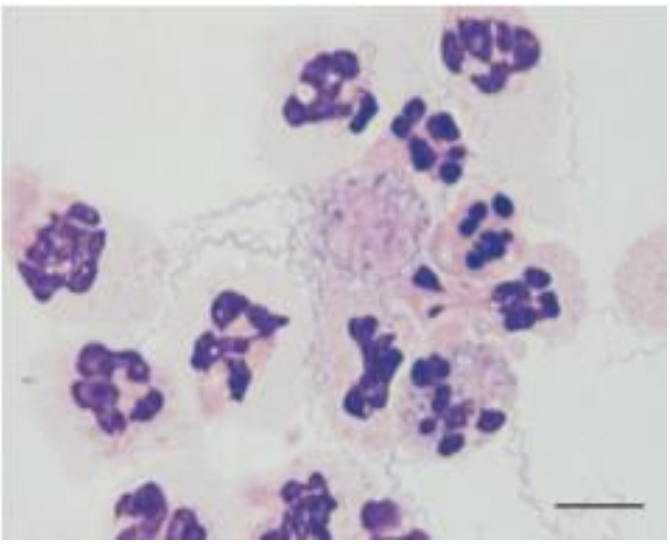
- Prélèvement de l'humeur aqueuse et vitrée

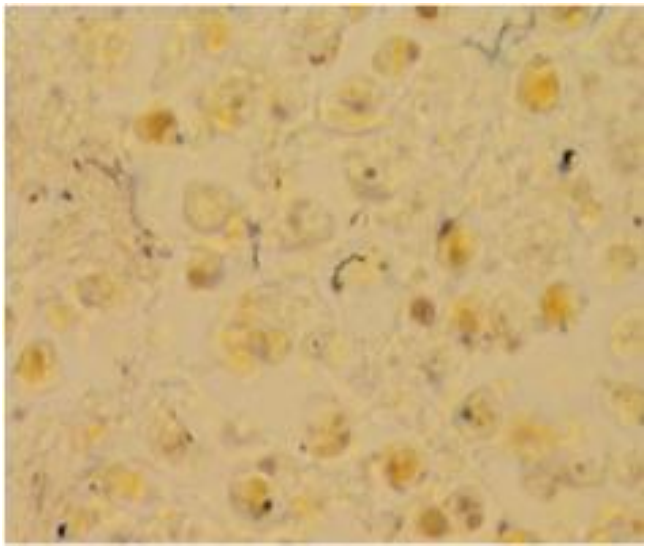
Tableau VI : Tableau récapitulatif des examens cytologiques et résultats des tests PCR et multiplex dans l'humeur aqueuse

Humeur aqueuse	Œil droit	Œil gauche
Cellularité	400 cellules/uL	800 cellules/uL
Types de cellules	Polynucléaires non dégénérés, macrophages, lymphocytes, absence d'agent infectieux visible.	
PCR OspA – Borrelia burgdorferi	-	-
PCR leptospira	-	-
Multiplex assay OpsC-OpsA-OspF	-	-

Tableau VII : Tableau récapitulatif des examens cytologiques et résultats des tests PCR et multiplex dans l'humeur vitrée.

Humeur vitrée	Œil droit	Œil gauche
Cellularité	700 cellules/uL	200 cellules/uL
Types de cellules	Polynucléaires non dégénérés, macrophages, lymphocytes, présence de nombreuses bactéries fines, spiralées dont la morphologie est compatible avec *Borrelia burgdorferi*.	
PCR OspA – Borrelia burgdorferi	+	
PCR leptospira	-	
Multiplex assay OpsC-OpsA-OspF	+ OspC et OspF	





Figures 10 et 11 : Photographie d'un frottis d'humeur vitrée présentant des spirochètes et des polynucléaires neutrophiles à gauche – photographie de l'examen cytologique de l'exsudat du vitrée comportant quelques spirochètes.
(Source : Heather L. Priest,* Nita L. Irby and al, 2012, Diagnosis of Borrelia-associated uveitis in two horses)

Conclusion :
Compte tenu du contexte clinique, des différentes analyses biologiques relatives aux prélèvements ainsi que du contexte épidémiologique, une uvéite récidivante à borrelia ne peut être exclue.

Le deuxième cas présenté dans cette étude est celui d'une jument de Polo de 13 ans. Aucun antécédent médical n'a été rapporté par la propriétaire au cours de ces 5 dernières années hormis une uvéite déclarée il y a 3 semaines à l'œil gauche et des difficultés à maintenir la jument en état. Elle est présentée au service d'ophtalmologie de Cornell pour cécité évoluant depuis 12 heures.

Figure 12 : Photo de l'œil gauche présentant une humeur aqueuse jaune avec une cellulaire modérée, de la fibrine est présente dans la région ventrale de l'œil.
(Source : Heather L. Priest,* Nita L. Irby and al, 2012, Diagnosis of Borrelia-associated uveitis in two horses)

- Traitement de première intention mis en place sur le terrain :

- Atropine 1% 2 à 3 fois par jour
- Dexamethasone à 1%, néomycine et polymixine 4 à 6 fois par jour
- Flunixine méglumine 1,1mg/kg per os 1 fois par jour pendant 7 jours

--> L'absence d'amélioration clinique suite à ce traitement motive une consultation au service d'ophtalmologie.

- Hospitalisation :

On note la présence d'un épiphora léger, un test de clignement à la menace négatif, un réflexe photomoteur absent et un déficit au test de la lumière afférente. Un test à la fluorescéine négatif également sur les deux yeux. De plus on observe la présence de fibrine en quantité importante dans la chambre antérieure ainsi qu'une pupille en myosis serré. Le fond d'œil n'est pas visible, la biomicroscopie de la chambre antérieure de l'œil gauche est normale et l'ophtalmoscopie directe également.
L'examen clinique général ne révélait pas d'anomalie significative en dehors d'une légère déshydratation et d'un temps de recoloration capillaire de 3 secondes. Une amyotrophie des muscles fessiers est notée.

Tableau VIII : Tableau récapitulatif de l'examen oculaire

Examen/reflexe/Test	Œil Droit	Œil Gauche
Réflexe palpébral	+	+
Reflexe photomoteur	-	-
Clignement à la menace	-	-
Reflexe d'éblouissement	-	-
Schirmer	OK	OK
Test Fluorescéine	-	-

Une hypotonie des deux globes et des pressions non détectées par le Tonopen® sont notées. Une petite dilatation de la pupille après administration répétée de tropicamide 1% est observé, la présence de fibrine limitant l'observation précise du reste de l'œil, il est observé cependant, que les annexes semblent normales, on note la présence de synéchies dans le vitré. Un examen échographique est recommandé à ce stade mais refusé et l'euthanasie de la jument est décidée.
La numération formule témoigne d'une leucocytose neutrophilique d'origine inflammatoire. L'examen biochimique révèle une fribrinogénémie légèrement au-dessus des valeurs usuelles, une anémie légère est mise en évidence ainsi qu'une hypo-albuminémie.

- Analyse nécropsique :

L'humeur aqueuse et vitrée ont été prélevées immédiatement après l'euthanasie. Des analyses de ces échantillons ainsi que du sérum ont été effectuées.
Le sérum testé est revenu positif pour les anticorps anti-OspA.

Tableau IX : Tableau récapitulatif des examens cytologiques et résultats des tests PCR et multiplex dans l'humeur aqueuse.

Humeur aqueuse	Œil droit	Œil gauche
Cellularité	4365 cellules/uL	4907 cellules/uL
Types de cellules	Infiltrat inflammatoire – absence d'agents infectieux	
PCR OspA – Borrelia burgdorferi	+	
PCR OspC – Borrelia burgdorferi	+	-
PCR OspF – Borrelia burgdorferi	+	

Tableau X : Tableau récapitulatif des examens cytologiques et résultats des analyses PCR et multiplex dans l'humeur vitrée.

Humeur vitrée	Œil droit	Œil gauche
Cellularité	700 cellules/uL	10 cellules/uL
Types de cellules	Polynucléaires non dégénérés, macrophages, lymphocytes, présence de nombreuses bactéries fines, spiralées dont la morphologie est compatible avec *Borrelia burgdorferi*.	
PCR OspA – Borrelia burgdorferi	+	
PCR OspC – Borrelia burgdorferi	+	
PCR OspF – Borrelia burgdorferi	+	

L'autopsie a révélé les lésions suivantes :

- Ganglioradiculite du nerf spinal
- Névrite du nerf sciatique
- Uvéite sévère

L'histopathologie des yeux a mis en évidence un infiltrat inflammatoire composé de polynucléaires neutrophiles, des zones hyperémiées ainsi que de la fibrine dans la conjonctive, la cornée, la sclère, l'iris, le corps ciliaire et la rétine. De la fibrine et des polynucléaires neutrophiles ont été retrouvé dans la chambre antérieure de l'œil droit et de l'hyphéma dans la chambre antérieure de l'œil gauche. De plus, le nerf optique gauche état infiltré de lymphocytes et macrophages.

L'analyse des autres tissus met en évidence des lésions principalement inflammatoires dans de nombreux organes notamment dans les tissus conjonctifs et vaisseaux sanguins. Les lymphocytes prédominaient dans les échantillons parfois associés à des plasmocytes, histiocytes ou polynucléaires neutrophiles. Le tissu nerveux comportait des lésions de névrite lymphohistiocytaire et neutrophile diffuse et modérée, une névrite avec dégénérescence neuronale supposée des nerfs rachidiens et une ganglioradiculite lymphocytaire multifocale chronique.

Conclusion :
Ces deux cas mettent en évidence la difficulté diagnostique liée à la Borréliose de Lyme. En effet, la confirmation d'une infection active passe par de nombreuses analyses sur des échantillons variés au sein d'un individu, cela doit être mis en corrélation avec le contexte clinique mais également épidémiologique. Dans de nombreux cas, le diagnostic de quasi-certitude est post mortem.

1.9.3 Forme articulaire

La forme articulaire est peu décrite en médecine vétérinaire.
Le premier cas clinique décrit ici est celui d'un cheval de selle présenté pour suspicion de polysynovite à *borrelia*.

- Contexte clinique :

Un cheval Paint de six ans est présenté suite à la présence de fièvre depuis trois semaines, des douleurs intermittentes ainsi qu'une distension de la gaine du tendon fléchisseur digital sur le membre postérieur droit. Ce cheval avait aussi présenté une perte de poids, des troubles musculaires, de la faiblesse et des signes cliniques compatibles avec de la fourbure.

Un premier traitement a été mis en place par le vétérinaire traitant pendant deux semaines sans amélioration clinique :

- Ceftiofur (2.2 mg/kg IM BID)

- Marbofloxacine (2 mg/kg IV SID)

Traitement discutable sur le plan d'une primo antibiothérapie dans le contexte clinique et en absence de prélèvement et d'antibiogramme.

- Admission :

L'absence d'amélioration clinique du cheval a conduit à une hospitalisation. Le cheval était léthargique à l'admission avec une fréquence cardiaque de 50 battements par minutes et une hyperthermie à 39,3°C. L'examen rapproché du cheval témoigne d'une raideur généralisée avec une démarche anormale (présence d'une cyphose thoraco-lombaire) et des distensions articulaires sont notées sur diverses articulations.

La numération formule témoigne d'une leucocytose neutrophilique modérée, d'une anémie normochrome et normocytaire, des protéines totales sont dans les valeurs usuelles. Une évaluation du profil inflammatoire par dosage du SAA et du fibrinogène sans anomalie est réalisée.
Un bilan radiographique a été réalisé au cours duquel aucune anomalie osseuse n'a été rapportée.
L'examen échographique des articulations distendues témoigne bien d'une effusion de liquide synovial ainsi que de la présence de fibrine. La ponction de liquide synovial montre une augmentation de la quantité de globules blancs ainsi qu'une légère baisse des protéines totales. L'analyse bactériologique du fluide articulaire est négative. Cependant un note une augmentation de la concentration en SAA dans toutes les ponctions compatibles avec l'inflammation articulaire d'écrite par l'examen échographique et la diminution des protéines. L'hémoculture est négative ainsi que les examens sérologiques pour les maladies virales, l'anaplasmose et la piroplasmose. L'analyse sérologique ELISA donne une valeur positive pour *B. burgdorferi*, une mesure d'immunofluorescence mettant en évidence les IgG et IgM dirigés contre *B. burgdorferi.* Néanmoins, les PCR sur les différents échantillons sont revenues négatives pour deux des trois articulations touchées avec la confirmation de la présence d'ADN de *B. afzelii* sur une des articulations.

- Traitement et évolution :

Étant donné l'état clinique de l'animal, les analyses biologiques réalisées ainsi qu'une comparaison avec la médecine humaine, le diagnostic d'une polysynovite à *borrelia* a été établi.
Un traitement à base d'oxytetracycline à 7,5 mg/kg IV SID et de dexamethasone à 0,02 mg/kg IV (baisse de 10% de la dose tous les trois jours) a été mis en place. Une amélioration clinique est objectivée pendant les dix premiers jours de traitement suivie d'une baisse d'état dans les semaines suivantes. La décision d'euthanasier le cheval a été prise.

- Autopsie :

Les lésions semblent être conscrites aux articulations. A été noté : une distension modérée des articulations avec une surface articulaire hyperémiée de façon multifocale ainsi qu'une quantité importante de liquide synovial gélatineux.

Les membranes synoviales apparaissent infiltrées modérément par des cellules lymphocytaires. Une hyperplasie des villosités est notable. Des plages calcifiées et présentant des infiltrations neutrophiliques ont été mises en évidence dans le tissu conjonctif périarticulaire. Caractère compatible avec une infection chronique à *B. burgdorferi*.

Conclusion :
Dans ce cas clinique, plusieurs axes de questionnement peuvent être dégagés :
- Est-il possible de conclure à une Borréliose de Lyme en absence de prélèvement positif ?
- L'analyse PCR sur le liquide articulaire est-elle significative dans le contexte clinique ?
- Quel a été l'impact du premier traitement sur les populations bactériennes ? (Pathogènes ou non)
- Comme il le serait décrit chez l'homme dans les cas d'arthrite, la présence du pathogène au sein des articulations ne serait pas obligatoire afin de poser un diagnostic de certitude. En est-il de même pour les équidés ?

Le second cas décrit ici est celui d'un poney de 4 ans présenté pour distension du jarret associé à une hyperthermie[38].

- Contexte clinique :

Apparition d'une boiterie sur le postérieur gauche associée à une distension articulaire et une hyperthermie marquée à 40°C.

Dans les jours précèdent une boiterie moins conséquente est rapportée sur un membre antérieur. Résolue par applications locale de Synthol.
Une administration par voie orale de trichlormethiazide 0,2 g associée à 5mg de dexaméthasone. Localement de l'antiphlogistine est appliquée.

- Évolution clinique et analyses

Aucune amélioration clinique n'est observée suite à ce premier traitement, une prise en charge est convenue. L'examen clinique met en évidence une hyperthermie à 39,7°C, un souffle cardiaque systolique bilatéral ainsi qu'une tachycardie marquée à 60bpm. La boiterie est estimée à 4/5 sur le postérieur et seule la flexion du jarret est positive. Une ponction du liquide synovial est réalisée.

Un premier traitement est mis en place :
- Benzylpenicilline 6000000 UI par voie intramusculaire 1 fois par jour
- Gentamicine sulfate 2 gr par voie intraveineuse 1 fois par jour
- Dypirone 10 gr par voie intraveineuse si une hyperthermie supérieure à 39°C est observée

Au bout de 5 jours, un contrôle montre une bonne évolution avec réduction de la boiterie (grade 1/5), une flexion passive correcte. Le jarret semble moins distendu. L'auscultation cardiaque révèle toujours un souffle associé à une tachycardie.
Un changement de traitement est mis en place :
- Benzylpenicilline 3000000 UI par voie intramusculaire deux fois par jour
- Sulfadiméthoxine sodique 10 mg/kg
- Trimétoprime 2 mg/kg
- Dexaméthasone 4 mg toutes les 48 heures pendant 6 semaines
- Marche en main et repos au boxe.

Le traitement est continué, seules les pénicillines sont arrêtées. Le cheval a présenté quelques pics d'hyperthermie.

[38] K Portier et al., « A propos d'une suspicion de maladie de Lyme chez un poney dans les Yvelines », 2002.

Les résultats d'analyses sont regroupés dans le tableau ci-dessous :

Tableau XI : Tableau résumé des analyses

ANALYSES	RESULTATS	COMMENTAIRES
NUMERATION FORMULE	LEUCOCYTOSE NEUTOPHILIQUE FIBRINOGENEMIE ELEVEE	Amélioration des paramètres au cours de la prise en charge
ANALYSE DU LIQUIDE SYNOVIAL	Orangé trouble, viscosité moyenne, nombreuses hématies, bactériologie négative, peu de PNN	Processus compatible avec un arthropathie post hémarthrosique
ANALYSES SEROLOGIQUES PIROPLASMOSES	NEGATIVES	
ANALYSES SEROLOGIQUE BORRELIA	1/400 (seuil 1/200)	Négative après le traitement aux tétracyclines
ANALYSES SEROLOGIQUES LEPTOSPIROSE (MAT)	NEGATIVES	
ANALYSES SEROLOGIQUES GRIPPE RHINOPNEUMONIE	NEGATIVES	

Conclusion :

En raison du seuil atteint pour l'analyse sérologique Borrelia, une décision de traitement aux oxytétracyclines est prise pendant 4 jours afin de limiter le risque d'effets secondaires. Il est noté que même lors de fortes suspicions de maladie de Lyme, les taux sont rarement aussi élevés.

Ce cheval présentait donc une boiterie associée à un état inflammatoire dont l'origine supposée est une maladie de Lyme. Les résultats d'analyses sérologiques montrent une baisse des taux pour borrelia (par analyses d'hémagglutination et IFI), de plus le cheval ne présente plus de pic d'hyperthermie consécutivement au traitement à base de tétracyclines. Notons qu'aujourd'hui l'utilisation des analyses ELISA et Western blot sont plus couramment réalisées. Une analyse PCR sur le liquide synovial aurait pu être envisagée.

1.9.4 Forme nerveuse

La première étude est rapportée par le journal de l'association Américaine de médecine vétérinaire. Elle évoque le cas d'un cheval de douze ans présentant des signes nerveux dégénératifs ayant conduit à son euthanasie. Le diagnostic de certitude a été posé par examen sérologique et PCR sur le liquide céphalorachidien du cheval présentant les symptômes ci-dessous décrits[39].

On retrouve parmi les éléments cliniques majeurs : un cheval de douze ans, abattu, présentant une raideur cervicale l'empêchant de placer son port de tête au-dessus de l'horizontal. Un changement d'attitude et un inconfort au travail est rapporté. Une note d'état corporelle basse, une dorsalgie, un test à la pince positif ainsi qu'une distension des articulations inter-phalangiennes distales sont aussi rapportés.

L'analyse hémato-biochimique met en évidence une lymphopénie relative ainsi qu'une fibrinogénémie.

Les examens échographiques, radiographiques et la scintigraphie ne révèlent pas d'anomalie, l'examen nerveux de la tête est non significatif et le cheval est normotherme.

Le cheval est hospitalisé. Durant les douze premières heures il est abattu et normotherme. Le résultat de l'ELISA est douteux pour *borrélia burgdorferi sl* et le western blot est positif. Une ponction liquide céphalo rachidien est réalisée dans l'espace lombo sacré. Les résultats sont regroupés dans le tableau ci-après :

Tableau XII : Tableau récapitulatif des différents examens du liquide céphalorachidien.

	Valeurs	Valeurs usuelles/ interprétation
Comptage Cellulaire	69 cells/uL	VU : 0-3 cells/uL Forte cellularité
Protéines Totales	175 mg/dL	VU :17-69 mg/dL
Western Blot Sarcocystis neurona	Négatif	
PCR *B.burgadorferi* amorces OspA	Positif	
Cytologie	82% de polynucléaires neutrophiles 12% de petites cellules mononuclées 6% de grandes cellules mononuclées	Inflammation neutrophilique du liquide céphalorachidien

[39] Frances M. James, Julie B. Engiles, et Jill Beech, « Meningitis, cranial neuritis, and radiculoneuritis associated with Borrelia burgdorferi infection in a horse », *Journal of the American Veterinary Medical Association* 237, nº 10 (15 novembre 2010).

- Traitement mis en place :

- Doxycycline 10 mg/kg per os BID pendant 60 jours
- Phenylbutazone 2,2 mg/kg per os BID pendant 7 jours.

Une amélioration est rapportée pendant la première semaine avec prise de poids. 60 jours après l'arrêt du traitement le cheval se dégrade de nouveau de manière aigüe, présentant une raideur nucale, de l'ataxie, des tremblements et des difficultés locomotrices à main gauche.
Il est de nouveau hospitalisé, on retrouve lors de son examen d'admission, des déficits vestibulaires, avec une tête penchée, une amaurose à gauche et une perte de la vue à droite. Présence d'un strabisme ventro-latéral intermittent, cheval réticent à se déplacer et qui se tient contre le mur à gauche.

- Traitement mis en place :

- Mannitol 0,4g/kg IV
- Flunixine 1,1 mg/kg IV
- DMSO 1 g/kg

Une dégradation de son état est observée avec une ataxie très prononcée, cheval couché, présence de nystagmus, apparition d'un comportement violent.

- Traitement mis en place :

- Détomidine 0,02 mg/kg IV
- Phénobarbital 12 mg/kg IV

--> puis 6 heures après l'apparition des comportements violents

- Détomidine 0,03 mg/kg IV
- Phénobarbital 6 mg/kg IV

--> Une forte aggravation de l'état motive l'euthanasie du cheval

- Examen nécropsique :

- Histologie :

Mise en évidence d'un leptoméningite et vascularite lymphohistiocytaire chronique active associée à un radiculonévrite périphérique compatible avec une inflammation cérébrale associée à la présence de foyers épars dans le pro et le mésencéphale.
De plus une périnévrite lymphohistiocytaire vestibulochoclaire bilatérale avec légère dégénérescence Wallérienne est observée.
On note également l'absence de microorganisme visible mais la présence de grands macrophages avec érythrocytes phagocytés et d'hémosidérine

- Examens complémentaires :

La recherche du virus rabique et de celui de la fièvre du Nil Occidental s'avère négative. De plus on note également l'absence de *B. burgdorferi* au différentes colorations mais également à la PCR, dans les régions inflammatoires de l'encéphale. Cependant en raison du type de lésions observées ainsi que du résultat sérologique positif, il a été conclu que ce cheval souffrait d'une leptoméningite associée à une radiculonévrite périphérique secondaire à la Borréliose.

La seconde étude aborde le cas de deux chevaux situés en Californie, dans deux écuries différentes. Pour les deux équidés atteint par une maladie neurodégénérative, la présence de spirochètes a été mise en évidence dans la dure mère et les leptoméninges[40].

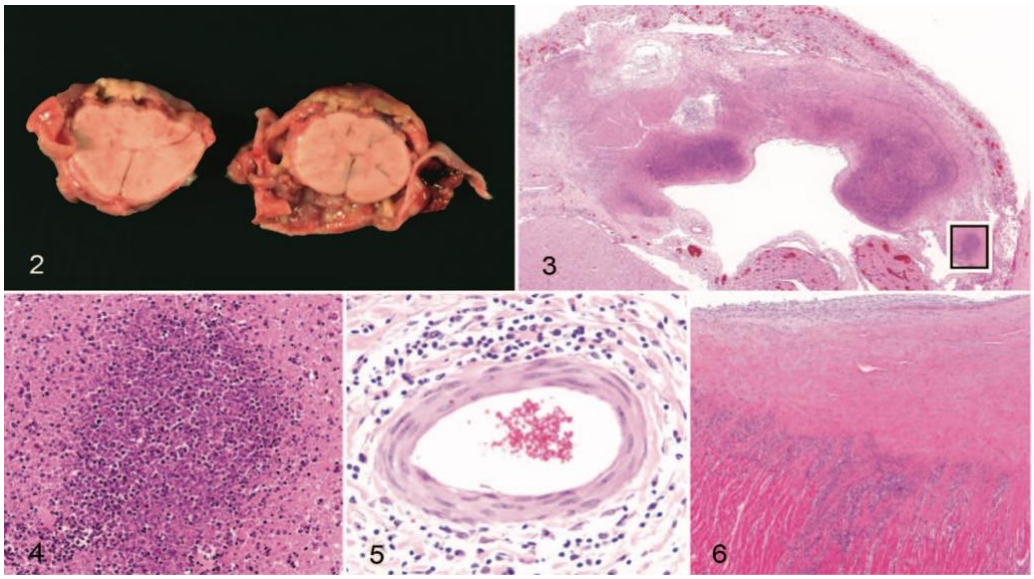
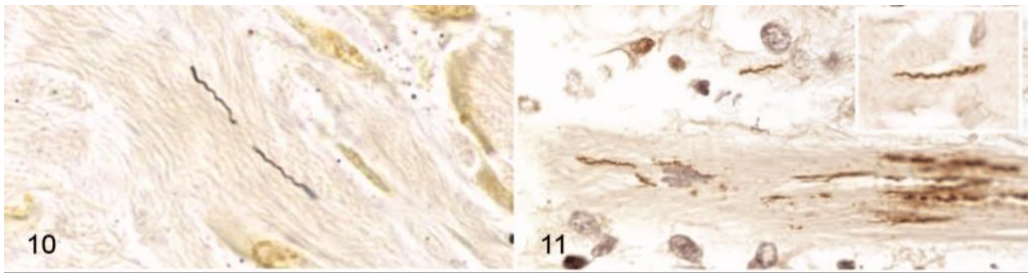


Figure 13 : Images des coupes macroscopiques et histologiques de la moelle épinière (source : Imai et al 2011)

2- Épaississement de la moelle épinière cervicale, séparation entre la dure-mère et les méninges associée à un exudat purulent.
3- Coupe histologique des leptoméninges et de l'espace sous-arachnoïdien, présence de zones de nécrose et de leucocytes.
4- Foyer nécrotique entouré de neutrophiles, macrophages et fibroblates.
5- Lymphocytes et plasmocytes autour d'un vaisseau dans l'encéphale.
6- Infiltration leucocytaire dans le tissu conjonctif et le muscle cardiaque.



10- Présence de spirochètes dans la dure-mère (coloration argent Steiner)
11- Présence de spirochètes dans les méninges des deux chevaux (petite image : cheval n° 2)

[40] Imai et al., « Lyme Neuroborreliosis in 2 Horses ».

Cas n° 1

Le premier cas décrit est celui d'un cheval hongre de neuf ans présentant des troubles nerveux évoluant depuis un an. Une douleur axiale avec une hyperesthésie lombaire, de la léthargie et de l'anorexie associés à une perte de poids a d'abord été rapportés. Il sera indiqué : cas 1 pour le reste de la description.
Un autre cheval de la pâture a présenté une boiterie intermittente. Des analyses sérologiques pour la maladie de Lyme ont été envoyé dans deux laboratoire à trois reprises en neuf mois. Le cheval de la pâture présentait des résultats positifs tandis que le cheval « cas » était systématiquement négatif. Un traitement à base de doxycycline a été mis en place pour le cheval positif avec résolution des symptômes.
Quelques mois après l'observation des premiers signes le cas 1 a présenté une conjonctivite et une uvéite unilatérale et quelques mois encore après une paralysie faciale, de l'ataxie, des déficits proprioceptifs, de la douleur, de l'hypermétrie des membres postérieurs ainsi que la persistance de la douleur lombaire initialement présente.

- <u>Examens complémentaires et traitement :</u>

- Séroconversion à Sarcocystis neurona
- Traitement à base de ponazuril, de trimétoprime sulfamide et de flunixine meglumine

L'amélioration clinique notée fut moyenne. Et les signes cliniques ont continué de s'empirer. L'euthanasie a été réalisée suite à un décubitus prolongé et un cheval impossible à relever.

- <u>Analyse nécropsique :</u>

On note la présence de lésions nécro-suppuratives dans la moelle épinière cervicale (Figure 13 images 2-3-4), sur le reste de la moelle on retrouve une méningite péri-vasculaire non suppurative associée à une radiculonévrite (Figure 13 image 5). Une encéphalite périvasculaire lymphoplasmocytaire focale minime avec astrogliose gemistocytaire associée à une vascularite fibrinoïde et une prolifération fibreuse endartérielle dans les leptoméninges sont retrouvées dans le tronc cérébral. Ont été retrouvées également des lésions de type myocardite non suppurative (Figure 6), une myosite péri-vasculaire à interstitielle, des lésions articulaires de type chroniques, des atteintes pulmonaires de type pneumonie interstitielle ainsi qu'une cellulite des membres pelviens. L'analyse nécropsique des yeux n'a révélé aucune anomalie.

Conclusion :

Bien que le cheval ne présente aucune séroconversion aux antigènes de B. burgdorferi, les critères épidémiologiques (présence d'un cheval positif sur la pâture, zone endémique) ainsi que les lésions observées et les résultats de PCR permettent de conclure à une neuroborréliose à B. burgdorferi ss.

Cas n°2

Le deuxième cheval de cette étude est une jument quarter horse de 18 ans avec des antécédents d'atrophie musculaire sur différents muscles associée à des troubles locomoteurs et de l'hypermétrie évoluant depuis quatre ans. L'analyse de son liquide céphalorachidien témoigne d'une possible atteinte par *Sarcocystis neurona.* Un traitement à base de Toltrazuril et de sulfamides est mis en place sans amélioration clinique. Au cours de la troisième année d'évolution de l'affection, la jument est réévaluée et diagnostiquée avec une atrophie poly-musculaire et une neuropathie faciale gauche.
La cytologie du liquide céphalorachidien n'a été réalisée en raison du coût. Un traitement à base de dexaméthasone est mis en place à ce moment pour une durée d'environ six mois. Au cours des trois premiers mois, une prise de masse musculaire est observée, cependant au bout de six mois l'apparition d'une fourbure nécessite l'arrêt du traitement. L'atrophie musculaire additionnée à des troubles nerveux (ataxie, incoordination, modification du statut mental) ont conduit à l'euthanasie.

Figure 14 : Photo d'une amyotrophie des muscles glutéal et fessiers à gauche.
(source : Imai et al., « Lyme Neuroborreliosis in 2 Horses ».)

- Analyse nécropsique :

On note la présence d'une méningite neutrophilique et histiocytaire de la moelle épinière cervicale et thoracique associée à une méningoencéphaloradiculonévrite lymphoplasmocytaire périvasculaire diffuse de l'encéphale à la moelle épinière lombaire. Une perte axonale associée à une fibrose des racines nerveuses crâniennes et rachidiennes est également retrouvée ainsi que pour les fibres nerveuses inter-fasciculaires. L'atrophie musculaire est probablement d'origine nerveuse aux vues des lésions. Sur les autres organes on retrouve des lésions chroniques de types granulomes hépatiques ainsi qu'une pneumonie focale extensive. Une fibrose de la plèvre est aussi présente.

Conclusion :
Bien que la présence de B. burgdorferi en immunohistochimie ne soit pas démontrée et que les résultats de la qPCR soient négatifs, les signes cliniques évocateurs, l'épidémiologie et la présence de spirochètes dans la dure mère et la moelle épinière (Figure 13 images 10 et 11) laissent à penser que les signes cliniques peuvent être compatibles à la maladie de Lyme.

Pour conclure, dans les deux cas présentés ci-dessus, les signes cliniques neurodégénératifs ont conduit à l'euthanasie des chevaux. De plus les lésions retrouvées sont compatibles avec celles décrite dans les cas de neuroBorréliose. Ajoutons que des spirochètes ont été identifiés à la coloration « Silver Steiner » dans les deux cas, dans la dure mère et la moelle épinière. Seul le cas n°1 présentait une qPCR positive sur les tissus analysés. Il en convient de se demander si l'ensemble des résultats indiqués ci-dessus peuvent suffirent à conclure à une neuroBorréliose. Néanmoins, le diagnostic différentiel établi par la recherche de diverses pathogènes et ainsi un diagnostic d'exclusion d'autres maladies peuvent laisser à penser à la Borréliose de Lyme. Il est assez difficile dans un tel contexte clinique additionné aux connaissances dont nous disposons sur cette maladie de l'exclure ou de l'affirmer.

Pour résumer : La mise en parallèle de l'affection à borrelia chez l'homme et chez le cheval nous montre qu'il existe une expression clinique de la maladie et que l'expression de cette maladie peut avoir diverses formes. Cependant, la maladie de Lyme chez l'homme présente des caractéristiques évolutives différentes, ainsi qu'une expression clinique précoce, cette dernière favorisant en partie le diagnostic. Chez le cheval, il est plus difficile d'objectiver des formes précoces de cette maladie et les différentes expressions cliniques ci-dessus décrites semblent assez peu pathognomoniques d'une affection à borrelia. L'étude bibliographique menée pour rechercher le tableau clinique précis de cette maladie laisse à penser que cette maladie ou du moins son expression reste assez rare chez le cheval, dans ces formes caractéristiques tout du moins.

1.9.5 Forme cardiaque

Des rares cas ont été décrits présentant des troubles cardiaques et notamment des arythmies[41].

[41] Lockwood, « Borreliosis in Sport Horse Practice - Veterinary Clinics: Equine Practice ».

2. Le diagnostic différentiel de la Borréliose de Lyme

La Borréliose de Lyme est fréquemment recherchée dans le cadre de méforme chez le cheval. Dans la catégorie du syndrome « Piro-Like », dans lequel plusieurs maladies infectieuses sont regroupées. En effet dans toutes les maladies listées ci-dessous, l'expression clinique d'une des maladies est assez variable et peut être plus ou moins fruste. On notera dans les symptômes communément retrouvés : fièvre, méforme, léthargie, abattement et dysorexie. Dans le cadre d'une atteinte nerveuse un diagnostic différentiel différent de celui des maladies à tiques est à établir.

2.1 Les maladies à tropisme sanguin

2.1.1 La leptospirose

2.1.1.1 Agents et pathogénie

La leptospirose est une maladie bactérienne induite par le passage par voie orale ou transcutanée de bactéries du genre *Leptospira interrogans.* Cette bactérie est Gram négative de l'ordre des Spirochaetales et de la famille des *Spirochaetaceae* du genre *leptospira* et de la famille des Leptospiraceae. Ce sont des bactéries spiralées, unicellulaires d'environ 0,1-0,3 um de diamètre et 6-20 um de longueur. Sa structure est composée d'un protoplasme hélicoïdal cylindrique dans lequel on retrouve le matériel génétique, d'un cytoplasme et de la membrane cytoplasmique. Une paroi cellulaire constituée de peptidoglycanes. De plus la structure est composée d'un flagelle axial à l'origine de la motilité. On retrouve une paroi composée d'une membrane plasmique et d'un peptidoglycane, associés à des protéines de surface de type LPS. Ce sont des organismes aérobies dont la température optimale de croissance avoisine les 28-30°C.
On notre également la classification en plusieurs sérovars au sein de la même génomospécie.

La transmission est souvent indirecte et la principale voie de contamination a lieu par passage transcutané. De manière plus rare le passage peut se faire par ingestion ou inhalation. Une transmission directe par passage trans-ovarien a été démontrée également mais elle reste beaucoup plus sporadique.

Une fois dans la bactérie présente dans les nœuds lymphatiques et le torrent circulatoire, elle va se multiplier dans de nombreux organes tels que les reins, le foie, les yeux, la rate, le système nerveux central, le tissu génital ou encore les glandes mammaires. Cependant la persistance de la bactérie est plus fréquente dans les tubules rénaux. La pathogénie de la bactérie induit des dommages vasculaires. On retrouve une atteinte des endothéliums vasculaires, cette capacité favorise la dissémination mais également les hémorragies.

Le LPS retrouvé à la surface des *lesptospires* est un facteur de virulence. La virulence est exprimée par l'apoptose induite des cellules mais aussi l'influence sur les composants de l'inflammation. Un autre axe de la pathogénie est la formation de complexes immuns. Chez l'homme la gravité des symptômes est corrélée à la capacité à former des complexes immuns. Chez le cheval cela est important notamment dans le syndrome d'uvéites récidivantes[42].

2.1.1.2 Signes cliniques et diagnostic

Parmi les signes cliniques les plus couramment observés on retrouve, de la fièvre, de l'abattement, avec parfois la présence d'un ictère ainsi que de l'anorexie. Bien que les premiers signes cliniques associés à cette maladie soient des avortements et des uvéites récidivantes.
Chez les équidés l'expression clinique peut évoluer de plusieurs façons. Et bien que la séropositivité soit démontrée la maladie peut rester sous une forme asymptomatique. Parfois elle évolue de manière aigüe, se traduisant par de l'abattement, de l'hyperthermie, un ictère et la présence d'urines brunes. Dans sa forme chronique, on retrouve de l'amaigrissement dans certains cas mais aussi des atteintes oculaires pouvant évoluer jusqu'à une amaurose. On retrouve également des atteintes pulmonaires (d'après une étude de 2012) car cela était assez controversé avant. Une forme suraigüe est également rapportée souvent létale.

Des formes plus spécifiques d'organes ont été mises en évidence et parmi elles on retrouve :

- Une forme génitale responsables d'avortements, de morti-naissances, la mise bas de poulain prématuré ou encore de poulains fébriles. Les avortements ont souvent lieu entre le milieu et la fin de gestation. Une association au virus herpétique EHV-1 est aussi possible.
- Une forme oculaire, à l'origine d'une uvéite récidivante équine (ERU). La leptospirose n'induit pas forcement d'uvéite et les uvéites ne sont pas toutes la conséquence d'une infection leptospirosique par conséquent. Néanmoins des infections à *Leptospira interrogans* ont été mises en évidence dans l'humeur vitrée de chevaux atteints d'uvéites et ces formes d'ERU seraient plus graves que celles ayant d'autres origines. Parmi quelques signes cliniques on observe, un blépharospasme, un myosis serré ou encore une photophobie.

Le diagnostic peut être direct. Il passe par la microscopie sur fond noir ou par immunofluorescence sur différents échantillons (liquide céphalorachidien, sang ou encore urine). Le test d'anticorps fluorescents (FAT) est souvent utilisé car il est plus sensible que la microscopie sur fond noir et permet de détecter les organismes dégénérés. Une coloration par immunohistochimie ou une coloration d'argent est possible également. Le « gold standard » serait une culture cependant la sensibilité est faible et la culture est longue.

[42] Melissa T.Hines, « Leptospirosis », in *Equine Infectious Diseases*, s. d., 303-10.

Il est donc aussi possible d'avoir recours à la PCR, méthode la plus utilisée en médecine vétérinaire, elle permet de détecter le génome bactérien dans les différents échantillons.

Concernant le diagnostic indirect, il est sérologique, les anticorps étant détectables dans le sang à partir du cinquième à septième jour après l'apparition des premiers signes cliniques. La technique sérologique principalement utilisée est le test de micro-agglutination (MAT) qui détecte à la fois les IgM et les IgG. La lecture se fait par microscopie sur fond noir. La spécificité de ce test est bonne cependant la spécificité est assez faible. La méthode ELISA est également utilisée et présente une meilleure sensibilité[43].

2.1.2 L'anaplasmose : *anaplasma phacytophilum*

2.1.2.1 Agents, épidémiologie et pathogénie

Anaplasma phagocytophilum est une bactérie gram négative transmise par les tiques du genre Ixodès à différents hôtes dont les chevaux. Cette bactérie infecte les cellules eucaryotes, à travers les vacuoles, elle cible surtout les granulocytes. On retrouve des corps d'inclusions ou des agrégats granulaires (morula). Les chevaux sont des hôtes accidentels, d'autant plus, on remarque une saisonnalité dans l'infection notamment en fin d'automne, hiver et printemps. Les chevaux de tous âges peuvent être concernés. Il n'existe pas de transmission directe entre les équidés. On note parmi les réservoirs de la maladie : le cerf, les rongeurs sauvages et le mouton. Après inoculation par le vecteur, la bactérie aurait une dissémination sanguine ou lymphatique avec une atteinte du système hématopoïétique et lymphoréticulaire. In vitro une activité cytolytique a été démontrée. De plus, cette bactérie jouerait un rôle dans la cascade inflammatoire avec notamment une dissémination dans des organes tels que le foie, la rate ou encore les poumons. L'infection à *Anaplasma phagocytophilum* est à l'origine d'une pancytopénie. Une augmentation d'infections intercurrentes suite à une baisse des défenses immunitaires est également rapportée[44].

2.1.2.2 Signes cliniques et diagnostic

L'incubation est de moins de 14 jours. Les signes cliniques chez les chevaux de plus de quatre ans sont : dépression, anorexie, fièvre, œdèmes des membres, des anomalies locomotrices pouvant aller jusqu'à de l'ataxie. On retrouve également de l'ictère et des pétéchies dans certains cas. Chez les chevaux de moins de quatre ans les signes cliniques sont plus modérés. Sur le plan hématologique, on retrouve communément une leucopénie, une thrombocytopénie, de l'anémie associée à de l'ictère. Au frottis on retrouve des corps d'inclusions ainsi que des morulas.

[43] T.Hines.

Le diagnostic est épidémio-clinique d'une part. La confirmation de la présence de la bactérie se fait sur frottis coloré au Giemsa. Il existe également des méthodes moléculaires telles que la PCR et des méthodes sérologiques.

2.1.2.3 Le pronostic et traitement

Le pronostic est bon. L'oxytetracycline à 7 mg/kg pendant cinq à sept jours est recommandé pour le traitement. Cependant une guérison naturelle est possible.

2.1.3 L'anémie infectieuse équine = AIE

L'anémie infectieuse est une maladie virale vectorisée par des insectes hématogènes. Sa prévalence est faible en France, néanmoins elle entre dans le diagnostic différentiel des maladies dites « Piro-like ». C'est un danger sanitaire de première catégorie à déclaration obligatoire.

2.1.3.1 Agents et pathogénie

Le virus de l'anémie infectieuse équine est un virus de la famille des *retrovirus* et du genre *lentivirus* parmi lesquels nous retrouvons les virus d'immunodéficience bovin, félin et humain mais également le *Maedi visna virus* et le CAEV. L'AIEV est un virus pouvant rester latent chez l'hôte, devenant ainsi réservoir de la maladie, et ne pouvant s'exprimer qu'à l'issu d'un stress par exemple.

Le virus de l'anémie infectieuse équine est un virus à ARN simple de huit kilobases. On retrouve trois gènes de régulation ayant un rôle dans la réplication et la pathogénie. La réplication se fait au sein des cellules de l'hôte et la persistance du virus chez l'hôte est la résultante de l'intégration d'un provirus dans son génome. Par ce mécanisme, l'échappement à la réponse immunitaire est possible.

La transmission du virus est assurée par des insectes hématogènes de la famille des *Tabanidae*, c'est la principale voie de contamination. La transmission a lieu lors de la saison estivale, en corrélation avec la présence plus importante de vecteurs. Ces vecteurs ont uniquement un rôle mécanique dans la transmission virale, aucune multiplication du virus ne se fait chez eux. La transmission par voie iatrogène est également possible via du matériel souillé préalablement. Une perte de pathogénicité de la part du virus a été rapporté chez les vecteurs (99% après une heure passé dans les pièces buccales) cependant cette perte est moindre sur le matériel. Une transmission in utero peut avoir lieu mais aussi lors du part ou par la consommation de colostrum ou lait. Le passage transplacentaire est quant à lui très rare. Une transmission par voie vénérienne est aussi possible via de la semence contaminée.

Le virus infecte principalement les macrophages, ces derniers seront détectés dans le foie. La multiplication du virus s'effectue dans les monocytes et macrophages dans un premier temps. Après la phase aiguë, la réplication du virus se fait majoritairement dans la rate mais elle peut aussi s'effectuer dans le foie, la moelle osseuse, les nœuds lymphatiques, le cellules mononuclées du sang. La réplication et la destruction des macrophages induisent une augmentation de la quantité de cytokines pro-inflammatoires (TNF-a, IL-1 et IL-6) participants à l'hyperthermie, l'abattement et l'anorexie couramment rapportés en phase aiguë.

2.1.3.2 Signes cliniques et diagnostic

Les signes cliniques liés à cette maladie varient selon l'expression clinique. Dans des formes dites aiguës, on retrouve une hyperthermie importante, de la léthargie, de la faiblesse, de l'épistaxis, une splénomégalie ou encore de l'ictère. Les formes aiguës peuvent entrainer la mort de l'animal.

La forme chronique est décrite, parfois consécutive à une forme aiguë. L'anémie infectieuse équine est définie par des troubles hématologiques tels qu'une thrombocytopénie, une anémie mais aussi de l'abattement, de la fièvre parfois même de la cachexie.
La thrombocytopénie pourrait avoir plusieurs origines : immunologique, un défaut de production ou une destruction non-immunologique.

Pour effectuer le diagnostic de cette maladie des techniques sérologiques ont été mises en place. Parmi elle on compte le test de Coggins ou l'immunodiffusion sur gélose qui sont les techniques principalement recommandées par l'OIE. Les techniques moléculaires tendent à se développer car les techniques sérologiques ont les limites qui leur sont connues et notamment celle du délai entre l'infection et la réaction immunologique. Néanmoins les techniques moléculaires ne sont pas encore développées car des contraintes liées au virus (mutations, peu de connaissances sur le génome) à ce jour empêchent le développement[45].

2.1.3.3 Le pronostic

Le pronostic de cette maladie est sombre étant donné la gravité. Une déclaration obligatoire auprès de l'OIE impliquant l'euthanasie du cas, la mise sous surveillance et en quarantaine des équidés à proximité.

[45] Aymeric Hans et Stéphan Zientara, « L'anémie infectieuse des équidés en France métropolitaine », *Pratique Vétérinaire équine* 46 (2014).

2.1.4 Les piroplasmoses sensu largo : Babésiose et Theileriose

La piroplasmose est une maladie infectieuse non contagieuse, vectorisée par les tiques. Les deux protozoaires mis en jeu chez les équidés sont : *Babésia caballi* et *Theileria equi*. Tous les équidés sont concernés par cette maladie responsable d'anémies hémolytiques plus ou moins associées à des signes généraux. C'est une parasitose pouvant rester chronique en absence de traitement.

2.1.4.1 Agents et pathogénie

Babésia caballi et *Theileria equi* sont deux protozoaires de la famille des *piroplasmidae*. Leur réplication se fait au sein des érythrocytes chez les hôtes. On note un fort taux de transmission de par la forte prévalence du vecteur. La saisonnalité ainsi que le climat jouent un rôle dans cette transmission mais également la spécificité d'hôte.
Les chevaux et tiques sont à la fois des hôtes et des réservoirs de la maladie. Chez la tique on retrouve trois types de transmission : transtadiale, transovarienne et intrastadiale.

2.1.4.2 Babésia caballi

Le cycle de *Babésia caballi* est le suivant :
La transmission sur un cheval sain se fait par inoculation d'un sporozoïte au cours d'un repas de sang par une tique infectante. Le sporozoïte se retrouve ensuite dans les hématies, le développement se fait à partir d'un petit trophozoïte en merozoïte pyriforme. La tique va s'infecter lors d'un repas sanguin, via les hématies porteuses des merozoïtes, ces derniers vont migrer dans le tube digestif des tiques et se multiplier au sein des tissus une transmission transovariale a lieu puis transtadiale. Les petits corps pyriformes vont ensuite se retrouver dans la salive des tiques et pourront être disséminés. La tique infectée n'est pas la tique à l'origine de l'infection.

2.1.4.3 Theileria equi

Le cycle de *Theileria equi* est le suivant :
L'infection des chevaux se fait également par la salive des tiques contenant les formes sporozoïtes, ces sporozoïtes vont se retrouver dans les cellules mononuclées du sang périphérique pendant deux à trois jours. Dans ces cellules, les sporozoïtes vont se multiplier et devenir des merozoïtes, entrainer ensuite la rupture des cellules et infecter les hématies. Les merozoïtes vont devenir sphériques et se transformer en gamontes, ainsi une reproduction sexuée au sein du tube digestif des tiques sera possible après infection au cours d'un repas sanguin sur un hôte infecté. Il n'y pas de transmission transovariale, les tiques s'infectent au cours d'un repas au stade larves mais seules les nymphes et adultes peuvent transmettre le protozoaire grâce à la transmission transtadiale.

2.1.4.4 Signes cliniques et diagnostic

L'infection par les piroplasmes induit des formes cliniques diverses allant d'une forme aigüe à une forme chronique voir inapparente.

Tableau XIII : Tableau résumé des signes cliniques associés aux piroplasmoses.

Forme	Aigüe	Chronique	Inapparente ou atypique
Signes cliniques	Les signes cliniques sont non spécifiques, parmi eux on retrouve : - Hyperthermie (>40°C) - Abattement - Baisse d'appétit - Tachycardie et tachypnée Sur le plan hématologique on retrouve : - Anémie hémolytique - Ictère - Thrombocytopénie - pétéchies Ces signes pouvant aller jusqu'à de la défaillance multi-organique dans des cas très sévères. Une forme néonatale souvent fatale pour les poulains est rapportée.	Les signes cliniques sont toujours non spécifiques : - Inflammation chronique - Perte de poids - Mauvaise condition physique - Baisse de performance - Appétit fluctuant - Anémie modérée	Chevaux séropositifs Atteinte de différents organes.

2.1.4.5 Le pronostic

Le pronostic est plutôt bon chez les chevaux traités ou présentant des formes chroniques de la maladie.

2.2 Les maladies à tropisme nerveux

Voici les maladies à tropisme nerveux pouvant entrer dans le diagnostic différentiel d'une Borréliose à forme nerveuse[46].

Tableau XIV : Tableau récapitulatif des maladies à tropisme nerveux pouvant entrer dans le diagnostic différentiel de la Borréliose de Lyme.

Maladie et agent responsable	*Critères épidémiologiques*	*Signes cliniques compatibles et évolution*	*Diagnostic*
Myéloencéphalite équine à protozoaire *Caractère zoonotique* *Sarcocystis neurona* - *Protozoaire*	Maladie présente en Amérique du Nord. Faune sauvage (oiseaux et opossums). Chevaux jeunes. Impasse épidémiologique. Rare en Europe cheval importé des États-Unis.	Localisations diverses possibles du parasite, signes cliniques variables. Atteinte inflammatoire de la matière grise et blanche de l'encéphale, du tronc cérébral ou de la moelle épinière. On retrouve des amyotrophies focales, des paralysies nerveuses. C'est une maladie dégénérative. On note également des troubles locomoteurs et proprioceptifs. Des spasmes et de la faiblesse.	Clinique et épidémiologique. Amélioration par traitement anti-protozoaires. Tests en laboratoire : numération formule, biochimie, recherche d'anticorps (ELISA et immunoblot) sur sérum et liquide céphalorachidien.
West Nile virus *Flaviviridae* - *ARN*	Maladie rare en Europe. Présente en Amérique du Nord, au Moyen-Orient, en Afrique, en Asie et en Europe méridionale. Des	L'infection peut être inapparente ou d'expression frustre avec des signes non spécifiques tels que de la dépression, des fasciculations musculaires ou	Le diagnostic passe par des méthodes sérologiques : ELISA pour la recherche des IgM et IgG , un test de neutralisation passant par la recherche des anticorps anti-viraux. C'est le gold standard.

[46] Debra C. Sellon et Maureen T. Long, *Equine infectious diseases, second edition*, ELSEVIER, 2014.

	cas dans le sud de la France Les oiseaux sont réservoirs de la maladie et les chevaux sont contaminés par piqures de moustiques de type *Culex.*	encore de l'hyperexcitabilité. On retrouve également des symptômes plus graves tels que de l'ataxie, une altération de la locomotion et dans certain cas une paralysie. Les cas les plus graves peuvent mener à la mort du cheval	Une méthode moléculaire par RT-PCR.
Rage *Rhabdovirus* - *ARN Simple brin* - *Enveloppé*	Virus transmis par morsure d'animaux porteurs dans les zones endémiques - rare	Baisse de performances, Modifications comportementales, dépression progressive, +/- formes furieuses avec de l'agressivité Mort sous 10 jours	Post-mortem sur encéphale
Encéphalites équines de l'Est et de l'Ouest, Vénézuélienne et Japonaise *Togaviridae* - *Flaviviridae*	Virus présent en Amérique et Asie mais est absent en France (Sauf risque lié à l'importation de chevaux). Le virus est transmis par des arthropodes hématophages tels que les moustiques. Les porcs, oiseaux et rongeurs sauvages sont réservoirs. Les équidés représentent des	Parmi les signes cliniques fréquemment rencontrés on retrouve : des troubles de la vigilance, de l'ataxie, de l'hyperthermie, de l'incoordination ainsi que des modifications comportementales. La mortalité est importante.	Post mortem : histologique et macroscopique Sérologique : ELISA et seroneutralisation Recherche du virus par PCR ou isolement.

	impasses épidémiologiques.		
Myéloencéphalopathie EHV1 *Herpes virus type 1* - *ADN* - *Enveloppé*	Plutôt fréquent, précédé ou non de signes respiratoire, caractère épidémique	Vascularite, thrombo-ischémie, nécrose thrombo-ischémique du système nerveux, ataxie, parésie pouvant aller jusqu'à une paralysie, atonie vésicale, incontinence ou rétention urinaire. Issue souvent fatale	Contexte Clinique, immunifluorescence, PCR, isolement du virus, histopathologie, hématologie et Examen sérologique.

2.3 Les maladies à tropisme locomoteur

Il a été démontré que certaines atteintes par *borrelia* avaient un tropisme articulaire ou encore nerveux avec un panel de symptômes très varié. Il est important d'effectuer un diagnostic différentiel en cas de suspicion. Les affections décrites ci-dessous peuvent rentrer dans le diagnostic différentiel d'atteinte synoviale par *borrelia*. Cependant le caractère épidémiologique ainsi que le tableau clinique doivent nous orienter vers un examen précis et guider notre raisonnement.

▪ Affections ostéo-articulaires

- L'arthrose :

L'arthrose est une maladie dégénérative du cartilage. Elle est caractérisée par la présence d'une boiterie aigu ou chronique évoluant dans le temps, de l'ankylose, des boiteries à froid, une distension articulaire et associée ou non à d'autre maladies. Elle peut être liée à une utilisation excessive de l'articulation, consécutive à une autre affection articulaire ou encore causée par la dégénérescence du cartilage.

- L'ostéochondrose :

L'ostéochondrose est une maladie de développement retrouvée chez le cheval suite un défaut de maturation de l'os sous chondral. Elle peut être à l'origine de boiterie et de distension articulaire. Son diagnostic s'établi par examen radiographique et peut être effectué dès les 8 mois d'âge du cheval.

- **Myopathies**

Les myopathies d'effort sont des atteintes musculaires des fibres de type 2. Parmi les signes cliniques couramment retrouvés nous avons : des raideurs musculaires pouvant être associée à des trémulations et de la sudation. Des difficultés à la locomotion telles que de la raideur, un défaut de protraction, un refus de mouvement ou encore un décubitus prolongé.
Ces affections surviennent souvent après un effort important. Un déséquilibre entre l'apport énergétique et la dépense énergétique peut être mis en cause.
Le diagnostic est, d'une part clinique et d'autre part, biologique on retrouve sur les analyses biochimiques une augmentation de la créatine kinase, des LDH et des ASAT.
La prise en charge médicale comporte une gestion de la douleur par une analgésie, l'augmentation de la vasodilatation périphérique une thérapie liquidiennes associé au besoin avec la tranquillisation. Une fois la phase aiguë prise en charge, une rééducation est envisagée avec une remise à l'effort progressive. Le suivi des paramètres sanguins est à prévoir avant et pendant la remise à l'effort.
Il existe des causes métaboliques à l'origine d'une rhabdomyolyse, un traitement diététique au long cours est souvent instauré pour limiter l'apport en carbohydrates. En effet chez les chevaux héréditairement atteint d'une myopathie de stockage des polysaccharides, on retrouve une accumulation anormale de glycogène et de polysaccharides dans le muscle.

- **Synovite**

L'inflammation des synovies peut être septique ou non. Elle est consécutive à une modification de la diffusion du liquide synovial ou du métabolisme des synoviocytes. Un changement de la composition du liquide synovial est alors responsable de l'inflammation locale. Les origines sont diverses telles que : une arthropathie, des lésions d'ostéochondrose disséquant, une maladie immunitaire ou encore la présence d'un germe (iatrogène, traumatique ou hématogène). L'expression clinique peut se traduire par un gonflement articulaire ou des récessus, mais également par une boiterie d'intensité variable. L'examen de choix repose sur le prélèvement et l'analyse bactériologique et cytologique du liquide synovial.

La maladie de Lyme est une maladie dont les symptômes sont peu spécifiques et pour laquelle il est assez difficile de conclure à une infection active. Un diagnostic différentiel avec l'exclusion de certaines affections peut être nécessaire afin de ne pas sur-diagnostiquer la maladie. La diversité des troubles nous amène à élargir le spectre des maladies possibles. Néanmoins, la maladie de Lyme en tant que telle semble rester assez sporadique. Il reste évident que la séropositivité peut, quant à elle, être élevée dans des régions endémiques.

3. Les tests disponibles et leur valeur diagnostique

3.1 Tests indirects

3.1.1 Enzymes Linked Immunosorbent Essay = ELISA

La méthode sérologique ELISA est la méthode à ce jour la plus utilisée.

- <u>Principe :</u>

Le principe général de la méthode ELISA repose sur la recherche d'anticorps ou d'antigènes dans un échantillon biologique. Pour cela le travail se fait dans les plaques composées de micro-cuves ou micro-cupules comportant respectivement des antigènes ou anticorps fixés au fond des cuves. L'ajout de l'échantillon à tester suivit de lavages pour permettre de ne garder que les éléments d'intérêt, s'en suit l'ajout des conjugués qui peuvent être des anticorps ou antigènes compétitifs ou des anti-anticorps tous couplé à une molécule réactive (enzyme, fluorochrome ou molécule radioactive). L'étape suivante consiste a révélé le conjugué et effectuer la lecture, permettant ainsi de générer un résultat semi-quantitatif.

Le principe de la méthode ELISA dans le cadre de la recherche de *borrelia* se base sur la recherche des anticorps anti-*Borrelia*, souvent dirigés contre les protéines de surfaces ou les lipoprotéines, dans le sérum des chevaux. Pour cela des antigènes des protéines de surface du *Spirochète* sont placés dans le fond des cuves. L'ajout des sérums à tester suivi des lavages, de l'ajout du conjugué et de la révélation, vont permettre de ne mettre en évidence que les anticorps dirigés contre les antigènes de surface présents dans le sérum. La mise en évidence des liaisons se fait par l'ajout d'anticorps dirigés contre les IgG équins présents dans sérums testés couplés à une molécule révélée par réaction enzymatique. Plus il y a d'anticorps, plus la coloration sera intense. Le principe repose donc sur la détection et la quantification des anticorps *anti-borrelia.*

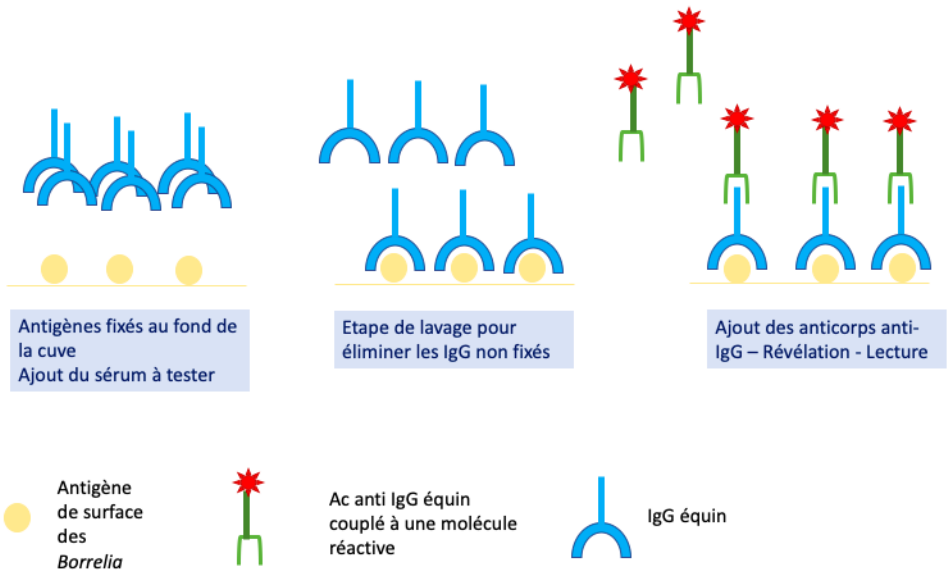


Figure 15 : Schéma récapitulatif du principe de la réaction sérologique par analyse ELISA (Source : K. Antypas)

- <u>Spécificité et sensibilité :</u>

A l'heure actuelle, peu de données sont disponibles sur la spécificité et la sensibilité des tests disponibles. Concernant la méthode ELISA, on note une grande sensibilité mais une spécificité modeste, il existe des réactions croisées avec des antigènes d'autres spirochètes. Néanmoins il est important de noter que cette méthode comporte moins de biais que d'autres dans la mesure où elle présente une bonne reproductibilité.

Notons également que l'apparition tardive des anticorps dans le sérum peut donner un résultat négatif pour un individu en séroconversion.

3.1.2 Snap test : ELISA C6

Le principe du SNAP test repose sur une méthode Enzyme Linked Immunosorbent Essay (ELISA).
Des recherches sur l'utilisation de la protéine C6 pouvant être le témoin d'une infection récente pourrait présenter de réels avantages concernant l'analyse du statut de l'animal vis-à-vis d'une potentielle vaccination, d'une infection en cours mais encore d'une séroconversion.
Les recherches en médecine humaine et canine se sont d'abord orientées vers la présence d'anticorps dirigés contre les antigènes C6, qui est un petit peptide ayant un rôle similaire à la séquence immunodominante non variable de la lipoprotéine VlsE. Les tests ont montré une bonne sensibilité et spécificité sur les échantillons sérologiques d'humains et de chiens.

Le principe est le suivant :

Le peptide C6 est couplé à l'albumine sérique bovine et présent dans la matrice, le peptide C6 couplé à une peroxydase équine (HRP) et se trouve dans le diluant de conjugaison. Si dans anticorps anti C6 sont présents dans le sérum, ils vont se coupler aux complexes ALB-C6 et HRP-C6.

Une étude expérimentale réalisée sur trois groupes de chevaux a permis de déterminer la spécificité et sensibilité du SNAP test chez les chevaux, soit infectés expérimentalement soit naturellement.
Pour les chevaux infectés expérimentalement, un contrôle par analyse PCR et culture ont été réalisées.
A l'issus de ces tests, la spécificité a été évaluée à 100% pour les chevaux infectés expérimentalement. Cette valeur serait à modulée pour les infectés naturels qui présenteraient une spécificité plus faible avec l'apparition de faux-négatifs. La sensibilité a été évaluée à 63% chez les équidés alors que pour les tests à destination des chiens, la sensibilité serait plutôt estimée à 94,4%[47].

Cette variation pourrait-être expliquée par le fait d'une réponse immunitaire variable d'une espèce à l'autre. Le but de cette étude a été d'essayer de montrer qu'il était possible d'utiliser ce SNAP test chez le cheval au même titre que chez le chien. De plus quelques éléments ont été discutés suite à cette étude. Parmi eux on retrouve, l'évaluation de l'action du traitement antibactérien, en effet un tel test est censé devenir négatif à l'issu du traitement, on note aussi que chez les chiens vaccinés il n'y a plus d'anticorps dirigé contre la protéine C6, ainsi si le test est négatif on pourrait considérer que la vaccination a été efficace. De plus, sur certains tests présents sur le marché, la recherche des anticorps anti OspA interfèrerait avec l'analyse du test (l'animal est-il vacciné ? l'infection est-elle active ? l'animal n'est-il pas uniquement séropositif ?) ce qui ne serait le cas avec le peptide C6[48].

[47] Amy L. Johnson, Thomas J. Divers, et Yung-Fu Chang, « Validation of an In-Clinic Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Kit for Diagnosis of *Borrelia Burgdorferi* Infection in Horses », *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 20, nº 3 (mai 2008).
[48] Thomas J. Divers, « Equine Lyme Disease », *Journal of Equine Veterinary Science* 33, nº 7 (1 juillet 2013) .

3.1.3 Immunofluorescence indirecte = IFI

Cette technique d'immunofluorescence est moins utilisée que les tests ELISA.

- Principe :

Le principe de cette méthode est assez similaire à celui de l'ELISA, en effet il est aussi fondé sur la recherche des anticorps anti-*Borrelia*, cependant la mise en évidence quantitative se fait par le biais d'un fluorochrome lié aux anticorps anti-IgG équins.

- Spécificité et sensibilité :

Ce test présente une spécificité inférieure aux tests ELISA avec un biais de manipulation plus important.

3.1.4 Western Blot

Cette méthode est souvent utilisée en complément d'un test ELISA dont les résultats seuls ne pourraient fournir un diagnostic de certitude. Bien que, rappelons-le, la séroconversion ne soit que le témoin d'une rencontre avec la bactérie et non une expression de la maladie en cours. Le diagnostic peut se faire dans les cinq à six semaines post infection et est assurément positif entre dix et douze semaines après infection chez les poneys infectés expérimentalement[49].

- Principe :

Le principe de cette méthode repose sur la migration de protéines chargés négativement, grâce à l'utilisation d'une solution tampon, à travers un gel parcourut par un courant électrique. La solution contenant les protéines est déposée dans des puits situés à l'anode du gel, la migration se fait de l'anode vers la cathode et la séparation se faite selon la charge des protéines et leur poids moléculaire. La révélation de la migration passe par l'utilisation d'anticorps lié à des réactifs (enzymatiques, fluorescents ou encore radioactifs)[50].
Une lecture manuelle ou par l'intermédiaire d'un scanner est possible, cela donne une information qualitative sur la présence ou non d'anticorps anti-*Borrelia*.

[49] « Lyme Disease Multiplex Testing for Horses | Cornell University College of Veterinary Medicine », consulté le 7 avril 2020.
[50] « Western blotting analysis of proteins separated by agarose native gel electrophoresis - ScienceDirect », consulté le 17 février 2021.

- Spécificité et sensibilité :

La spécificité rapportée est supérieure à celle du test ELISA, c'est la raison pour laquelle on utilise ce test en confirmation.

Une association consécutive d'un test ELISA par un test Western Blot est souvent recommandé dans la mesure où les tests ELISA paraissent plus sensible que spécifique et peuvent ainsi donner des faux positifs. Ce sont aujourd'hui les deux méthodes les plus utilisées en médecine humaine et vétérinaire.[51]

3.1.5 L'analyse multiplexe

- Principe :

Pour la détection de la Borréliose le principe repose sur l'identification concomitante de trois anticorps dirigés respectivement contre les antigènes OspC, OspA et OspF. Le résultat est exprimé en médiane d'intensité de fluorescence (MFI) et la réaction est simultanée sur tous les antigènes de *borrelia burgdorferi*.
On considère que les anticorps anti-OspC sont les plus précoces et témoins d'une infection récente, les anticorps anti-OspA seraient en lien avec la vaccination et témoins d'une vaccination chez les chevaux testés, les anticorps anti-OspF seraient quant à eux témoins d'une infection chronique ou du moins non récente.
L'utilisation de cette méthode permettrait au-delà du fait d'identifier le stade infectieux de suivre la cinétique d'anticorps après un traitement antibiotique. Participant ainsi à évaluer le succès thérapeutique.
D'après l'étude de Wagner en 2012, le recherche en parallèle de ces anticorps permettrait d'optimiser et d'affiner le diagnostic[52].

- Spécificité et sensibilité :

Cette méthode permettrait d'améliorer la sensibilité et la spécificité des tests ELISA, notamment grâce à la détection d'anticorps précoce[53].

[51] Benoît Jaulhac et al., « DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE LA BORRELIOSE DE LYME », 15 janvier 2018.
[52] « Lyme Disease Multiplex Testing for Horses | Cornell University College of Veterinary Medicine ».
[53] « Lyme Disease Multiplex Testing for Horses | Cornell University College of Veterinary Medicine ».

3.2 Tests directs

3.2.1 L'analyse PCR

- Principe :

La « Polymerase chain reaction » est une méthode moléculaire d'amplification de l'ADN par l'utilisation d'amorces et d'enzymes. C'est une méthode de choix dans le diagnostic de nombreuses affections et ce d'autant plus que le génome est connu. En effet des portions de génomes seront les cibles des amorces et vont permettre l'amplification spécifiques de ces séquences. Plusieurs techniques sont disponibles et seront détaillées ci-dessous :

- La PCR classique :

Méthode permettant l'amplification d'une séquence choisie d'ADN. L'ADN double brins initial contenant la séquence à amplifier est tout d'abord dénaturé puis est placé dans un mix comportant les amorces. Les amorces vont se lier aux brins d'ADN, c'est l'hybridation, puis une polymérase va initier la polymérisation du brin complémentaire. Les températures respectives de chacune des étapes sont déterminées et permettent l'enchainement des étapes pour garantir une amplification exponentielle.

- La PCR LAMP :

La technique LAMP est une technique de PCR à température constante. La reconnaissance des séquences est très spécifique, 4 à 6 amorces vont reconnaitre 6 à 8 régions de l'ADN cible. Une polymérase va former 2 amorces qui donneront des structures en forme « de boucle », cela va faciliter l'amplification et ainsi produire un ADN amplifié très long. La détection en temps réel se fait par la présence d'intercalants ou sondes produisant une fluorescence.

- La qPCR ou PCR en temps réel :

Cette méthode est également quantitative et permet un suivit en temps réel de l'amplification des séquences grâce à l'utilisation de sondes fluorescentes. La fluorescence rapportée est proportionnelle à la quantité d'ADN amplifiée mais également corrélée à la quantité initiale d'ADN.

- Spécificité et sensibilité :

Il est difficile d'obtenir avec certitude des valeurs de sensibilité et de spécificité. Cependant dans l'optique du dépistage de la Borréliose il est important de prendre en compte que : la sensibilité de la PCR est supérieure à celles des méthodes immuno-histochimiques.

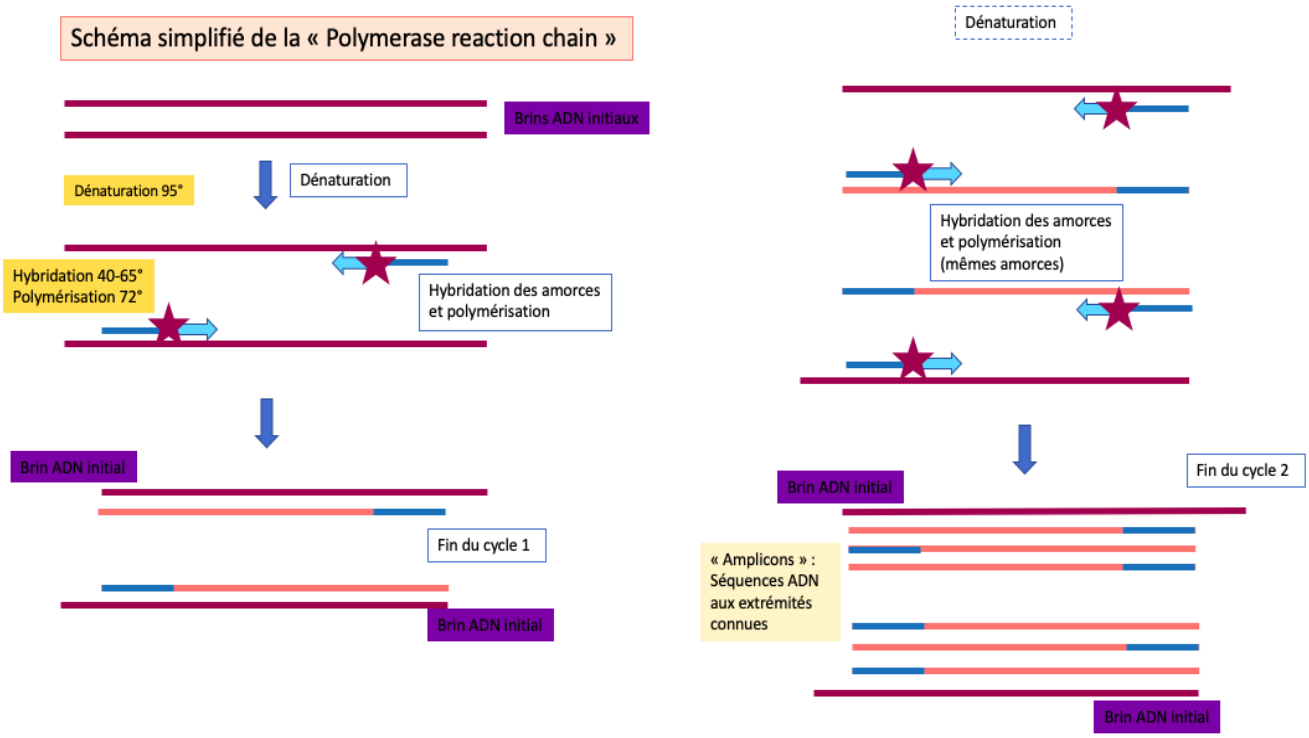


Figure 16 : schéma simplifié du principe des deux premiers cycles de « polymerase reaction chain » (Source K. Antypas)

3.2.2 La culture bactérienne

- <u>Principe :</u>

La bactérie est tissulaire, pour induire la maladie chez l'homme, une faible quantité de spirochètes est nécessaire. La culture est lente et la faible concentration de bactérie peut la rendre encore plus délicate. Néanmoins cela reste la méthode la plus précise pour témoigner d'une infection en cours. Elle n'est pas réalisée en médecine vétérinaire.

- <u>Sensibilité et spécificité :</u>

La sensibilité est d'environ 50% pour l'érythème migrants, 20% pour les formes d'acrodermatites, entre 3 et 17% pour les formes nerveuses et inférieur à 1% pour les arthrites. La sensibilité reste donc faible[54].

[54] Benoît Jaulhac Jaulhac, *Les tests diagnostiques de Lyme en 2018 : des tests inefficaces ?*, s. d.

3.3 La démarche diagnostique

3.3.1 Quand dépister ?

Le dépistage de la Borréliose doit-il être systématique ? Dans quels cas est-il pertinent de rechercher la présence de ce spirochète ? Peut-on parler de dépistage au sens strict du terme ou bien uniquement de séro-diagnostique ?
De nombreuses questions peuvent être soulevées dans le contexte actuel. En effet est-ce que la systématisation du test lors d'une baisse de forme ou encore de performance chez une cheval est pertinent ? Qu'engendrera-t-il s'il est positif ? Dans un contexte grandissant d'antibiorésistance, faut-il systématiquement traiter les chevaux positifs ? Quid des effets secondaires possibles ? Quel traitement choisir en fonction de la cinétique d'anticorps ?
Est-ce un test de première ligne ? Où faut-il préalablement éliminer toutes les hypothèses possibles ?

3.3.2 Le choix du test et de l'interprétation

Le choix du test est important dans le contexte de la maladie de Lyme. En effet comme évoqué précédemment, la séropositivité n'est pas le miroir d'une infection active. En prenant en compte les différents tableaux cliniques, le contexte épidémiologique et les tests disponibles il est possible de hiérarchiser sa démarche selon le diagramme proposé ci-dessous.

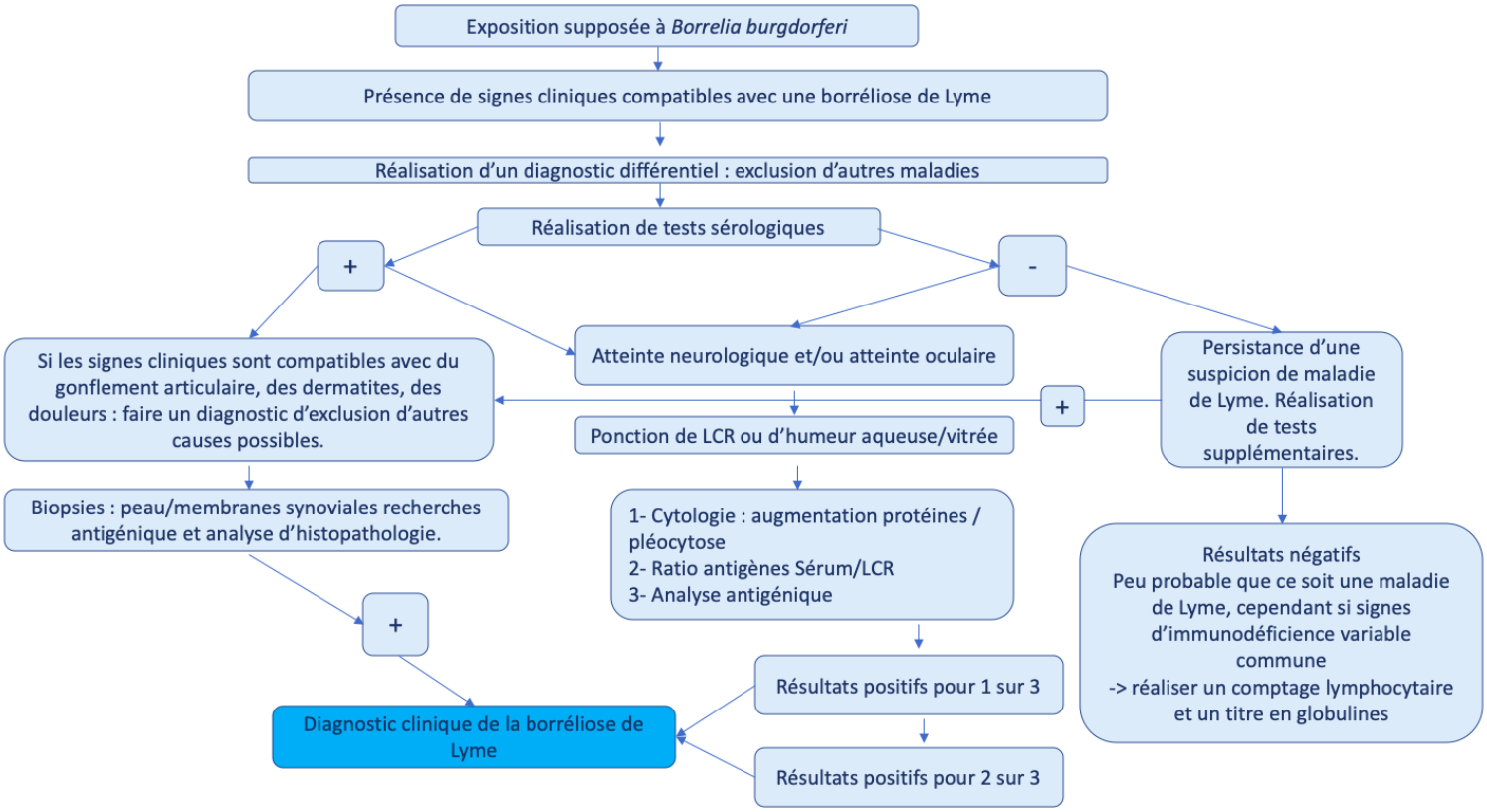


Figure 17 : diagramme diagnostic de la maladie de Lyme
(D'après : TJ. Divers, R.B. Gardner ans al, Borrelia burgdorferi Infection and Lyme Disease in North American Horses: A Consensus Statement)

A ce jour, il existe de nombreuses manières d'analyser des échantillons biologiques. Cependant dans le cadre de la Borréliose de Lyme, les tests les plus utilisés sont des méthodes indirectes comme la méthode ELISA additionnée ou non d'un western blot pour recherche d'anticorps dirigés contre des protéines de borrelia[55]*. L'analyse PCR sur des échantillons sanguin est peu recommandée dans la mesure ou la bactérie n'est pas présente dans le sang. Les analyses PCR présentent des bonnes indications sur les tissus et liquides biologiques (synovie, LCR, peau, fascia, …). La culture bactérienne serait l'examen idéal s'il était moins contraignant et plus sensible afin d'identifier les organismes*

[55] Jaulhac et al., « DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE LA BORRELIOSE DE LYME ».

4. Les traitements

4.1 Les antibiotiques

4.1.1 Les tétracyclines

- Mode d'action

Les tétracyclines se lient à la sous unité 30S du ribosome et ainsi empêchent la synthèse protéique. L'effet est plus bactériostatique mais à fortes doses peut être bactéricide. L'entrée dans les bactéries est énergie dépendante. Chez les mammifères on ne retrouve pas de transporteurs. L'activité de cette classe d'antibiotique est plus élevée à des pH acides. Le spectre d'activité est large contre les bactéries Gram négatives, positives et quelques protozoaires. Il existe des mécanismes de résistance des bactéries. Parmi eux nous retrouvons une résistance liée au non-transport de la molécule et d'autre part une protection du ribosome par une protéine empêchant la fixation.

L'oxytetracycline est une molécule pour laquelle il a été démontré qu'une activité inhibitrice des Matrix Metallo Protéinases (MMP) au sein des articulations ce qui aurait pour effet d'améliorer le confort articulaire des chevaux. Participant ainsi à la réduction de l'état inflammatoire[56].

- Pharmacocinétique

- <u>L'absorption :</u>

  L'absorption orale de l'oxytetracycline est quasi nulle et non recommandée. Pour les formes injectables, la biodisponibilité de l'oxytetracycline par voie intra-musculaire est de 83%. Concernant la doxycycline, une administration orale à la dose de 10 mg/kg induit une concentration aux alentours des 0,25 ug/mL et une dose de 20 mg/kg une concentration proche des 0,91 ug/mL dans le sérum, le liquide synovial et dans le tissu endométrial. L'absorption chez le poulain est plus élevée à des doses plus faibles. La biodisponibilité de la minocycline par voie orale serait proche des 23%.

[56] P. M. Dowling et A. M. Russell, « Pharmacokinetics of a Long-Acting Oxytetracycline-Polyethylene Glycol Formulation in Horses », *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 23, nº 2.

- Distribution :

La distribution des cyclines se fait dans la plupart des tissus néanmoins pas dans le liquide céphalorachidien. Les concentrations dans le liquide synovial et le liquide péritonéal avoisinent les 50% des concentrations plasmatique pour l'oxytétracycline. Tandis que celle de la minocycline est d'environ 74%. Elle traverse la barrière hématoencéphalique bien plus efficacement que la tétracycline et la doxycycline. La doxycycline est une molécule ayant une bonne pénétration tissulaire et également une forte liposolubilité. Ainsi les concentrations dans les différents tissus sont souvent supérieures à celles du plasma. Dans le liquide synovial, péritonéal et dans les cellules du lavage broncho-alvéolaire les concentrations sont similaires aux concentrations plasmatiques. Ajoutons une distribution oculaire a été rapportée pour la doxycycline et la minocycline.

Les vitesses de distributions retrouvées sont les suivantes :

- Oxytétracycline (administration parentérale) : 2 L/kg chez le poulain ; 0,34 à 0,95 L/kg chez le cheval adulte
- Doxycycline (administration orale) : 25 L/kg
- Minocycline : 1,53 L/kg chez un cheval adulte

Le pourcentage de liaisons aux protéines plasmatiques est le suivant :

- Oxytetracycline : 50%
- Doxycycline : 82%
- Minocycline : 68%

La fraction libre de la minocycline étant plus importante que la doxycycline, cela explique la meilleure diffusion dans les yeux et le liquide céphalorachidien.

- Élimination :

On retrouve une élimination urinaire par filtration glomérulaire sans biotransformation pour les tétracyclines. Parfois un passage dans le tractus digestif est permis par élimination via la bile ! de la molécule. Cela a pour conséquence une prolongation de l'activité.
Une élimination par les fèces est premièrement observée pour la doxycycline. Il n'y a pas d'accumulation rénale ce cette molécule. La clairance de l'ocytétracycline est de 2,2 mL/min/kg chez un cheval adulte et celle de la minocycline 2,7 mL/min/kg.

- Les effets secondaires

On retrouve quelques effets indésirables et secondaires liés à l'utilisation des cyclines. Parmi eux nous retrouvons[57] :

- Un effet sur le système digestif : les cyclines ont une action chélatrice des ions divalents et notamment le Ca2+ et interfèrent dans l'absorption intestinale. Les tétracyclines ont plus d'interférences avec les ions que la doxycycline. Des doses de l'ordre de 10 mg/kg de doxycycline peuvent provoquer un inconfort gastro-intestinal et des entérocolites.
- Un effet sur le système rénal : une nécrose des tubules rénaux a été rapportée suite à l'utilisation d'oxyteracycline à forte dose. Chez le poulain la répétition d'administration augmente le risque de néphrotoxicité.
- Un effet cardiaque : l'administration d'oxytetracycline par voie intraveineuse et la chélation des ions calcium par la molécule peut induire une hypotension et un collapsus.
- Un effet sur le système musculo-squelettique : il est possible d'observer de la douleur et un gonflement des tissus au point d'injection lors d'utilisation de l'oxytetracycline par voie intramusculaire. Une relaxation tendineuse peut avoir lieu (c'est une des propriétés utilisées pour traiter les contractions tendineuses chez les poulains).

- **L'oxytétracycline : traitement de référence**

Les tétracyclines ont été référencées comme des antibiotiques de choix afin de traiter la Borréliose de Lyme. Il n'y a ce jour aucun consensus concernant le « gold standard ». Cependant certaines études, basées sur la médecine humaine ont pu mettre en évidence des niveaux d'efficacité relatifs selon les antibiotiques utilisés. On retrouvera parmi elles, celle de Yung-Fu Chang en 2005 dans laquelle une comparaison entre le ceftiofur, la doxycycline et l'oxytetrtacycline a été faite. Ajoutons, qu'ici aucune objectivation clinique n'a été réalisée. L'action des antibiotiques a été évaluée par analyse nécropsique des tissus six mois après la réalisation du traitement ainsi que des tests sérologiques (KELA).
Trois groupes de chevaux ont été identifiés et traités respectivement avec 5 mg/kg/j d'oxytetracycline pour le premier groupe en injection intraveineuse, 10 mg/kg/j de doxycycline par administration orale pour le deuxième groupe et 2,2 mg/kg/j de ceftiofur en injection intramusculaire pour le troisième groupe. Six mois après la fin du traitement les poneys ont été euthanasiés et des PCR réalisée sur de nombreux tissus. Seul le premier groupe n'a vu aucune culture et PCR positive avec une baisse du titre en anticorps après traitement.
Il a été conclu que l'oxytetracycline serait l'antibiotique de choix. Cependant l'étude n'a été réalisée que sur un assez petit groupe de chevaux (n=16) et seulement quatre chevaux pour chaque groupe[58].

---

[57] Peter B. English et Malcolm C. Roberts, « Adverse Reactions to Antimicrobial Agents in the Horse », *Veterinary Research Communications* 7, nº 1 (1 décembre 1983).
[58] Yung-Fu Chang et al., « Antibiotic Treatment of Experimentally Borrelia Burgdorferi-Infected Ponies », *Veterinary Microbiology* 107, nº 3 (20 mai 2005).

4.1.2 Les bêta-Lactamines

- Mode d'action des bêta-lactamines

Le principe d'action des bêta- lactamines est de bloquer la synthèse des éléments structuraux de la paroi bactérienne. Pour cela elles vont interférer dans la synthèse du peptidoglycane. Les bêta-lactamines vont se fixer aux enzymes responsables de la synthèse de la paroi : les PLP (protéines de liaison aux pénicillines) en passant par la paroi, poreuse, et rejoindre les protéines cibles à la surface de la membrane cytoplasmique des bactéries et ainsi bloquer l'activité des transpeptidases.
La structure de l'antibiotique joue un rôle essentiel dans son action antibactérienne. En effet, elles ont une structure similaire au peptide terminal constitutif de la paroi bactrienne. En se fixant sur le site enzymatique, elle l'inactive l'enzyme et empêche la fin de synthèse du peptidoglycane, bloquant ainsi la croissance bactérienne.
Pour résumer, le mode d'action des bêta-lactamines[59] :

- Passage au travers de la membrane externe par des pores chez les bactéries gram négatives. Passage toujours possible chez les bactéries gram positives en raison de l'inexistence de membrane externe ;
- Passage au travers du peptidoglycane ;
- Passage de l'espace périplasmique et résistance aux bêta-lactamases ;
- Fixation sur les protéines de liaison ;
- Arrêt de la croissance bactérienne : effet bactériostatique ;
- Lyse de la bactérie sous l'action des autolysines après dégradation du peptidoglycane par les bêta-lactamines.

- Les céphalosporines

Les céphalosporines sont des antibiotiques de la classe des béta-lactamines. Leur structure chimique est dérivée de sept acides aminocephalosporiques associée à un noyau céphème et elles comporte un cycle B-lactame. Les céphalosporines ont une demi-vie relativement courte, l'excrétion est souvent urinaire. De plus, les céphalosporines ont une résistance aux B-Lactamases produites par les bactéries gram positives et une résistance variable à celles produites par les bactéries gram négatives. Les céphalosporinases produites par des bactéries anaérobies gram négatives ont une activité sur quelques céphalosporines. On retrouve quatre classes de céphalosporines :

- Céphalosporines de première génération : spectre proche des benzylpenicillines. Action majoritairement sur les bactéries Gram positives et quelques Gram négatives, on retrouve la céfalexine dans ce groupe.
- Céphalosporines de seconde génération : spectre proche des aminopénicillines étendu à des bactéries gram négatives également. On y retrouve le ceftiofur.

[59] J. -D. Cavallo et al., « Bêtalactamines », *EMC - Maladies Infectieuses* 1, nº 3 (1 août 2004).

- Céphalosporines de troisième génération et de quatrième génération : ce sont des antibiotiques critiques, soumis à une réglementation quant à leur utilisation[60].

  - Pharmacocinétique

Les céphalosporines sont des antibiotiques de la classe des béta-lactamines. Leur structure chimique est dérivée de sept acides aminocephalosporiques associée à un noyau céphème et elles comporte un cycle B-lactame. Les céphalosporines ont une demi-vie relativement courte, l'excrétion est souvent urinaire. De plus, les céphalosporines ont une résistance aux B-Lactamases produites par les bactéries gram positives et une résistance variable à celles produites par les bactéries gram négatives.
Les céphalosporinases produites par des bactéries anaérobies gram négatives ont une activité sur quelques céphalosporines. On retrouve quatre classes de céphalosporines :

- Céphalosporines de première génération : spectre proche des benzylpenicillines. Action majoritairement sur les bactéries Gram positives et quelques Gram négatives, on retrouve la céfalexine dans ce groupe.
- Céphalosporines de seconde génération : spectre proche des aminopénicillines étendu à des bactéries gram négatives également. On y retrouve le ceftiofur.
- Céphalosporines de troisième génération et de quatrième génération : ce sont des antibiotiques critiques, soumis à une réglementation quant à leur utilisation[61].

  - Posologie recommandée

La posologie utilisée dans l'étude de Yung-Fu Chang est de 2,2mg/kg de poids vif[62].

  - Effets secondaires

Parmi les effets secondaires il est possible de retrouver de la diarrhée, des coliques, de l'inconfort ou encore de l'irritation[63].

[60] Vet compendium, « Céphalosporines | VetCompendium », consulté le 9 mars 2021, https://www.vetcompendium.be/fr/node/3402.
[61] Vet compendium.
[62] Chang et al., « Antibiotic Treatment of Experimentally Borrelia Burgdorferi-Infected Ponies ».
[63] English et Roberts, « Adverse Reactions to Antimicrobial Agents in the Horse ».

- Les pénicillines

Les pénicillines sont des antibiotiques de la famille des bêta-lactamines comportant un noyau bêtalactame associé à un hétérocyle thiazolidine. Les pénicillines ont une action bactéricide, elles agissent sur les bactéries en croissance en inhibant la synthèse du peptidoglycane.
Elles sont regroupées en plusieurs classes parmi lesquelles couramment retrouvées en médecine vétérinaire :

- Les pénicillines sensibles à aux pénicillinases : pénicilline G et V
- Les pénicillines résistantes aux pénicillinases : pénicilline M
- Les aminopénicillines

  - Pharmacocinétique

- Absorption : Il n'y a pas d'absorption dans le tractus digestif, ces molécules sont donc administrées par voie parentérale, la biodisponibilité est faible. Le temps de demi-vie est court.
- Distribution : Le volume de distribution est modéré.
- Élimination : l'élimination se fait majoritairement par le tractus urinaire.

  - Posologie recommandée

La posologie classiquement utilisée pour la pénicilline procaïne est de 22 000 unités internationales par kilogramme de poids vif.

  - Effets secondaires

Parmi les effets adverses couramment rencontrés, on retrouve une toxicité locale avec l'apparition de douleur au point d'injection (pour les formes benzylpenicilline associé à la procaïne).
On retrouve également des réactions d'hypersensibilité, cela se traduit par des signes nerveux généralement en hyper, avec des trémulations musculaires, de l'hyperesthésie associée à de l'hyperventilation[64]. Parfois des chocs anaphylactiques sont reportés, cependant cela reste assez rare.
Ces effets ne sont pas directement induits par l'antibiotique mais par son excipient : la procaïne.
Des cas d'anémies hémolytiques induites par l'utilisation de pénicilline ont été mises en évidence chez certains chevaux confirmé par des tests antigéniques[65].

[64] English et Roberts.
[65] Blue Jt, Dinsmore Rp, et Anderson Kl, « Immune-Mediated Hemolytic Anemia Induced by Penicillin in Horses. », *The Cornell Veterinarian* 77, nº 3 (1 juillet 1987): 263-76.

4.1.3 Étude comparative de plusieurs antibiotiques

Une étude réalisée à l'université de relate le traitement de quatre groupes de poneys infectés expérimentalement. Au cours de cette étude, trois antibiotiques différents ont été utilisé pour traiter les animaux infectés. Le ceftiofur, la tétracycline et la doxycycline pendant 28 jours aux doses et voies d'administration suivantes[66] :

- Tétracycline : 5 mg/kg/j par voie intraveineuse
- Doxycycline : 10 mg/kg/j par voie orale
- Ceftiofur : 2,2 mg/kg/j par voie intramusculaire
- Un groupe témoin recevant un placebo

Des biopsies de peaux avaient été faites avant d'initier tout traitement antibiotique et des cultures bactériennes, toutes positives à *B. burgdorferi*. A l'issu des traitements antibiotiques, toutes les cultures à partir des biopsies sont revenues négatives sauf pour le groupe témoin. Concernant les analyses sérologiques, pour les poneys traités à l'oxytétracycline, on note des concentrations en anticorps décroissants ainsi que des cultures négatives à l'issu du traitement. Ce traitement est considéré comme le plus efficace.

Concernant les poneys traités par le ceftiofur et la doxycycline, une augmentation du titre en anticorps dans les quatre mois suivant la fin du traitement ainsi que des cultures bactériennes positives pour certains des poneys tendent à laisser penser que l'activité de ces antibiotiques contre B. burgdorferi est moindre. Des problématiques telles que des problèmes de pénétration des antibiotiques ont été soulevée et aucun gène de résistance chez ces bactéries mis en évidence à ce jour.

Des PCR pour recherche l'ADN de *B. burgdorferi* ont été réalisées et dans de nombreux tissus sont revenues positives. Selon une étude l'ADN des *borrelia* ne pourrait être présent en absence de bactéries vivantes, ainsi des PCR positives seraient en faveur d'une infection persistante. La question d'une antibiothérapie sur des bactéries enkystées (comme cela est le cas pour les tréponèmes) se pose et peut-être le point de départ d'une explication au fait que l'infection persiste après traitement. Mais également car il a été prouvé que l'enkystement de *B. burgdorferi* serait favorisé par un traitement antibiotique. Est-ce que ces formes enkystées peuvent sur le long terme faire augmenter de nouveau le titre en anticorps ? D'autant plus sur des chevaux dont les PCR sont revenues positives.

Ces questions sont intéressantes pour la vision globale du traitement. Quel est l'intérêt à court et long terme d'un traitement ? Quelle est la prévalence des formes enkystées chez le cheval et quelles en sont les possibles conséquences ?

Dans les cas où le traitement est indiqué, d'après les études, l'utilisation des tétracyclines serait la plus recommandé en raison d'une efficacité supérieure aux autres antibiotiques disponibles tels que : le ceftiofur (antibiotique critique), les bêta-lactamines ou encore la doxycycline. Dans une étude comparative, le traitement instillé avec des tétracyclines permettrait de faire baisser le titre en anticorps, de plus les cultures bactériennes revenaient systématiquement négatives contrairement aux autres antibiotiques.

[66] Chang et al., « Antibiotic Treatment of Experimentally Borrelia Burgdorferi-Infected Ponies ».

4.2 Quand faut-il traiter ?

Il n'existe pas à ce jour de consensus déterminant le cadre d'un traitement concernant la Borréliose de Lyme chez le cheval. Cependant si nous nous référons à ce qui est réalisé en médecine humaine nous pourrions prendre comme socle une trilogie associant d'une part les critères épidémiologiques, le contexte clinique ainsi que les résultats des analyses de laboratoire lancées sur plusieurs échantillons (les prélèvements peuvent dépendre de la présentation clinique).

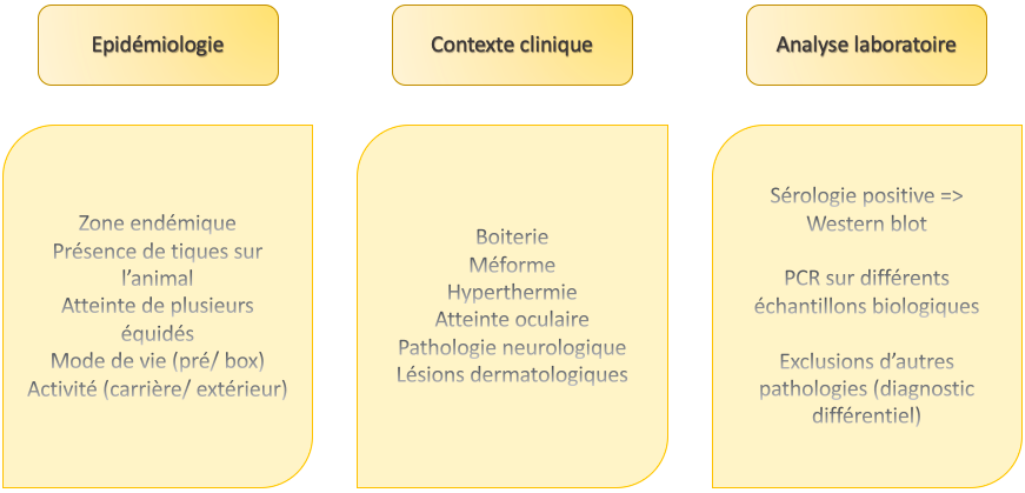


Figure 18 : Bilan de la trilogie diagnostique pouvant être utilisée dans le cadre de la Borréliose de Lyme (source : K. Antypas)

4.2.1 Symptômes frustes

Comme nous l'avons évoqué précédemment, de nombreux chevaux séropositifs présentent une faible expression clinique. Il est donc indispensable de se demander si les symptômes observés sont compatibles avec la Borréliose de Lyme. En effet, ayant connaissance de l'interprétation des tests et de la corrélation entre un examen sérologique positif et une infection active, la question du traitement est, de fait, toute relative. Une faible expression clinique associée à une analyse sérologique positive sont-elles suffisantes pour décider d'un traitement antibiotique ?

Quelles sont les autres causes pouvant être à l'origine d'une méforme ? d'une baisse de performance ? Connaissant les propriétés de l'oxytétracycline (considéré comme le traitement de référence actuellement), il en convient de se demander si l'amélioration clinique rapportée et associée à ce traitement est due à l'action antibiotique ou anti-inflammatoire de ces tétracyclines. C'est la raison pour laquelle la question d'un traitement en absence de signes cliniques « majeurs » se pose. Il semblerait que la limite soit assez fine. Et comme à l'inverse de chez l'homme, les signes sont peu évocateurs d'une maladie de Lyme, en effet l'érythème migrant n'est pas observé, ou pas observable compte tenu de la pilosité des chevaux. C'est ici qu'il devient intéressant de se questionner. Devons-nous traiter ?

Devons-nous patienter ? Le traitement de cas frustes ne dépend-t-il pas d'une demande de la part des propriétaires ? Quelle est la part de la pression médiatique dans la décision de traitement ?
Parlons brièvement du bénéfice risque car c'est peut-être sur cette question que se joue une partie des réponses à nos questions. Les risques inhérents à l'utilisation des oxytétracyclines par voie veineuse sont principalement des risques de thrombophlébites et d'inconfort digestif. Dans un contexte de sport équestre, l'action anti-inflammatoire avec réduction de l'activité des métallo-protéinases jouant un rôle sur l'inflammation est aussi intéressant et peut ainsi troubler la juste évaluation de l'amélioration clinique[67].

4.2.2 Symptômes majeurs

Des cas cliniques présentant des atteintes nerveuses, oculaires, cutanées et articulaires ont été mis en évidence dans des articles et cas cliniques. Témoignant d'une part, de la diversité du tableau clinique impliqué, de la difficulté diagnostique qui y est corrélée mais également de la difficulté thérapeutique qui est directement impliquée. En effet les troubles associés à ces formes « graves » de Borréliose ont conduit dans de nombreux cas à l'euthanasie des animaux malgré les traitements mis en place. Nous n'avons pas de chiffre d'incidence des atteintes nerveuses, oculaires, cutanées et articulaires cependant deux questions peuvent se poser : Le traitement précoce des chevaux séropositifs jouerait-il un rôle ? L'incidence est-elle trop faible pour être rapportée ? Le traitement pourrait-il avoir un effet préventif ?

4.2.3 Les alternatives aux traitements

4.2.3.1 La vaccination : Quel avenir ?

Des études ont été menées aux États-Unis sur des poneys vaccinés avec un recombinant OspA (gène issu de la souche *B. burgdorferi B31*). Un groupe témoin a reçu uniquement une injection de l'adjuvent. Une fois vaccinés les animaux ont été mis en contact avec de tiques *Ixodès scapularis* infectées par *B. burgdorferi*. Une fois les animaux infectés, des biopsies cutanées ont mis en évidence la présence de la bactérie chez trois quarts des poneys non vaccinés tandis que les poneys vaccinés sont tous revenus négatifs. Cette étude semble montrer que la présence d'anticorps anti-OspA protègerait les animaux de l'infection. Les analyses par Western blot ne mettant pas en évidence la présence d'anticorps dirigés contre OspC et OspF. Une analyse sérologique a mis en évidence la présence des anticorps anti-OspA chez les chevaux vaccinés trois semaines après l'injection vaccinale[68].

---

[67] J. Bartol, « Is Lyme Disease Overdiagnosed in Horses? », *Equine Veterinary Journal* 45, nº 5 (septembre 2013).
[68] Y. Chang et al., « Vaccination against Lyme Disease with Recombinant Borrelia Burgdorferi Outer-Surface Protein A (ROspA) in Horses », *Vaccine* 18, nº 5-6 (14 octobre 1999).

Il est intéressant de se demander quelle serait la place de la vaccination. Tout d'abord dans des zones endémiques mais également à une échelle nationale, comme par exemple en France. En effet nous avons vu que dans certaines régions des États-Unis la séroprévalence avoisinait les 50%. Néanmoins la séroprévalence n'est que le reflet de la présence de *B. burgdorferi* et de ses vecteurs, mais n'est pas le reflet de l'expression directe de la maladie. Et c'est ici que se pose la question de l'intérêt d'un vaccin. La faible proportion de cas cliniques avérés laisse à penser qu'une vaccination n'aurait pas forcément un intérêt si conséquent, ni un marché assez satisfaisant pour obtenir des vaccins à un coût raisonnable.

L'efficacité du vaccin canin ? Une étude s'est intéressée à l'efficacité de trois vaccins commerciaux destinés aux chiens. Plusieurs axes ont été étudiés : la durée de l'immunité, l'impact de la quantité injectée et la voie d'injection. La durée de l'immunité induite par la vaccination semble faible et ne peut toujours être corrélée à une vaccination, il est aussi possible d'avoir des titres en anticorps anti-OspA supérieur au seuil, consécutifs à une infection récente. Tous les chevaux ayant été inclus dans l'étude ne possédait plus de protection dans les 7 à 9 mois suivant la vaccination. [69]

[69] Cassandra Guarino et al., « Vaccination of Horses with Lyme Vaccines for Dogs Induces Short-Lasting Antibody Responses », *Vaccine* 35, nº 33 (24 juillet 2017).

5. L'opinion des professionnels

Dans le cadre de cette thèse d'exercice vétérinaire, de nombreuses questions ont été soulevées et des doutes ont persisté. Il est de ce fait intéressant de discuter avec plusieurs intermédiaires afin de savoir qu'elles sont leurs positions concernant la maladie de Lyme. De l'influence du grand publique aux avancées scientifiques il en convient de se demander « que penses les acteurs de la santé publique de cette maladie ? »

Voici les retours d'une interview acceptée par le Professeur Benoit Jaulhac, membre du CNR *Borrelia* de Strasbourg.

1- Quelle est pour vous la prévalence de cette maladie ?

Concernant la maladie de Lyme, très peu de données sur la prévalence sont fournies, on parle plutôt du taux d'incidence. Il n'y a pas eu d'étude de faite sur la prévalence. On s'intéresse à l'incidence humaine et incidence en nombre de tiques et en densité de tiques infectées. Ces données sont regroupées sur le réseau sentinelle.
Une courbe avec les données d'incidences sur 10 ans sont présentes, une tendance globalement à la hausse. Stable de 2009 à 2014 et montée depuis 2015. Est-ce parce que la maladie est mieux connue du grand public, mieux diagnostiquée ou est-ce une véritable hausse des cas ? Ces trois hypothèses sont retenues car sur un autre réseau de suivit des patients hospitalisés pour des formes disséminées (arthrite, neuroborrélioses notamment) il n'y a pas de hausse. Ce qui fait dire qu'il peut y avoir une meilleure connaissance de la maladie. On retrouve des fluctuations avec des années plus hautes et plus basses. Pourquoi y-a-t -il ces tendances ?

Le sol peut être favorable au développement des tiques, la quantité de gland qui nourrit les animaux qui entretiennent le cycle des tiques. Ces variations semblent évoluer sur deux ans.

2- Estimez-vous que les signes cliniques associés sont pathognomoniques de la maladie ?

Cela dépend du stade de la maladie et de la connaissance du médecin. L'EM représente 80% des formes de Lyme, prévention sur savoir le reconnaitre. On insiste sur le fait de bien savoir le reconnaitre. Cela est plus facile dans des zones endémiques car les médecins ont plus l'habitude.
Pour les autres manifestions, cela n'est pas pathognomonique. Car le contexte épidémiologie compte. Penser devant un gros genou à évoquer Lyme, car cela peut entrainer un retard diagnostic. Il y a un faisceau d'arguments qui doit y faire penser.
Il y a des présentations cliniques dans une grande majorité des cas qui doivent faire poser des questions. A quel moment de l'année ? Depuis combien de temps cela dure ? Est-ce un farouche urbain ? Présence d'un jardin ?

3- Est-il utile pour vous de traiter dès la morsure d'une tique en absence d'EM ?

Personnellement, non. Mais un papier qui vient de sortir sur cette question. Des personnes refusent de se faire traiter même en présence d'EM.
Si vous sortez en forêt tous les week-end, vous avez une bonne chance d'avoir une tique sur vous et vous allez avoir un traitement de 48h de doxycycline tous les week-end, ce qui n'est pas une excellente idée, d'autant que la doxycycline est photo sensibilisante et qu'en vue de la saison cela ne tombe pas bien. Mon opinion personnelle : on doit faire plus de prévention que d'antibioprophylaxie. Il y a cette étude qui montre une efficacité mais non totale de l'antibioprophylaxie. L'antibioprophylaxie est à faire dans les 48 heures.

4- Quels antibiotiques utilisez-vous couramment pour traiter cette maladie ? Obtenez-vous des bons résultats cliniques ?

Il a les C3G et la ceftriaxone très utilisée pour traiter les neuroBorréliose. Même s'il y a une non-infériorité démontrée pour les cyclines cela fait un consensus dans tous les pays européens. Et selon la gravité de la neuroBorréliose. On a observé des cas d'échec des cyclines. Est-ce un vrai échec ? un souci d'interaction médicamenteuse ? Parce qu'ils ont oublié de le prendre ? interaction avec un inhibiteur de la pompe à proton ?

5- Considérez-vous cette maladie comme un handicap ? Si oui pour quelles raisons ? Séquelles et non résolution des symptômes après traitement.

C'est ce qui fait le plus débat actuellement, il y a pas mal de papiers qui sont sortis les deux dernières années sur le fait qu'il y a des séquelles pour un certain nombre de pathologies. Dans la cadre des atteintes rhumatismales il est très rare qu'une atteinte rhumatismale ne se résolve pas par cycline ou ceftriaxone. On a publié un papier justement sur le suivit et sur les outils diagnostic. Quand ça ne répond pas il faut se poser la question : était-ce bien une arthrite de Lyme ? dans un certain nombre de cas la réponse est non, donc il ne faut pas s'enferrer. La deuxième chose il semble que dans un petit pourcentage de cas cela serve de déclencheur à d'autres manifestions rhumatismales d'ordre dys-immunitaire. Avec, sur une petite cohorte de cas, quand ces gens ne répondent pas, quand l'antibiothérapie échoue, ce que l'on recommande c'est à distance de l'antibiothérapie, de faire une PCR sur ponction. Un traitement anti-inflammatoire doit être envisagé, une infiltration peut être envisagée. Synoviorthèse en absence de traitement est envisageable.
Présence supposée d'un peptidoglycane particulier chez *Borrélia* qui pourrait avoir le rôle d'auto-antigène. Cela peut expliquer que l'antibiothérapie répétée ne marche pas.
Il y a aussi les formes nerveuses qui sont les formes les plus abordées actuellement avec tous les troubles « fatigue », « syndrome multiforme », « je ne retrouve pas ma force physique d'avant », des troubles de concentration. Il y a ici des choses qu'on ne sait pas, cependant ce que nous savons c'est qu'il y a eu aux États-Unis et en Europe des études bien conduites qui ont montré que les antibiothérapies répétées ne marchaient pas, du moins pas mieux que l'effet placébo. Il y a donc une efficacité individuelle. Il y aussi souvent des rechutes. Il faut analyser de nouveau ces patients à la recherche d'une autre cause. Il y a des patients qui ont été étiquetés comme « Lyme chronique » et qui avait une sclérose en plaque. Je pense que quand ça ne va pas, il faut tout poser à plat et ne pas s'enferrer dans une direction et se dire est-ce que j'ai loupé quelque chose ?

6- Pensez-vous que les tests actuellement disponibles pour le dépistage de cette maladie sont fiables ? Sur quels critères établissez-vous ce niveau de confiance ?

Il y n'a pas de test de dépistage, ce n'est pas comme pour le VIH, je fais une sérologie, elle est positive, on sait qu'en l'absence de traitement visant à diminuer la charge virale ou à la rendre indétectable vous êtes porteur du virus. Il y a un parallèle qui s'est fait comme ça et qui ne repose pas sur une analyse physiopathologique correcte, donc il n'y a pas de test de dépistage. La sérologie de la Borréliose de Lyme va être comme la sérologie de la coqueluche par exemple. Quand vous avez fait la coqueluche pendant une bonne dizaine d'années vous avez des anticorps coqueluche. Si vous faites un épisode viral respiratoire, si vous faites une sérologie coqueluche, la sérologie sera positive mais vous n'avez pas la coqueluche, ni une rechute, ni une coqueluche qui a résisté à l'antibiothérapie. Vous avez un syndrome respiratoire viral qui interfère avec ça. Et c'est quelque chose qui passe bien pour la coqueluche mais pas pour le Lyme. Alors pourquoi ? Parce que maintenant et depuis une bonne dizaine d'années, on sait que la bonne façon de faire le diagnostic de la coqueluche c'est de faire un écouvillon naso-pharyngé comme pour *mycoplasma*, *bordetella*. Si cela est bien fait et que le résultat est négatif, ce n'est pas ça. Malheureusement nous n'avons pas ça pour le Lyme, on n'a pas un test direct qui soit suffisamment sensible et simple pour éliminer Borrélia. Concernant les tests sérologiques, les IgM apportent peu d'information, il y a souvent des faux diagnostics posés sur la positivité des IgM. On ne peut pas l'utiliser comme dépistage, c'est à nouveau un faisceau, vous avez les données épidémiologiques, les données cliniques et puis si je suis en phase suffisamment disséminée de la maladie je fais une sérologie et si tout est positif j'ai un faisceau d'arguments pour dire « raisonnablement c'est ça ». Si je fais une sérologie car je ne suis pas très bien, cela ne marche pas car vous avez les signes cliniques atypiques, vous n'avez pas forcement été exposé, on ne connait pas votre histoire préalable donc vous avez un test qui a une mauvaise valeur prédictive positive. Et donc la recommandation principale qu'on fait c'est de dire : j'évoque une hypothèse et je cherche des façons de confirmer, et pas je vais faire une sérologie, ce qui est très souvent fait. Moins on est spécifique dans les signes cliniques et moins cela vaut. Par contre dire : j'ai une mono arthrite du genou avec vraiment un gonflement, j'ai l'habitude de me balader en forêt, je fais une sérologie, elle est positive. Donc j'ai une probabilité, pas une certitude d'avoir une arthrite de Lyme, on peut se dire je vais vous donner trois semaines d'antibiotiques cela me parait correct. Si cela ne marche pas, on va ponctionner le genou et faire une PCR. Pour avoir un niveau de plus de certitude. La fiabilité pour moi ne veut pas dire énormément de choses. Je parlerais plus de valeur prédictive positive et cela prend en charge cette triade diagnostique, épidémiologie, clinique et biologique. Mais un test sérologique qui dit « vous avez Lyme » il n'y en a pas.

7- Comment interprétez-vous un test sérologique positif ?

- En absence de signes cliniques

En absence de signes cliniques, la sérologie asymptomatique, je n'y crois pas. On décourage cela, car nous ne savons pas bien gérer cela et que nous faisons plus de mal que de bien aux patients. Et qu'en plus quand il n'y a pas de signes cliniques, je pense que dans un certain nombre de cas, la sérologie va être négative et que le patient peut, parce que nous sommes au début de quelque chose. Puis le risque que 5 semaines après, la sérologie revienne positive avec un patient ne comprenant plus l'interprétation du test. S'il n'y a pas de signe clinique il ne faut pas la faire.

- En présence de signes cliniques

En présence de signe cliniques, cela dépend si le tableau clinique peut rentrer dans la catégorie. Mais si c'est une polyarthrite, ce n'est pas cela. Quand c'est une mono arthrite qui récidive cela peut bien être cela. Il peut aussi y avoir des atteintes atypiques. Il faut rester ouvert.

8- Quelle est la perception de cette maladie par vos patients ?

On parle beaucoup de polémique, on oublie de dire qu'il y a l'immense majorité des patients qui sont satisfaits de la prise en charge qui est faite d'eux, mais un patient satisfait est un patient qui ne prend pas la parole, ce n'est pas un patient qui écrit aux journaux, voire même aujourd'hui c'est un patient qui a peur de témoigner que tout va bien. Des patients ont déjà été pris à parti. Heureusement pour la majorité des patients tout va bien. Après il y a ces patients qui ont des rechutes et donc il faut savoir dire qu'on peut traiter une seconde fois ou rechercher d'autres pathologies de façon globale. Il y aussi des patients qui ont d'authentiques symptômes qui persistent alors qu'ils ont été bien traités et qu'ils ont fait un réel Lyme avant. On ne sait pas bien à quoi cela est dû. On sait aider ces patients, notamment pour la remise à l'effort.

9- Y-a-t-il une pression de la part des patients concernant le traitement ?

Quand les gens pensent avoir une maladie de Lyme, ce qui est observable c'est l'anxiété avec laquelle ils arrivent. Il arrive que des patients n'aient pas peur mais maintenant tout le monde le dit, on ne peut plus traiter ça comme une pathologie infectieuse normale. Les gens ont vraiment peur que ce soit Lyme donc il faut à tout prix leur expliquer au minimum que c'est bien une maladie de Lyme, qu'on sait bien le diagnostiquer, on va bien le traiter, qu'ils vont bien prendre leur traitement jusqu'au bout et que cela va marcher. Il faut revoir les patients, même si cela parait stupide de revoir un patient avec un érythème migrants, il faut revoir à 1 mois ou à 3 mois, et plus ils sont anxieux plus il faut le revoir et lui dire « vous voyez ça s'améliore ». Dans les neuroborrélioses il a été montré qu'il y avait quelque chose qui pouvait mettre 6 mois à s'améliorer. Il faut voir avec le patient et ne pas le laisser patauger avec ses symptômes. Après il y a une pression « j'ai été piqué par une tique, je ne veux pas devenir fou ou je ne veux pas finir en chaise roulante alors je veux des antibiotiques » et on le voit sur la prophylaxie et je pense que là aussi il faut prendre le temps d'expliquer pourquoi on ne traite pas. Donc oui il y a une pression qui repose sur une anxiété qui est majorée par des problèmes de sur médiatisation.

10- Un avis sur cette maladie chez l'animal ?

Il y a plein de choses sur lesquelles il faut travailler. Pourquoi telle ou telle espèce ? Il est aussi intéressant de travailler sur les réservoirs, mammifères sauvages, on manque de données. Sur nos souris de laboratoire, on sait quand on les infecte, elles sont positives toute leur vie, mais ce sont des souris de laboratoire, mais elles sont mortes de vieillesse bien que les biopsies d'oreilles montraient la persistance des *borrelia* mais elles ne faisaient plus de formes d'arthrites. Quelle est la vraie vie dans la nature ? Quelles espèces sont réservoirs ? Y'a-t-il une transmission fœto-maternelle ? Je crois qu'il y a des choses vraiment intéressantes à faire.

Voici les retours d'une interview acceptée par un docteur vétérinaire associé dans une structure en clientèle équine en région parisienne. La clientèle est à dominante sport et loisir.

1-Pour vous quelle est la prévalence de cette maladie chez le cheval ?

La prévalence semble élevée, un à deux chevaux par semaine sont diagnostiqués.

2-Sur quels critères décidez-vous de lancer une recherche de ce pathogène ?

Les critères motivants la recherche des piro-like dont la maladie de Lyme sont généralement : de la méforme, de l'hyperthermie, des douleurs non spécifiques, une anémie ou dans le cadre d'un bilan de santé et donc parfois par découverte fortuite.

3-Comment interprétez-vous un test sérologique positif ?

a. En présence de signes cliniques

La sérologie est le reflet d'une réponse indirecte dans le sang à un instant donné. Ne témoignant pas d'une infection en cours. Cependant dans les cas où le résultat revient fortement positif, peut-être qu'une infection est en cours. Dans le cadre d'un cheval présentant de l'hyperthermie, un traitement à base d'oxytétracycline peut être envisagé.

b. En absence de signes cliniques

La gestion se fait au cas par cas et en tenant compte de la motivation du propriétaire. Souvent si un traitement est envisagé cela est décidé sur la base d'une séropositivité.

4-Quel est l'intérêt d'un test PCR (sur différents échantillons : humeur aqueuse, liquide synovial, LCR, sang) et comment l'interprétez-vous ?

Sur le terrain peu de prélèvement de ce type sont réalisés, au final, la PCR est rarement utilisée.

5-Estimez-vous que les signes cliniques associés sont pathognomoniques de la maladie ?

Non, la question de ce que l'on traite vraiment se pose. Est-ce réellement une Borréliose de Lyme ? Comment l'objectiver ? Souvent nous retrouvons des signes généraux et il est difficile de les associer à une maladie de Lyme.

6-Quelle est la perception de cette maladie par vos clients ?

Pour les clients cette maladie est à l'origine d'une baisse de forme et de performances, tout peut être Lyme, il y a une forme de pression de la part des clients concernant le dépistage et le traitement.

7-Pensez-vous que les tests actuellement disponibles pour le dépistage de cette maladie sont fiables ? Sur quels critères établissez-vous ce niveau de confiance ?

J'ai peu d'avis sur la fiabilité des tests, cependant nous savons que nous mettons en évidence une séropositivité qui n'est pas le témoin d'une infection en cours. Les tests PCR sont peu demandés car les prélèvements nécessaires sont rarement faits sur le terrain.

8-Quels sont les éléments qui vous décident à traiter ou non un animal ?

Selon la présentation clinique, les différentes explorations précédemment faites (examen locomoteur et médical notamment) ainsi que l'analyse de l'environnement de vie de l'animal. De plus la motivation du propriétaire a grand rôle jouer. En effet tous les propriétaires ne souhaitent pas traiter compte tenu du cout et de l'importance du traitement. A contrario des propriétaires sont très motivés pour traiter.

9-Des vaccins sont disponibles aux États-Unis pour les chiens et chevaux. Que pensez-vous de la vaccination contre cette maladie ? Quel avenir peut-elle avoir en France ?

Je pense qu'il y aurait un marché pour la vaccination en France ou tout du moins dans notre clientèle. Comme c'est une sérologie très souvent positive et que les propriétaires sont globalement assez demandeur de traitement, cela permettrait de réduire la charge des traitements. Le protocole utilisé ici est de 5 semaines : 2 semaines d'oxytétracycline par voie intraveineuse suivit d'un relais per os à la doxycycline pour 3 semaines. La vaccination pourrait être une alternative aux traitements dans de nombreux cas.

10-Un avis sur cette maladie chez l'homme ?

Selon moi, cette maladie à une expression plus importante chez l'homme que chez le cheval, avec des formes plus importantes ou du moins un impact plus important. Cependant peut-être moins facile à diagnostiquer ?

L'avis des professionnels de santé interrogés dans le cadre de cette thèse montre (même si cela ne représente qu'un faible effectif) que la maladie de Lyme est une problématique d'actualité, elle suscite tant l'inquiétude que l'incompréhension auprès des malades et des propriétaires d'animaux malades. En médecine humaine, plus d'études sont faites et le cadre diagnostic semble plus élaboré. Chez le cheval, cette maladie est bien considérée, néanmoins certaines incertitudes demeurent et impliquent une explication plus approfondie de la démarche diagnostique, dans le sens ou d'une part le diagnostic différentiel est vaste mais également parce que le diagnostic ne peut être que sérologique. Il est donc du ressort du médecin et du vétérinaire que d'accompagner au mieux patients et propriétaires dans la gestion de cette maladie, qu'elle soit suspectée ou avérée.

CONCLUSION

A l'issu de cette thèse, la question du diagnostic et du traitement de la borréliose de Lyme chez le cheval reste complexe. Cette maladie atypique tant par son expression clinique, que son dépistage et finalement peut-être sa rareté. La biologie, le mode de vie des tiques vectrices, la coévolution tiques/borrelia nous montrent que la transmission peut avoir lieu dans des conditions climatiques et environnementales plutôt spécifiques. On peut noter que l'adaptation de *Borrelia burgdorferi sl* via les facteurs de virulence, la variabilité antigénique permise par ses nombreux plasmides, sa diffusion importante aux seins des tissus grâce à ses endo-flagelles, font de cette bactérie, une bactérie très intéressante. Aujourd'hui, des séroprévalences élevées sont observées dans des zones endémiques et les études menées expérimentalement permettent d'affirmer que l'on peut retrouver des traces du génome bactérien dans de nombreux tissus. Il n'y a cependant pas de réel « gold standard » permettant le dépistage de la maladie chez le cheval, sachant que la culture bactérienne est le seul examen permettant de mettre en évidence la présence un organisme vivant et viable. La culture est laborieuse et lente, cela n'est que très peu pratique. La triade épidémiologie, signes cliniques et analyses laboratoires reste donc à ce jour le seul moyen de suspecter très fortement cette maladie. Les signes cliniques sont souvent frustes, lorsqu'ils ne le sont pas, comme il l'a été montré dans les cas cliniques présentés ci-haut, la mise en évidence de la bactérie nécessite de nombreux prélèvements biologiques. L'issue est souvent peu favorable, notamment pour les cas de neuroborréliose ou d'uvéite avérés. Les études expérimentales réalisées afin de déterminer quels antibiotiques sont utilisables et quelle en est l'efficacité ont montré que les tétracyclines sont à ce jour, le traitement de choix. Toute mesure gardée sur l'action anti-inflammatoire pouvant être un facteur d'amélioration clinique. Ajoutons que cette maladie est aujourd'hui perçue par le grand public comme une affection grave et qu'elle inquiète. Il est donc de notre ressort d'essayer de relativiser au mieux ce contexte pour ne traiter que les cas avérés et prévenir ainsi l'antibiorésistance. Peut-être verrons-nous prochainement sur le marché du médicament vétérinaire un vaccin nous permettant ainsi de limiter les traitements.

BIBLIOGRAPHIE

Bartol, J. « Is Lyme Disease Overdiagnosed in Horses? » *Equine Veterinary Journal* 45, nº 5 (septembre 2013): 529-30.

Blaise, S., G. Fiandrino, B. Satger, et P. -H. Carpentier. « Acrodermatite atrophiante de Lyme : des signes vasculaires parfois trompeurs ». *Journal des Maladies Vasculaires* 39, nº 3 (1 mai 2014): 212-15.

Bontemps-Gallo, Sébastien, Kevin A. Lawrence, Crystal L. Richards, et Frank C. Gherardini. « Genomic and Phenotypic Characterization of Borrelia Afzelii BO23 and Borrelia Garinii CIP 103362 ». Édité par Brian Stevenson. *PLOS ONE* 13, nº 6 (26 juin 2018): e0199641.

Butler, C. M., D. J. Houwers, F. Jongejan, et J. H. van der Kolk. « Borrelia burgdorferi infections with special reference to horses. A review ». *Veterinary Quarterly* 27, nº 4 (1 décembre 2005): 146-56

C. Sellon, Debra, et Maureen T. Long. *Equine infectious diseases, second edition*. ELSEVIER, 2014.

Cavallo, J. -D., R. Fabre, F. Jehl, C. Rapp, et E. Garrabé. « Bêtalactamines ». *EMC - Maladies Infectieuses* 1, nº 3 (1 août 2004): 129-202.

Chang, Y., V. Novosol, S. P. McDonough, C. F. Chang, R. H. Jacobson, T. Divers, F. W. Quimby, S. Shin, et D. H. Lein. « Vaccination against Lyme Disease with Recombinant Borrelia Burgdorferi Outer-Surface Protein A (ROspA) in Horses ». *Vaccine* 18, nº 5-6 (14 octobre 1999): 540-48.

Chang, Yung-Fu, Yu-We Ku, Chao-Fu Chang, Ching-Dong Chang, Sean P. McDonough, Thomas Divers, Margaret Pough, et Alfonso Torres. « Antibiotic Treatment of Experimentally Borrelia Burgdorferi-Infected Ponies ». *Veterinary Microbiology* 107, nº 3 (20 mai 2005): 285-94.

CHRU Strasbourg "La tique vectrice ". Consulté le 4 avril 2021. http://www.chru-strasbourg.fr/sites/default/files/documents/la_tique_vectrice_2014.pdf.

Divers, T. J., R. B. Gardner, J. E. Madigan, S. G. Witonsky, J. J. Bertone, E. L. Swinebroad, S. E. Schutzer, et A. L. Johnson. « Borrelia Burgdorferi Infection and Lyme Disease in North American Horses: A Consensus Statement ». *Journal of Veterinary Internal Medicine* 32, nº 2 (2018): 617-32.

Divers, Thomas J. « Equine Lyme Disease ». *Journal of Equine Veterinary Science* 33, nº 7 (1 juillet 2013): 488-92.

Dowling, P. M., et A. M. Russell. « Pharmacokinetics of a Long-Acting Oxytetracycline-Polyethylene Glycol Formulation in Horses ». *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 23, nº 2 (avril 2000): 107-10.

English, Peter B., et Malcolm C. Roberts. « Adverse Reactions to Antimicrobial Agents in the Horse ». *Veterinary Research Communications* 7, nº 1 (1 décembre 1983): 207-10.

Estrada-Peña, Agustín, Sally Cutler, Aleksandar Potkonjak, Muriel Vassier-Tussaut, Wim Van Bortel, Hervé Zeller, Natalia Fernández-Ruiz, et Andrei Daniel Mihalca. « An Updated Meta-Analysis of the Distribution and Prevalence of Borrelia Burgdorferi s.l. in Ticks in Europe ». *International Journal of Health Geographics* 17, nº 1 (décembre 2018): 41.

Gábor Földvári. « 3. Life cycle and ecology of Ixodes ricinus: the roots of public health importance ». Consulté le 4 mai 2021.

Guarino, Cassandra, Sanda Asbie, Jennifer Rohde, Amy Glaser, et Bettina Wagner. « Vaccination of Horses with Lyme Vaccines for Dogs Induces Short-Lasting Antibody Responses ». *Vaccine* 35, nº 33 (24 juillet 2017): 4140-47.

Hans, Aymeric, et Stéphan Zientara. « L'anémie infectieuse des équidés en France métropolitaine ». *Pratique Vétérinaire équine* 46 (2014): 120-24.

Hovius, Joppe W. R., Alje P. van Dam, et Erol Fikrig. « Tick-Host-Pathogen Interactions in Lyme Borreliosis ». *Trends in Parasitology* 23, nº 9 (septembre 2007): 434-38.

Imai, D. M., B. C. Barr, B. Daft, J. J. Bertone, S. Feng, E. Hodzic, J. M. Johnston, K. J. Olsen, et S. W. Barthold. « Lyme Neuroborreliosis in 2 Horses ». *Veterinary Pathology* 48, nº 6 (novembre 2011): 1151-57.

James, Frances M., Julie B. Engiles, et Jill Beech. « Meningitis, cranial neuritis, and radiculoneuritis associated with Borrelia burgdorferi infection in a horse ». *Journal of the American Veterinary Medical Association* 237, nº 10 (15 novembre 2010): 1180-85.

Jaulhac. Benoît. *Les tests diagnostiques de Lyme en 2018 : Des tests inefficaces ?*, s. d.

Jaulhac, Benoît, Emmanuelle Vaissière, Pierre Zachay, et Sylvie De Martino. « DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE LA BORRELIOSE DE LYME », 15 janvier 2018.

Johnson, Amy L., Thomas J. Divers, et Yung-Fu Chang. « Validation of an In-Clinic Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Kit for Diagnosis of *Borrelia Burgdorferi* Infection in Horses ». *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 20, nº 3 (mai 2008): 321-24.

Jt, Blue, Dinsmore Rp, et Anderson Kl. « Immune-Mediated Hemolytic Anemia Induced by Penicillin in Horses. » *The Cornell Veterinarian* 77, nº 3 (1 juillet 1987): 263-76.

Lockwood, Eric. « Borreliosis in Sport Horse Practice - Veterinary Clinics: Equine Practice ». Consulté le 26 mars 2020. https://www.vetequine.theclinics.com/article/S0749-0739(18)30024-5/pdf.

Chiaki Sakuma, Tomoni Sato and al, « Western blotting analysis of proteins separated by agarose native gel electrophoresis - ScienceDirect ». Consulté le 17 février 2021. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141813020349187.

Cornell University College of Veterinary Medicine « Lyme Disease Multiplex Testing for Horses | Cornell University College of Veterinary Medicine ». Consulté le 7 avril 2020. https://www.vet.cornell.edu/animal-health-diagnostic-center/testing/protocols/lyme-multiplex-horses.

Metcalf, Kathryn B., Caroline S. Lilley, Mark S. Revenaugh, Amy L. Glaser, et Elizabeth S. Metcalf. « The Prevalence of Antibodies against Borrelia Burgdorferi Found in Horses Residing in the Northwestern United States ». *Journal of Equine Veterinary Science* 28, nº 10 (1 octobre 2008): 587-89.

Pin, Didier, et T Deguillaume. « Pododermatite granulomateuse à cellules gantes et infection à Borrelia burgdorferi. », 2018.

Portier, K, G Fortier, C Riffault, et R Perrin. « A propos d'une suspicion de maladie de Lyme chez un poney dans les Yvelines », 2002.

Priest, Heather L., Nita L. Irby, Donald H. Schlafer, Thomas J. Divers, Bettina Wagner, Amy L. Glaser, Yung-Fu Chang, et Mary C. Smith. « Diagnosis of Borrelia-Associated Uveitis in Two Horses ». *Veterinary Ophthalmology* 15, nº 6 (2012): 398-405.

Rizzoli, A., H. C. Hauffe, G. Carpi, G. I. Vourc'h, M. Neteler, et R. Rosà. « Lyme Borreliosis in Europe ». *Eurosurveillance* 16, nº 27 (7 juillet 2011): 19906.

Santé publique France. « Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire ». Consulté le 8 février 2021. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2018/19-20/2018_19-20_1.html.

Schotthoefer, Anna, et Holly Frost. « Ecology and Epidemiology of Lyme Borreliosis ». *Clinics in Laboratory Medicine* 35 (1 septembre 2015).

Schramm, Frédéric, Antoine Grillon, Sylvie De Martino, et Benoît Jaulhac. « La Borréliose de Lyme ». *Revue Francophone des Laboratoires* 2013, nº 457 (1 décembre 2013).

Sears, Kelly P., Thomas J. Divers, Robert T. Neff, William H. Miller Jr, et Sean P. McDonough. « A Case of Borrelia-Associated Cutaneous Pseudolymphoma in a Horse ». *Veterinary Dermatology* 23, nº 2 (2012): 153-56.

T.Hines, Melissa. « Leptospirosis ». In *Equine Infectious Diseases*, 303-10, s. d.

Vet compendium. « Céphalosporines | VetCompendium ». Consulté le 9 mars 2021. https://www.vetcompendium.be/fr/node/3402.

REALITES ET INCERTITUDES DANS LA PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE DE LA BORRELIOSE DE LYME CHEZ LE CHEVAL

Auteur

ANTYPAS Katia

Résumé

La Borréliose de Lyme est une affection vectorisée par les tiques du genre *Ixodès,* son impact clinique est variable selon les espèces touchées. Chez le cheval, des cas ont été rapportés d'affections nerveuses, cutanées, oculaires ou encore locomotrices. On note une prévalence plus ou moins élevée selon les régions du monde, mais cette séroprévalence est-elle le témoin d'une infection en cours ou juste le marqueur d'un passage de *Borrelia burgdorferi sl* dans l'organisme ? Quel est l'impact de cette maladie en médecine vétérinaire équine et quelles sont les modalités de sa prise en charge ?

Mots-clés

Cheval, Borréliose de Lyme, Antibiotiques, Clinique

Jury

Président du jury	:	**Pr**	**DUMONTET Charles**
Directeur de thèse	:	**Pr**	**CADORÉ Jean-Luc**
Assesseur	:	**Pr**	**PÉPIN Michel**

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Liberté
Égalité
Fraternité

VetAgro Sup