



HAL
open science

La borréliose de Lyme chez le chien : étude bibliographique et analyse de la séropositivité sur le territoire français à partir des résultats issus du laboratoire IDEXX

Thibault Burnouf

► **To cite this version:**

Thibault Burnouf. La borréliose de Lyme chez le chien : étude bibliographique et analyse de la séropositivité sur le territoire français à partir des résultats issus du laboratoire IDEXX. Médecine vétérinaire et santé animale. 2022. dumas-03830553

HAL Id: dumas-03830553

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03830553v1>

Submitted on 26 Oct 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**LA BORRÉLIOSE DE LYME CHEZ LE CHIEN : ÉTUDE
BIBLIOGRAPHIQUE ET ANALYSE DE LA SÉROPOSITIVITÉ
SUR LE TERRITOIRE FRANÇAIS À PARTIR DES
RÉSULTATS ISSUS DU LABORATOIRE IDEXX**

THÈSE

pour obtenir le diplôme d'État de

DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement devant

la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)

le 4 février 2022

par

Thibault, Flavien BURNOUF

sous la direction de

Christelle MAUREY-GUÉNEC

JURY

Président du jury :	M. Henri Jean BOULOUIS	Professeur à l'EnvA
Directeur de thèse :	Mme Christelle MAUREY-GUÉNEC	Maître de Conférences à l'EnvA
Examineur 1 :	M. Bruno POLACK	Maître de Conférences à l'EnvA
Membre invité :	Mme Dominique BARCIET	Responsable des équipes de formation et de la communication scientifique IDEXX France

Liste des personnes intervenant dans l'enseignement



Directeur : Pr Christophe Degueurce
Directeur des formations : Pr Henry Chateau
Directrice de la scolarité et de la vie étudiante : Dr Catherine Colmin

Professeurs émérites : Pr Pascal Fayolle, Pr Bernard Paragon
Directeurs honoraires : MM. les Professeurs C. Pilet, B. Toma, A.-L. Parodi, R. Moraillon, J.-P. Cotard, J.-P. Mialot & M. Gogny

Département d'Élevage et de Pathologie des Équidés et des Carnivores (DEPEC)

Chef du département : Pr Grandjean Dominique - **Adjoint** : Pr Blot Stéphane

<p>Discipline : anesthésie, réanimation, urgences, soins intensifs</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pr Verwaerde Patrick <p>Discipline : cardiologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pr Chetboul Valérie - Dr Saponaro Vittorio, Praticien hospitalier contractuel <p>Discipline : nouveaux animaux de compagnie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Pignon Charly, Ingénieur de recherche - Praticien hospitalier - Dr Volait Laetitia, Praticienne hospitalier contractuelle <p>Discipline : dermatologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Cochet-Faivre Noëlle, Praticienne hospitalier contractuelle <p>Discipline : ophtalmologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Chahory Sabine, Maître de conférences <p>Unité pédagogique de clinique équine</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pr Audigé Fabrice - Dr Bertoni Lélia, Maître de conférences - Dr Coudry Virginie, Praticienne hospitalier contractuelle - Pr Denoix Jean-Marie - Dr Giraudet Aude, Ingénieure de recherche - Praticienne hospitalier - Dr Jacquet Sandrine, Ingénieure de recherche - Praticienne hospitalier - Dr Mespouilhès-Rivière Céline, Ingénieure de recherche-Praticienne hospitalier* - Dr Moiroud Claire, Praticienne hospitalier contractuelle - Dr Tallaj Amélie, Praticienne hospitalier contractuelle - Dr Tanquerel Ludovic, Chargé d'enseignement contractuel 	<p>Unité pédagogique de médecine et imagerie médicale</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Benchekroun Ghita, Maître de conférences - Pr Blot Stéphane* - Dr Canonne-Guibert Morgane, Maître de conférences - Dr Freiche-Legros Valérie, Praticienne hospitalier contractuelle - Dr Maurey-Guéneq Christelle, Maître de conférences - Dr Mortier Jérémy, Maître de conférences associé <p>Unité pédagogique de médecine de l'élevage et du sport</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Cabrera Gonzales Joaquin, Chargé d'enseignement contractuel - Pr Fontbonne Alain - Pr Grandjean Dominique* - Dr Maenhoudt Cindy, Praticienne hospitalier contractuelle - Dr Nudelmann Nicolas, Maître de conférences - Dr Ribeiro dos Santos Natalia, Praticienne hospitalier contractuelle <p>Unité pédagogique de pathologie chirurgicale</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Decambon Adeline, Maître de conférences - Pr Manassero Mathieu - Dr Maurice Emeline, Assistante d'Enseignement et de Recherche Contractuelle - Pr Viateau-Duval Véronique*
---	---

Département des Productions Animales et de Santé Publique (DPASP)

Chef du département : Pr Millemann Yves - **Adjoint** : Pr Dufour Barbara

<p>Unité pédagogique d'hygiène, qualité et sécurité des aliments</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Bolnot François, Maître de conférences* - Pr Carlier Vincent - Dr Gauthier Michel, Maître de conférences associé - Dr Mtimet Narjes, Chargée d'enseignement contractuelle <p>Unité pédagogique de maladies réglementées, zoonoses et épidémiologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Crozet Guillaume, Chargé d'enseignement contractuel - Pr Dufour Barbara* - Dr Guétin Poirier Valentine, Chargée d'enseignement contractuelle - Pr Haddad/Hoang-Xuan Nadia - Dr Rivière Julie, Maître de conférences <p>Unité pédagogique de pathologie des animaux de production</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pr Adjou Karim - Dr Belbis Guillaume, Maître de conférences* - Dr Delsart Maxime, Maître de conférences associé - Pr Millemann Yves - Dr Plassard Vincent, Praticien hospitalier contractuel - Dr Ravary-Plumioën Béangère, Maître de conférences 	<p>Unité pédagogique de reproduction animale</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Constant Fabienne, Maître de conférences* - Dr Denis Marine, Chargée d'enseignement contractuelle - Dr Desbois Christophe, Maître de conférences (rattaché au DEPEC) - Dr Mauffré Vincent, Maître de conférences <p>Unité pédagogique de zootechnie, économie rurale</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Armé Pascal, Maître de conférences - Dr Barassin Isabelle, Maître de conférences - Dr De Paula Reis Alline, Maître de conférences* - Pr Grimard-Ballif Bénédicte - Pr Ponter Andrew <p>Rattachée DPASP</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Wolgust Valérie, Praticienne hospitalier contractuelle
---	--

Département des Sciences Biologiques et Pharmaceutiques (DSBP)

Chef du département : Pr Desquilbet Loïc - **Adjoint** : Pr Pilot-Storck Fanny

<p>Unité pédagogique d'anatomie des animaux domestiques</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pr Chateau Henry - Pr Crevier-Denoix Nathalie - Pr Robert Céline* <p>Unité pédagogique de bactériologie, immunologie, virologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pr Boulouis Henri-Jean - Pr Eloit Marc - Dr Lagrée Anne-Claire, Maître de conférences - Pr Le Poder Sophie - Dr Le Roux Delphine, Maître de conférences* <p>Unité pédagogique de biochimie, biologie clinique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pr Bellier Sylvain* - Dr Deshuillers Pierre, Maître de conférences <p>Unité pédagogique d'histologie, anatomie pathologique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Cordonnier-Lefort Nathalie, Maître de conférences - Pr Fontaine Jean-Jacques - Dr Jouvion Grégory, Professeur associé - Dr Reyes-Gomez Edouard, Maître de conférences* <p>Unité pédagogique de management, communication, outils scientifiques</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mme Conan Muriel, Professeur certifié (Anglais) - Pr Desquilbet Loïc, (Biostatistique, Epidémiologie) - Dr Legrand Chantal, Maître de conférences associée - Dr Marnac Geneviève, Maître de conférences* - Dr Rose Hélène, Maître de conférences associée 	<p>Unité de parasitologie, mycologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Blaga Radu, Maître de conférences (rattaché au DPASP) - Pr Guillot Jacques - Dr Polack Bruno, Maître de conférences* - Dr Risco-Castillo Veronica, Maître de conférences <p>Unité pédagogique de pharmacie et toxicologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Kohlhauer Matthias, Maître de conférences - Dr Perrot Sébastien, Maître de conférences* - Pr Tissier Renaud <p>Unité pédagogique de physiologie, éthologie, génétique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dr Chevallier Lucie, Maître de conférences (Génétique) - Dr Crépeaux Guillemette, Maître de conférences (Physiologie, Pharmacologie) - Pr Gilbert Caroline (Ethologie) - Pr Pilot-Storck Fanny (Physiologie, Pharmacologie) - Pr Tirez Laurent (Physiologie, Pharmacologie)* - Dr Titeux Emmanuelle (Ethologie), Praticienne hospitalier contractuelle <p>Rattachée DSBP</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mme Dalaine Stéphanie, Professeur agrégée (Sciences de la Vie et de la Terre)
--	---

* responsable d'unité pédagogique

Remerciements

Au Président du Jury de cette thèse, Monsieur Henri-Jean BOULOUIS, Professeur à l'EnvA, je vous suis profondément reconnaissant d'avoir accepté la présidence de ce travail.

A Madame Christelle MAUREY-GUÉNEC, Maître de conférences à l'EnvA, pour avoir encadré mes recherches, et réalisé la relecture attentive de ce manuscrit. Votre soutien et vos conseils avisés m'ont guidé tout au long de ce parcours.

A Monsieur, Bruno POLACK, Maître de conférences à l'EnvA, je suis honoré de vous présenter le résultat de mes recherches et vous adresse mes sincères remerciements pour avoir accepté d'être l'examineur de ce travail.

A Madame Dominique BARCIET, Responsable des équipes de formation et de la communication scientifique IDEXX France, pour avoir permis la réalisation de ce travail expérimental en mettant à disposition les données du laboratoire IDEXX. Merci pour votre accompagnement.

A Madame Juliette TREMPE, Responsable manager clinique IDEXX pour m'avoir accompagné et partagé vos précieuses connaissances tout au long de la réalisation de ce travail expérimental. Merci beaucoup pour votre disponibilité et votre gentillesse.

Table des matières

Introduction.....	6
I) Etude bibliographique sur la maladie de Lyme	7
I-1) Une maladie vectorisée, les tiques du genre <i>Ixodes</i>	7
I-1-a) Caractéristiques générales.....	7
<i>La recherche d'hôte</i>	11
I-1-b) Cycle de vie d' <i>Ixodes ricinus</i>	15
I-1-c) Mode de vie, environnement et répartition.....	17
I-2) L'agent pathogène de la maladie de Lyme : une bactérie du genre <i>Borrelia</i> ..	21
I-2-a) Approche taxonomique.....	21
I-2-b) Caractéristiques générales des <i>Borrelia</i>	24
I-2-c) Pouvoir pathogène de <i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i>	27
I-2-d) Réponse immunitaire chez l'hôte.....	31
I-3) Expression clinique chez le chien	33
I-3-a) Forme asymptomatique	33
I-3-b) Syndrome fébrile	34
I-3-c) Le cas particulier du Bouvier Bernois	34
I-3-d) Arthrite du carpe et du jarret.....	35
I-3-e) La néphrite de Lyme.....	35
I-3-f) Une forme clinique rare : la myocardite de Lyme	38
I-4) Diagnostic.....	38
I-4-a) Le diagnostic de la borréliose de Lyme : un diagnostic difficile	38
I-4-b) Diagnostic des cas symptomatiques	43
I-4-c) Diagnostic des cas non symptomatiques.....	45
I-5) Traitement.....	46
I-5-a) Traitement des cas d'arthrite	46
I-5-b) Traitement des cas de néphrite de Lyme	48
I-5-c) Traitement des cas séropositifs asymptomatiques et non protéinuriques.	52
I-5-d) Traitement des cas séropositifs, asymptomatiques et protéinuriques	53
I-5-e) Traitement des cas particuliers : atteinte neurologique et myocardique ...	54
I-6) Prophylaxie	54
I-6-a) Limiter le contact avec <i>Ixodes ricinus</i>	54
<i>I-6-b) Prévenir la transmission de Borrelia burgdorferi par la tique</i>	57
I-6-c) Prévenir le développement de la bactérie.....	63

II) Étude de terrain de la maladie de Lyme : analyse de résultats sérologiques de chiens suspects de borréliose	67
II-1) Introduction	67
II-2) Matériel et méthodes	68
II-2-a) Présentation des données.....	68
II-2-b) Critères d'inclusion et d'exclusion.....	68
II-2-c) Constitution des populations d'étude	69
II-2-d) Définition des cas positifs de Borréliose de Lyme	69
II-2-e) Logiciel et méthode utilisés.....	70
II-3) Résultats	70
II-3-a) Résultats de séropositivité globale à <i>Borrelia burgdorferi</i> des chiens en France métropolitaine	70
II-3-b) Caractéristiques des animaux séropositifs pour les anticorps anti-C6 par tests qualitatifs et quantitatifs	72
II-3-c) Distribution temporelle annuelle et mensuelle des chiens séropositifs à <i>Borrelia burgdorferi</i>	74
II-3-d) Distribution géographique des chiens séropositifs à <i>Borrelia burgdorferi</i>	83
II-4) Discussion.....	85
II-4-a) Protocole général de l'étude	85
II-4-b) Intérêts de l'étude	85
II-4-c) Discussion des résultats de l'étude.....	86
II-4-d) Limites de l'étude.....	93
Conclusion :.....	94
Bibliographie.....	96

Table des illustrations

Figures :

Figure 1 : Classification du genre <i>Ixodes</i> d'après McCoy et Boulanger, 2015 ; Duvallet et al., 2017.....	8
Figure 2 : Face ventrale d'une tique du genre <i>Ixodidae</i> , d'après Duvallet et al. 2017.	9
Figure 3 : Nymphes d' <i>Ixodes ricinus</i> gorgée et non gorgée © N. Boulanger.	10
Figure 4 : Organe de Haller, de T.F. Martins, (Brites-Neto <i>et al.</i> , 2015).	11
Figure 5 : Pièces buccales d' <i>Ixodes ricinus</i> vue ventrale (× 80). BA = base du capitulum, HY = hypostome, PP = pédipalpes, SE = soies (Mehlhorn, 2008).	12
Figure 6 : Tique femelle gorgée ayant induit un érythème au point de piqûre (Beugnet <i>et al.</i> , 2018).....	12
Figure 7 : Lésion rémanente due à une piqûre de tique ancienne, parfois nommée « Tâche bleue », (Mehlhorn, 2008).....	13
Figure 8 : Principaux effets de la salive de la tique sur l'hôte (liste de protéines identifiées en italique, non exhaustif) (Duvallet et al, 2018).....	14
Figure 9 : Les différentes stases d' <i>Ixodes ricinus</i> de gauche à droite : larve, nymphe, adulte femelle, adulte mâle (Stanek et al. 2012).....	15
Figure 10 : Cycle de vie d'une tique dure triphasique telle qu' <i>Ixodes ricinus</i> (Mehlhorn, 2008).	16
Figure 11 : Femelle d' <i>Ixodes ricinus</i> qui dépose ses œufs sur le sol © Hans Smid..	17
Figure 12 : Femelle d' <i>Ixodes ricinus</i> en position de "chasse à l'affut" (Mehlhorn, 2008).	17
Figure 13 : Répartition d' <i>Ixodes ricinus</i> , d'après ESCCAP guide de bonnes pratiques : lutte contre les ectoparasites des chiens et des chats, octobre 2011.....	19
Figure 14 : Illustration schématique des effets directs et indirects du changement climatique sur la densité des tiques (modifié d'après Léger et al, 2013).	20
Figure 15 Classification des spirochètes dont les agents de la Borréliose de Lyme, les listes d'espèces et le groupe <i>B.burgdorferi sensu lato</i> ne sont pas exhaustifs (Schramm, 2013 ; Adeolu et Gupta, 2014 ; Barbour et al., 2017).....	22
Figure 16 : Carte de répartition des différentes espèces de bactéries appartenant au genre <i>Borrelia</i> . Les zones grisées correspondent à la répartition des tiques du genre <i>Ixodes</i> (Margos et al., 2011).	23
Figure 17 : Structure des bactéries du genre <i>Borrelia</i> , d'après Schramm et al., 2013.	24
Figure 18 : Rôle de la salive de la tique lors du repas sanguin : la liste des protéines salivaires et de leurs différents rôles n'est pas exhaustive, modifié d'après Kurokawa et al., 2020.....	28
Figure 19 : Transmission à une larve naïve de <i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i> par <i>co-feeding</i> par une nymphe infectée modifié d'après Voordouw, 2015.	28
Figure 20 : Titres en anticorps anti-C6, anti-OspF et anti-OspC retrouvés chez des chiens post infection expérimentale par <i>Borrelia burgdorferi</i> (modifié d'après Wagner et al., 2012).....	32

Figure 21: photographies en microscopie optique de glomérules de chien, coloration Hémalun Eosine Safran. A droite (A) glomérule sain, à gauche (B) image de glomérulonéphrite membrano-proliférative. Barre d'échelle : 20 μ m (Cianciolo et al., 2016).	36
Figure 22 : Principe de l'ELISA indirect pour mettre en évidence	40
Figure 23 : Description d'un test 4Dx Plus pour son utilisation et sa lecture (modifié d'après IDEXX, 2011).	41
Figure 24 : Manipulation d'un crochet tire-tique, d'après https://www.tique-lyme.fr/comment-retirer-une-tique/	57
Figure 25 : Retrait d'une tique sur un chien à l'aide d'un crochet tire-tique d'après https://www.biofan.com/blog/2459/comment-enlever-une-tique-sans-douleur/	58
Figure 26 : Histogramme de répartition par classe de la valeur de séropositivité des chiens du groupe Qt	71
Figure 27 : Histogramme de répartition des âges des chiens des groupes QI et Qt.	72
Figure 28 : Diagramme de répartition des sexes au sein des groupes QI et contrôle QI	73
Figure 29 : Diagramme de répartition des sexes au sein des groupes Qt et contrôle Qt	74
Figure 30 : Histogramme de répartition de l'effectif des groupes QI et contrôle QI ainsi que le taux de positivité des tests par an pour la période 2014-2019.....	75
Figure 31 : Histogramme de répartition de l'effectif des groupes Qt et contrôle Qt ainsi que le taux de positivité des tests par an pour la période 2014-2019.....	75
Figure 32 : Histogramme de répartition mensuelle des effectifs cumulés pour les groupes QI et Qt sur la période 2014-2019.....	76
Figure 33 : Histogramme de répartition mensuelle des chiens des groupes QI et Qt pour l'année 2014	77
Figure 34 : Histogramme de répartition mensuelle des chiens des groupes QI et Qt pour l'année 2015	78
Figure 35 : Histogramme de répartition mensuelle des chiens des groupes QI et Qt pour l'année 2016	79
Figure 36 : Histogramme de répartition mensuelle des chiens des groupes QI et Qt pour l'année 2017	80
Figure 37 : Histogramme de répartition mensuelle des chiens des groupes QI et Qt pour l'année 2018	81
Figure 38 : Histogramme de répartition mensuelle des chiens des groupes QI et Qt pour l'année 2019	82
Figure 39 : Carte de répartition régionale des chiens appartenant au groupe QI pour la période 2014-2019, le taux de séropositivité régional est représenté par la taille des cercles, le nombre de tests réalisés est précisé	83
Figure 40 : Carte de répartition régionale des chiens appartenant au groupe Qt pour la période 2014-2019, le taux de séropositivité régional est représenté par la taille des cercles, le nombre de tests réalisés est précisé	84

Figure 41 : Evolution comparée du taux de séropositivité chez le chien (test qualitatif) et du taux d'incidence annuel chez l'Homme de Borréliose de Lyme de 2014 à 2019 (Sentinelles, 2021).....	86
Figure 42 : Carte de représentation du taux d'incidence annuel moyen par anciennes régions de la Borréliose de Lyme pour la période 2015-2020 (« Santé Publique France Borréliose de lyme », 2021).....	92

Tableaux :

Tableau 1 : Résultats de sensibilité et de spécificité du test 4Dx Plus IDEXX pour <i>Borrelia burgdorferi</i> , (modifié d'après IDEXX, 2016).....	41
Tableau 2 : Récapitulatif des antibiotiques pouvant être utilisés en cas d'arthrite de Lyme (Littman et al., 2018; Gatellet et al.,2019; Wagner et al., 2015).	47
Tableau 3 : Récapitulatif des traitements immunosuppresseurs utilisables pour la prise en charge de la néphrite de Lyme (modifié d'après Littman et al.,2018).	50
Tableau 4 : Spécialités antiparasitaires actives contre les tiques et d'autres parasites externes ou internes (ESCCAP, 2019 ; Med'vet, 2021).....	63
Tableau 5 : Vaccins disponibles en Amérique du Nord et en Europe (Littman et al., 2018 ; Stillman et al., 2019 ; Marconi et al., 2020 ; Med'vet, 2020e)	65
Tableau 6 : Répartition de la valeur de séropositivité des chiens du groupe QI ayant réalisé un test quantitatif LymeQuantC6.....	72
Tableau 7 : Caractéristiques climatiques moyennes observées en métropole de juin à août 2019 (météo France) par rapport à la période de référence 1981-2010.....	90
Tableau 8 : Caractéristiques climatiques moyennes observées en métropole de juin à août 2016 (météo France) par rapport à la période de référence 1981-2010.....	91

Introduction

Les tiques sont, après les moustiques, les plus importants vecteurs de maladies pour les animaux ou pour les Hommes. Elles sont capables de transmettre de nombreux agents pathogènes tels que des virus, des bactéries, des champignons, des protozoaires ou encore des helminthes (Wikel, 2018).

La maladie de Lyme ou borréliose de Lyme est une maladie vectorielle à pouvoir zoonotique. Chez l'homme, elle constitue la maladie vectorielle la plus courante dans l'hémisphère nord (Cardenas-de la Garza *et al.*, 2019). L'agent pathogène en cause est une bactérie spirochète nommée *Borrelia burgdorferi* en hommage à Willy Burgdorfer, entomologiste et bactériologiste américain, qui fit sa découverte en 1981.

Cet agent pathogène est transmis par une tique appartenant au genre *Ixodes*. Sous nos latitudes, il conviendra de s'intéresser plus particulièrement à *Ixodes ricinus*. L'expression clinique chez l'Homme se divise en trois étapes : une première qui survient dans les premières semaines post inoculation, est assez caractéristique avec un érythème migrant facilement reconnaissable. La seconde, plus tardive apparaît dans les semaines ou mois suivant l'inoculation, celle-ci se caractérise par de multiples érythèmes migrants, une lymphocytose et possiblement d'autres modifications cliniques (une expression neurologique ou cardiaque peut être rencontrée, plus rarement articulaire) et paracliniques. Enfin, la troisième étape, plusieurs mois après l'inoculation, correspond à la dissémination tardive de la bactérie dans l'organisme traduite par une acrodermatite chronique atrophiante, une arthrite et des signes neurologiques. D'autres espèces animales peuvent être touchées notamment le chien chez qui l'expression clinique est plus frustrée (Cardenas-de la Garza *et al.*, 2019).

A l'avenir, les épidémiologistes prévoient l'expansion de la borréliose de Lyme à l'échelle du globe, notamment à cause du changement climatique entraînant une diffusion des tiques du genre *Ixodes*, aboutissant à une augmentation de la diffusion de cette affection (Wikel, 2018 ; Léger *et al.*, 2013 ; Ogden *et al.*, 2008).

Dans un premier temps, nous traiterons de la Borréliose de Lyme chez le chien à travers une étude bibliographique puis dans un second temps, nous analyserons la séropositivité chez les chiens en France sur la base de l'étude de résultats du laboratoire IDEXX.

I) Etude bibliographique sur la maladie de Lyme

I-1) Une maladie vectorisée, les tiques du genre *Ixodes*

Les tiques sont des parasites hématophages qui peuvent potentiellement parasiter l'Homme ou bien les animaux à la fois domestiques et sauvages. Les piqûres de tiques exercent un effet direct sur l'hôte qui peut être important mais, surtout, elles transmettent de nombreux agents infectieux tels que des bactéries, des virus ou des parasites (Duvallat *et al.*, 2017).

Si on se réfère à la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé, un vecteur est un arthropode hématophage, qui assure la survie, la transformation, parfois la multiplication (pour les vecteurs biologiques) et la transmission d'un agent pathogène infectieux ou parasitaire. Les tiques et ce notamment dans le cadre de la borréliose de Lyme entrent dans cette définition de vecteur.

I-1-a) Caractéristiques générales

*I-1-a-1) Place du genre *Ixodes* dans la systématique*

L'embranchement des arthropodes, auquel appartient le genre *Ixodes spp.*, est caractérisé par la présence chez ses représentants, d'un exosquelette et d'appendices articulés (pattes, antennes, mandibules, chélicères) (Lecointre *et al.*, 2006).

Au sein de l'embranchement des arthropodes on distingue deux sous-embranchements : les Mandibulates (ou Antennates) d'une part et d'autre part, les Chélicérates. Les tiques appartiennent à ce dernier.

Parmi les Chélicérates, nous nous intéresserons à la classe des Arachnides respirants à l'aide de trachées et présentant un prosoma antérieur et postérieur et à la sous classe des Acariens chez qui les prosomas antérieurs et postérieurs sont fusionnés. Le prosoma porte quatre paires de pattes et la paire de chélicères ornées de dents.

La sous classe des Acariens est divisée à son tour en deux ordres : les Acariformes et les Parasitiformes. L'ordre des Parasitiformes est lui-même divisé en quatre sous ordres : les Opilioacarida, les Holothyrida, les Mesostigmata et enfin les Ixodida, c'est-à-dire les tiques.

Les tiques sont réparties en trois familles : Argasidae, les tiques molles avec un tégument sans sclérification ; Nuttalliellidae comprenant un seul genre et une seule espèce ; Ixodidae, les tiques dures avec tégument chitinisé (McCoy et Boulanger, 2015 ; Brites-Neto *et al.*, 2015 ; Guglielmone et Nava, 2014).

Au sein de la famille des Ixodidae, une dichotomie est réalisée entre les Prostriata dont le sillon périanal contourne l'anus par l'avant et les Metastriata. Le genre qui nous intéresse ici : *Ixodes* appartient au groupe des Prostriata.

Les tiques appartenant au genre *Ixodes* présentent une petite taille de l'ordre de 2 à 10 mm et un rostre long. Les yeux et festons sont absents. On a pu identifier 243 espèces différentes au sein de ce genre (Duvallet *et al.*, 2017). Dans le cadre de l'étude de la borréliose de Lyme, nous nous intéresserons tout particulièrement à *Ixodes ricinus*, principal vecteur de la maladie sous nos latitudes.

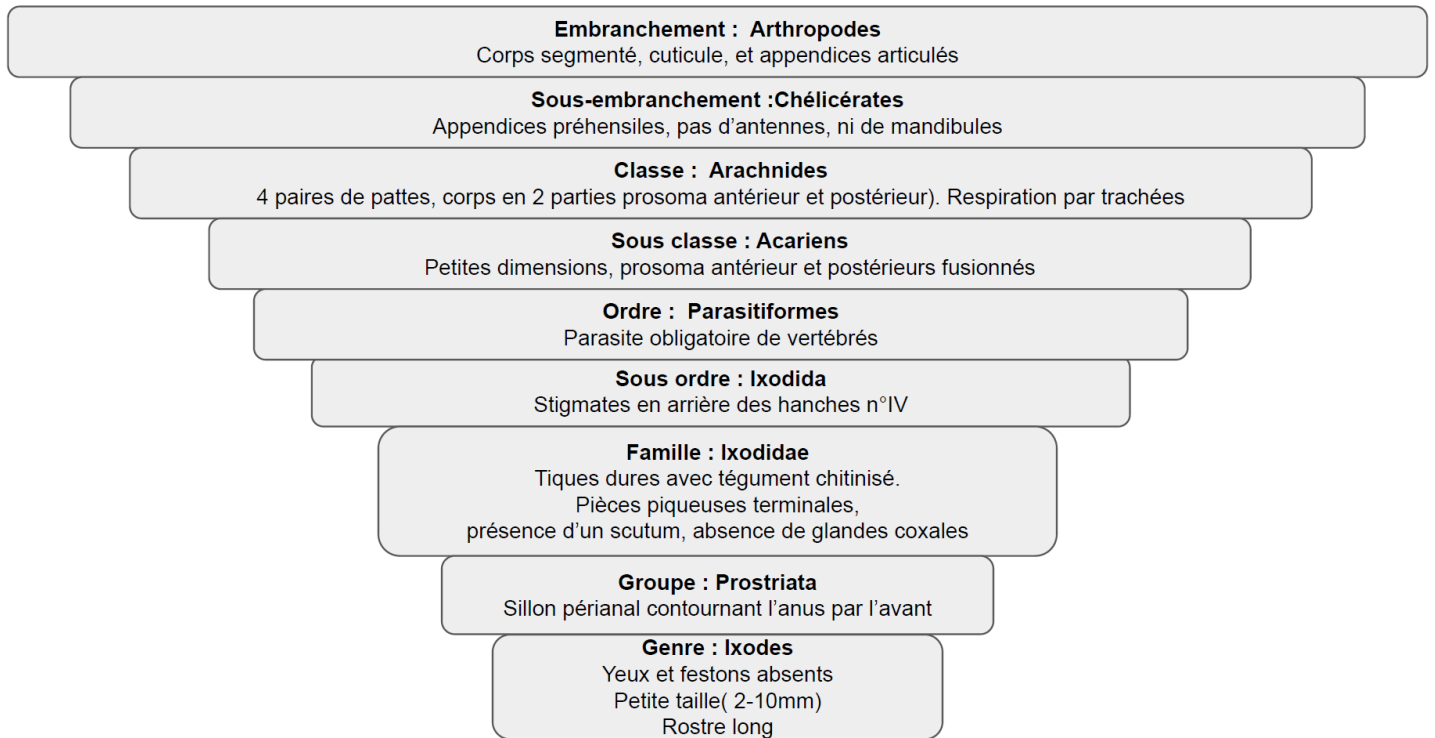


Figure 1 : Classification du genre *Ixodes* d'après McCoy et Boulanger, 2015 ; Duvallet *et al.*, 2017.

I-1-a-2) Morphologie

De manière générale, les tiques présentent un aspect globuleux où les trois segments habituellement aisément différenciés chez les insectes, à savoir la tête, le thorax et l'abdomen, sont ici fusionnés en une structure nommée idiosome.

Crânialement, on trouve le gnathosome ou *capitulum* qui porte les pièces piqueuses, ensuite caudalement, on observe le podosome qui porte les pattes, les stigmates et le pore génitale.

Les tiques du genre *Ixodes* présentent un *capitulum* bien visible avec de longues pièces piqueuses en position terminale : on peut les caractériser de longirostres en opposition aux brévirostres. De plus, l'idiosome présente une partie dure, chitinisée nommée écusson ou *scutum* (Duvallet *et al.*, 2017).

Chez l'adulte, le dimorphisme sexuel est marqué, le mâle est de petite taille et l'ensemble de l'idiosome dorsal est recouvert du *scutum* alors que ce n'est pas le cas chez la femelle (McCoy et Boulanger, 2015).

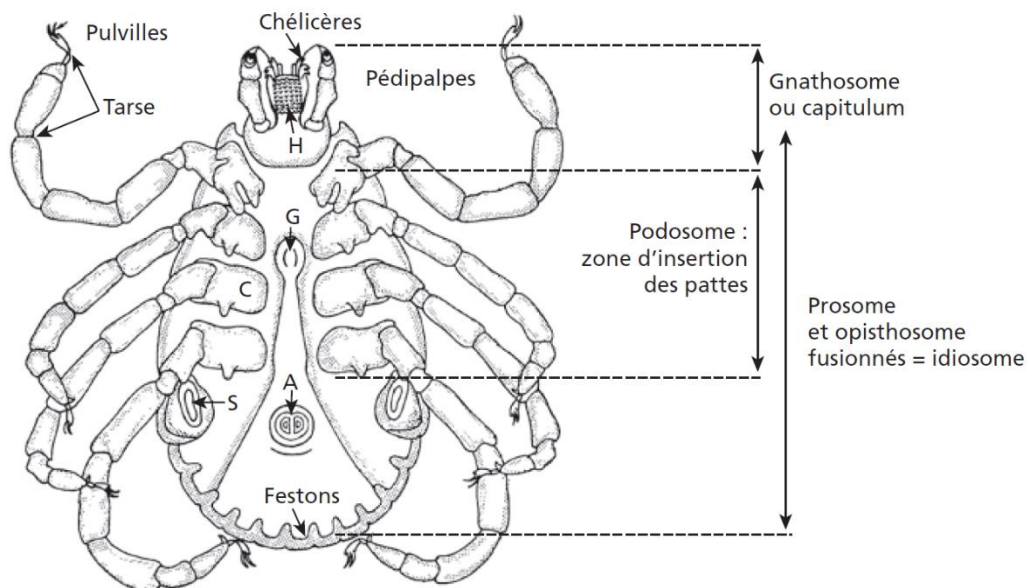


Figure 2 : Face ventrale d'une tique du genre *Ixodidae*, d'après Duvallet *et al.* 2017.

Lors du repas sanguin, l'idiosome se dilate sauf chez le mâle d'*Ixodes ricinus* pour qui le repas sanguin est réduit voire inexistant et de par la présence du *scutum* qui ne permet qu'une discrète dilatation dorso-ventrale. La femelle quant à elle peut voir sa taille multipliée par 10 et son poids par 100 à l'issue du repas sanguin. Sa forme passant ainsi de quasi plate à jeun, à ovoïde, une fois gorgée (McCoy et Boulanger, 2015).

I-1-a-3) Cycle de développement

Les tiques présentent un développement par stases (*cf.* I-1-b). On en observe 3 distinctes et successives : larve, nymphe et enfin adulte.

Les nymphes et les femelles adultes sont morphologiquement similaires. Cependant, la nymphe est plus petite, de 2 à 3 mm et présente une cuticule moins épaisse que chez l'adulte. Elles présentent des stigmates. Les larves ont pour particularités de ne présenter que 3 paires de pattes ; leur taille est réduite, environ 0,5 à 1 mm. Elles ne présentent pas de pore génital tout comme les nymphes. Les stigmates sont absents chez les larves, la respiration est donc trans-tégumentaire (Duvallet *et al.*, 2017).



Figure 3 : Nymphes d'*Ixodes ricinus* gorgée et non gorgée © N. Boulanger.

I-1-a-4) Pathogénie d'*Ixodes ricinus*

La pathogénie d'*Ixodes ricinus* réside dans 2 aspects : le comportement d'ectoparasite hématophage en lui-même qui peut causer des lésions directes aux hôtes et la transmission d'agents pathogènes lors de ce repas tel que *Borrelia burgdorferi sensu lato* (Carr *et al.*, 2017).

La recherche d'hôte

Pour la tique, un repas sanguin réussi nécessite avant tout de détecter un hôte dans son environnement proche (Carr *et al.*, 2017). Cette recherche d'hôte est notamment permise grâce à l'appareil sensoriel des tiques : un de ses éléments majeur est l'organe de Haller localisé sur la partie dorsale du tarse de la première paire de pattes (Duvallet *et al.*, 2017).

Cette structure particulière retrouvée chez aucun autre insecte permet de capter plusieurs éléments impliqués dans la détection d'hôtes et dans la perception de l'environnement. Ainsi l'organe de Haller permet de capter les odeurs, les phéromones et le dioxyde de carbone. Il est également sensible à l'hygrométrie et à la chaleur de l'air entourant la tique. Cette structure n'a cependant pas de rôle dans l'attachement à l'hôte. Les différents mécanismes qui permettent ces détections ne sont aujourd'hui toujours pas bien compris. De récents travaux montrent qu'une partie de l'organe de Haller, la capsule, détecte la chaleur radiante pour localiser les hôtes et permet aux tiques de détecter un homme à plusieurs mètres de distance (Carr et Salgado, 2019).

On comprend alors aisément l'utilité de la position des tiques lors de leur « chasse à l'affut » exposant l'organe de Haller pour capter un maximum d'informations afin de détecter les hôtes alentours (*cf.* photo partie I-1-c). D'autres structures telles que des soies mécanoréceptives ou chémoréceptives sont également réparties sur l'intégralité du corps de la tique et jouent un rôle dans cette détection d'hôte et d'analyse de l'environnement (McCoy et Boulanger, 2015).

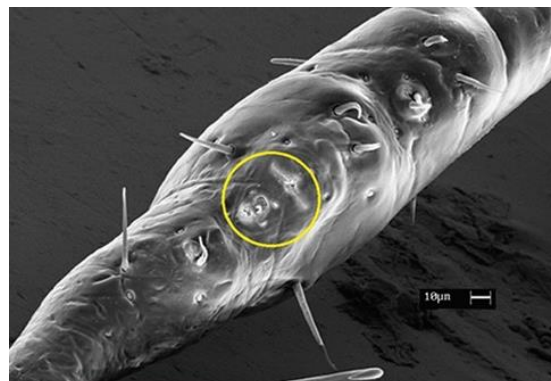


Figure 4 : Organe de Haller, de T.F. Martins, (Brites-Neto *et al.*, 2015).

Lésions directes dues à la piqûre

Une fois que la tique a repéré un hôte et que celui-ci passe à sa portée, elle se fixe dans une zone cutanée où la peau est fine comme la face interne des membres, le scrotum ou encore la face ventrale de l'abdomen. Généralement, une fois sur l'hôte, la tique met entre 4 et 6 heures à trouver la zone où elle va piquer (Beugnet *et al.*, 2018). A partir de ce moment, la tique enfonce l'hypostome et les chélicères dilacèrent la peau de l'hôte créant un micro-hématome (Duvallet *et al.*, 2017 ; McCoy et Boulanger, 2015). L'hypostome de par sa forme en harpon muni de dents recourbées sur la face ventrale sert d'ancrage pendant que les chélicères coupent les tissus alentours. Après piqûre, un ciment de glycoprotéines est formé en moins de 30 minutes assurant un maintien de la tique sur l'hôte (Mullen et Durden, 2018 ; Beugnet *et al.*, 2018).

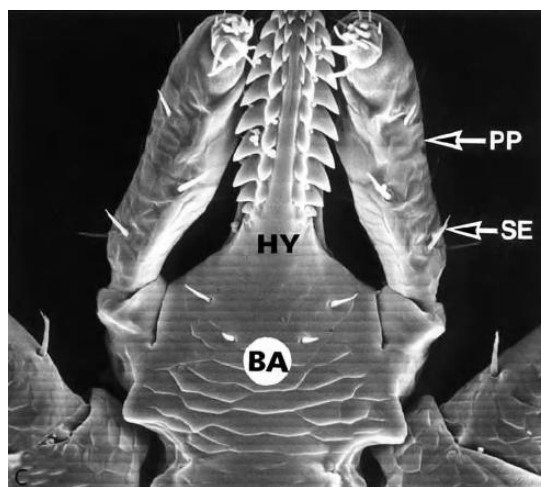


Figure 5 : Pièces buccales d'*Ixodes ricinus* vue ventrale (× 80). BA = base du capitulum, HY = hypostome, PP = pédipalpes, SE = soies (Mehlhorn, 2008).

Chez les tiques du genre *Ixodes* (longirostre) l'enfoncement est assez profond ce qui entraîne des lésions qui peuvent être importantes par cette action mécanique. Cette piqûre entraîne chez l'hôte une réponse inflammatoire variable (Duvallet *et al.*, 2017).



Figure 6 : Tique femelle gorgée ayant induit un érythème au point de piqûre (Beugnet *et al.*, 2018).

Généralement, sous nos latitudes, le repas des tiques, qui représente au maximum 2 millilitres de sang prélevé, ne constitue pas un problème de spoliation sanguine. Cependant, si l'infestation est importante, elle peut entraîner un affaiblissement de l'hôte, favorisant les infections secondaires, surtout si celui-ci est de petite taille (petits mammifères hôtes des premières stases) (McCoy et Boulanger, 2015).

Dans certains cas, des surinfections peuvent survenir à la suite d'une piqûre de tique notamment par l'effet immunosuppresseur local, mais celles-ci sont rares. Des cas de lésions post piqûre sont décrites, généralement, elles résultent de la rémanence de l'hypostome à 2-3 mm de profondeur dans le derme qui n'a pas été correctement retiré avec la tique. Cela entraîne une lésion circulaire fortement inflammatoire au contour fibrosé et au centre nécrotique (*cf.* figure 7) (Mehlhorn, 2008).



Figure 7 : Lésion rémanente due à une piqûre de tique ancienne, parfois nommée « Tâche bleue », (Mehlhorn, 2008).

Lors de la première phase du repas sanguin, la tique a surtout une activité sécrétoire qui prépare le site de la piqûre pour la phase de succion. Cette préparation consiste en la libération d'une salive particulièrement riche en molécules créant une zone nécrotico-hémorragique avec une lyse des tissus et le recrutement de leucocytes (Beugnet *et al.*, 2018).

Le rôle de la salive

La salive revêt un rôle primordial lors du repas sanguin de la tique. En effet, sa composition est riche en molécules pharmacologiquement actives tels que des anticoagulants, des agents cytolytiques et protéolytiques, des antidouleurs (bradykinine), des vasodilatateurs (antihistaminiques) et également des molécules immunosuppressives qui clivent les facteurs du complément, qui inhibent les lymphocytes T CD4+ ou encore la production d'anticorps (Duvallat *et al.*, 2017). Ce cocktail de molécules, favorise la prise de sang, inhibe la cicatrisation et la réponse immunitaire de l'hôte et évite ainsi le rejet de la tique.

Le schéma suivant regroupe une partie des molécules identifiées et leurs effets respectifs sur l'hôte lors de leurs libérations *via* la salive au cours de la piqûre par la tique.

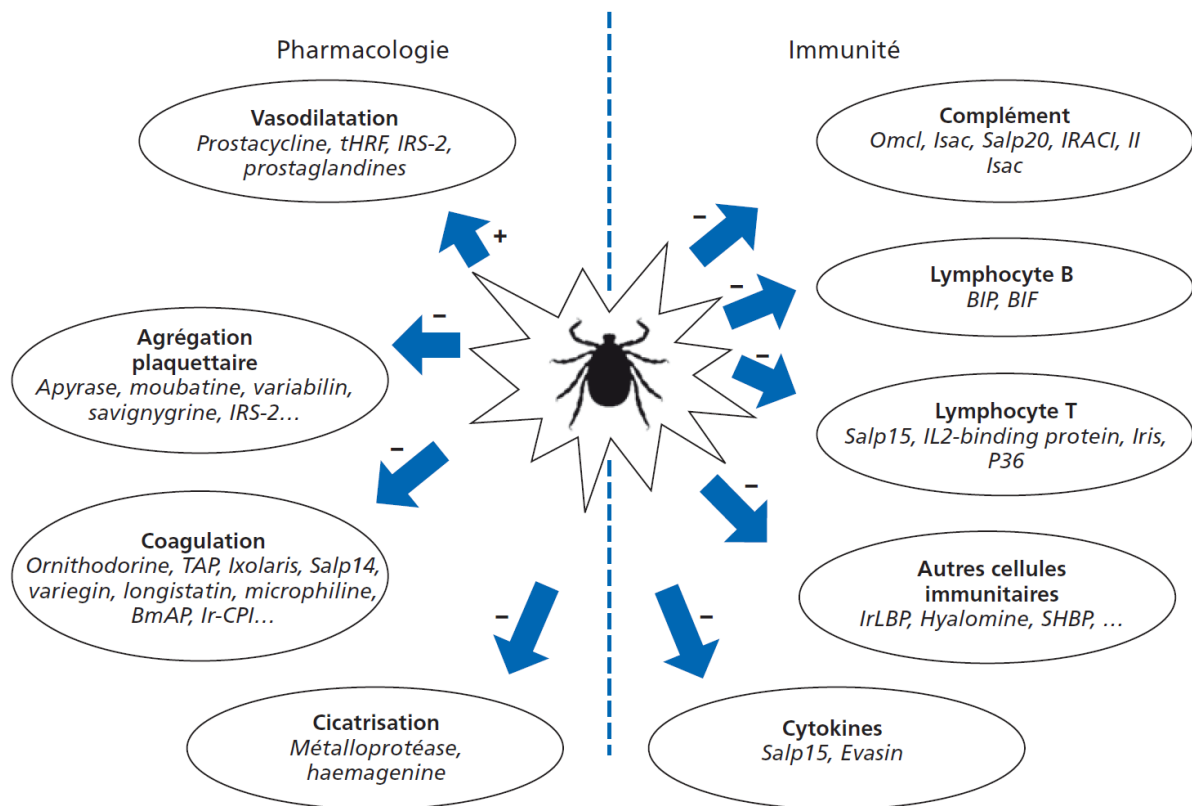


Figure 8 : Principaux effets de la salive de la tique sur l'hôte (liste de protéines identifiées en italique, non exhaustif) (Duvallet et al, 2018).

La transmission d'agents pathogènes via le repas sanguin

Le pouvoir pathogène des tiques dû directement à la piqûre est assez limité leur principal effet réside dans la transmission de pathogènes au cours du repas sanguin (Mehlhorn, 2008). Les pathogènes qui peuvent être transmis sont divers : virus, bactéries, champignons, protozoaires ou encore des helminthes (Wikel, 2018).

On retrouve ainsi des virus, qui sont directement infectants et qui peuvent être inoculés dans les 15 premières minutes du repas sanguin (Beugnet *et al.*, 2018), avec notamment les virus de l'Encéphalite à tiques. Des parasites peuvent être transmis comme par exemple les piroplasmes du genre *Babesia* notamment responsables de la piroplasmose chez le chien. Des bactéries sont également transmises : *Anaplasma phagocytophilum*, *Rickettsia* spp., *Bartonella* spp., *Ehrlichia canis* et bien sûr les bactéries responsables de la borréliose de Lyme avec *Borrelia burgdorferi sensu lato* (Raileanu *et al.*, 2017 ; McCoy et Boulanger, 2015).

On s'intéresse plus particulièrement à la transmission d'une bactérie dans le cas de la maladie de Lyme : *Borrelia burgdorferi sensu lato*. Contrairement à d'autres spirochètes comme les *Leptospiraceae* les bactéries du genre *Borrelia* n'ont pas de mode de vie libre et leur transmission se fait exclusivement par un repas sanguin d'une tique du genre *Ixodes* (Littman, 2013). Cette bactérie nécessite entre 24 et 48 heures après le début du repas pour se multiplier et subir une variation antigénique pour être infectante (Beugnet *et al.*, 2018). Certains travaux ont montré que cette durée peut être variable selon l'espèce bactérienne considérée au sein du complexe *Borrelia burgdorferi sensu lato*. Ainsi, il semblerait que *Borrelia afzelii* se transmettrait dans les 12 à 24 premières heures après le début du repas, alors que *Borrelia burgdorferi sensu stricto* serait plus tardive, avec une durée minimale d'au moins 36 à 48 heures post piqûre de la tique vectrice (Crippa *et al.*, 2002 ; Otranto, 2018).

Lors du repas sanguin les tiques peuvent transmettre plusieurs pathogènes en même temps, ainsi les co-infections sont fréquentes, notamment avec *Borrelia burgdorferi sensu lato* et *Anaplasma phagocytophilum* (Pantchev *et al.*, 2009).

I-1-b) Cycle de vie d'*Ixodes ricinus*

Le cycle d'*Ixodes ricinus* prend généralement 2 à 3 ans. Dans les parties les plus au Nord de l'Europe, celui-ci est ralenti et peut durer jusqu'à 4 ans (Mullen et Durden, 2018). Ce cycle peut être entrecoupé de diapauses soit développementales, c'est à dire le temps nécessaire aux métamorphoses, à l'ovogenèse et à l'embryogenèse, soit comportementales où la recherche d'hôte est suspendue avec une absence d'activité lorsque les conditions ne sont pas favorables aux tiques (McCoy et Boulanger, 2015).

Le cycle de vie des tiques est caractérisé par la présence de 3 stases distinctes qui correspondent à des modifications morphologiques. Ce cycle est dit : hémimétabole ; c'est-à-dire que les stases larvaires, nymphales et adultes sont ressemblantes et le passage d'une stase à l'autre lors de mues s'accompagne de changements graduels (*cf.* figure 9). La stase nymphale présente un seul stade chez les ixodidés (Duvallet *et al.*, 2017).



Figure 9 : Les différentes stases d'*Ixodes ricinus* de gauche à droite : larve, nymphe, adulte femelle, adulte mâle (Stanek *et al.* 2012).

Après chaque mue, les tiques du genre *Ixodes* cherchent un autre hôte : il y a donc un cycle de vie dit triphasique à 3 hôtes (Mullen et Durden, 2018). Ces hôtes sont généralement très variés, oiseaux, petits mammifères et mammifères domestiques par exemple (Duvallet *et al.*, 2017). Les larves et les nymphes se nourrissent sur tous types de vertébrés terrestres, les adultes, se nourrissent préférentiellement sur les grands mammifères et plus particulièrement les ongulés pour les femelles d'*Ixodes ricinus*.

Chez les Ixodidés, la durée des repas est assez longue, elle varie de 3 à 12 jours selon les stases, les durées étant plus faibles pour les stases de début de cycle ; environ 3 jours pour les larves, 5 à 6 jours pour les nymphes et enfin 6 à 12 jours pour les femelles adultes. Après chaque repas, on observe le passage à la stase suivante. Pour la femelle adulte, le repas est suivi de la ponte puis la mort de celle-ci. La ponte n'a lieu chez la femelle adulte que si elle a pu finir son repas sanguin ce qui nécessite qu'elle ait été fécondée au préalable. À la fin de son repas sanguin, l'adulte femelle tombe au sol et pond 2000 à 3000 œufs qui après une durée d'incubation variable de 4 à 28 jours, selon l'environnement et l'espèce d'*Ixodes*, aboutira à des larves (Duvallet *et al.*, 2017).

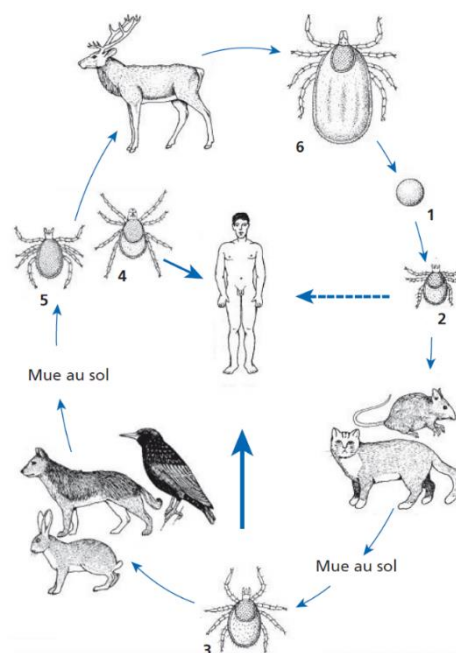


Figure 10 : Cycle de vie d'une tique dure triphasique telle qu'*Ixodes ricinus* (Mehlhorn,2008).

(1) Œufs pondus par les femelles, qui donnent des larves hexapodes. (2) Ces larves se nourrissent sur des petits mammifères pendant 3 jours environ, puis se laissent tomber au sol pour muer. Apparaissent les nymphes octopodes (3), qui se nourrissent également sur des mammifères ou des oiseaux pendant environ 5 jours. Elles se laissent à leur tour tomber au sol pour muer et se transformer en adulte. La recherche d'un dernier hôte s'effectue. C'est le plus souvent sur des grands mammifères comme des cervidés que les femelles (4, 6) vont se nourrir, car la quantité de sang prélevée est importante avec un repas sanguin d'environ 10 jours. Les mâles (5) ne se nourrissent que peu ou pas, mais sont retrouvés sur les hôtes pour l'accouplement. L'Homme n'est qu'un hôte accidentel, particulièrement piqué par les nymphes, plus rarement par les adultes qui se trouvent en quantité moins importante dans l'environnement ; l'Homme est rarement piqué par les larves qui se trouvent agrégées sur le site de ponte des femelles). (Mehlhorn, 2008)

I-1-c) Mode de vie, environnement et répartition

Mode de vie

Les tiques sont des ectoparasites intermittents: on observe une alternance de phases libres et parasitaires (Duvallat *et al.*, 2017) ; plus de 90 % du cycle se passe hors de l'hôte, sur les feuilles, le sol ou encore le nid de l'hôte (Mullen et Durden, 2018). Les métamorphoses, la ponte et l'incubation des œufs abordées dans la partie précédente (*cf.* I-1-b) ont lieu durant les phases de vie libre. Le repas sanguin sur l'hôte vertébré correspond à la phase parasitaire de la tique. Généralement les larves se déplacent peu et restent à proximité de la zone où les œufs ont été pondus, ceux-ci sont retrouvés en amas dans la nature (McCoy et Boulanger, 2015).



Figure 11 : Femelle d'*Ixodes ricinus* qui dépose ses œufs sur le sol © Hans Smid.

Les tiques du genre *Ixodes* sont exophiles, c'est-à-dire qu'après le repas sanguin elles vivent détachées de leur hôte, directement dans l'environnement. Leurs déplacements sont limités et utilisent une technique de chasse « à l'affût » avec la paire de pattes antérieures ouverte, exposant l'organe de Haller pour localiser l'hôte, analyser l'environnement et s'accrocher (*cf.* figure 12 ci-dessous) (McCoy et Boulanger, 2015).



Figure 12 : Femelle d'*Ixodes ricinus* en position de "chasse à l'affût" (Mehlhorn, 2008).

La survie de ces tiques et leur développement sont très dépendants des caractéristiques de l'environnement biotique, c'est-à-dire l'hôte mais également abiotique : l'environnement (Duvallat *et al.*, 2017).

Environnement de vie

Comme présenté précédemment, la phase de vie libre des tiques représente la majorité du cycle. Durant cette phase, les tiques sont particulièrement sensibles à la dessiccation et à la température ambiante.

Les caractères climatiques tels que l'hygrométrie et la température sont donc des éléments déterminants dans les conditions de l'environnement de vie d'*Ixodes ricinus*, en ayant une action directe sur leur développement et leur répartition. En effet, l'hygrométrie est un paramètre essentiel pour le développement et la reproduction des tiques et également pour la survie des stases immatures qui, par leur tégument peu chitinisés, supportent mal la dessiccation contrairement aux adultes (Pantchev *et al.*, 2009 ; Duvallat *et al.*, 2017). De plus, la température influe considérablement sur la durée des cycles des tiques par une action sur le développement et sur l'organogenèse. Cependant les tiques supportent une grande amplitude de températures : une survie est observée de -15°C à 35°C pour des individus à jeun, avec néanmoins une absence de développement de la tique en dessous de 7°C (Mannelli *et al.*, 2012 ; Perez et Rodhain, 1977a).

La végétation tient donc un rôle majeur en déterminant les conditions hydro-climatiques favorables aux tiques présentées précédemment. La canopée des arbres permet ainsi la création d'un microclimat constant favorable au développement des tiques (Pfäffle *et al.*, 2013). *Ixodes ricinus* évolue le plus souvent dans des milieux diversifiés ouverts ou semi-ouverts tels que des forêts ou des prairies. Elles sont retrouvées à proximité d'arbres à feuilles caduques : chênes, hêtres, châtaigniers, charmes et autres essences, sur les brins de graminées, ou des fougères (Perez et Rodhain, 1977b ; Perez et Rodhain, 1977a ; Duvallat *et al.*, 2017).

L'importance du lien tique-hôte vertébré dans le mode de vie d'*Ixodes ricinus* a été présenté précédemment (*cf.* I-1-b). Ces hôtes sont principalement issus de la faune sauvage (Baneth, 2014). Le biotope a donc une influence indirecte sur le cycle de vie des tiques par son action sur les hôtes, notamment les cervidés, dont le rôle est majeur pour la reproduction des tiques. Ainsi, un environnement de vie favorable pour les cervidés, c'est-à-dire des zones boisées avec de la nourriture à disposition avec des conditions plus favorables aux naissances et à la survie des jeunes, constituera par extension, un milieu de vie favorable aux tiques.

Répartition

Ixodes ricinus est l'espèce de tique la plus rencontrée en Europe. Cependant sa densité n'est pas uniforme et dépend des caractéristiques environnementales présentées précédemment qui sont déterminées par les conditions hydro-climatiques, de la végétation et de l'altitude (Tack *et al.*, 2012).

En France métropolitaine, *Ixodes ricinus* est présente sur presque la totalité du territoire, cette répartition est dynamique. En effet, secondairement au changement climatique, sa distribution à l'échelle du globe évolue avec une tendance à l'expansion (Ogden *et al.*, 2008). Par exemple, à la fin des années 70, les études de Perez et Rodhain énonçaient son absence des régions méditerranéennes (Perez et Rodhain, 1977a). Or, aujourd'hui il est possible d'observer cette espèce de tique dans ces régions même si elle reste moins présente que sur le reste du territoire (*cf.* figure 13). Au cours de l'année, la densité d'*Ixodes ricinus* peut être amenée à varier. En effet, celle-ci a tendance à augmenter à deux périodes principalement : au printemps et à l'automne. Cependant le réchauffement climatique modifie ces observations avec des populations de tiques qui restent plus stables en effectif tout au long de l'année (McCoy et Boulanger, 2015).

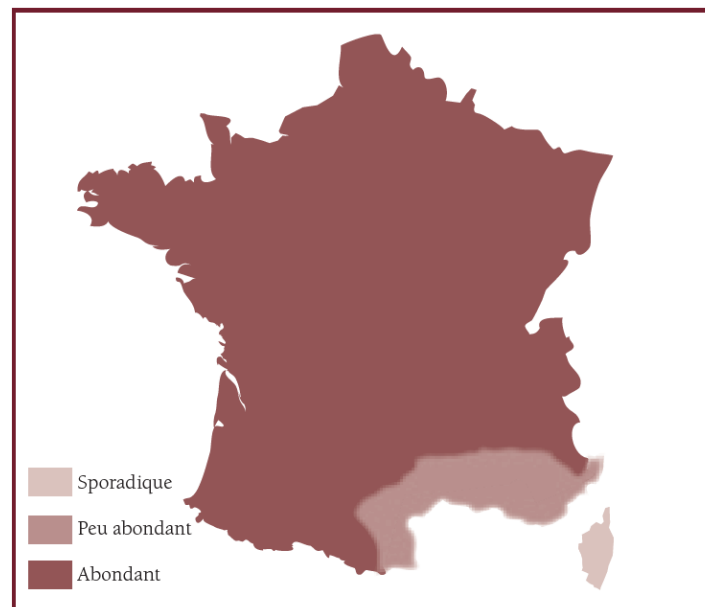


Figure 13 : Répartition d'*Ixodes ricinus*, d'après ESCCAP guide de bonnes pratiques : lutte contre les ectoparasites des chiens et des chats, octobre 2011.

Les effets du changement climatique peuvent être directs avec une action sur le cycle même de la tique ou bien indirects avec une action sur l'environnement et les hôtes comme le résume la figure 14 ci-dessous (Léger *et al.*, 2013).

L'impact direct du changement climatique sur le cycle de vie se traduit par exemple par une modification de l'activité des tiques suite à une augmentation de température de l'environnement. Par exemple, une augmentation de la température globale tout au long de l'année perturbera le niveau d'activité des tiques. Cette augmentation des températures limitera l'activité des tiques aux périodes les plus chaudes, c'est-à-dire l'été, mais pourra augmenter le niveau d'activité des tiques aux périodes initialement plus froides, notamment en période hivernale où le climat deviendra alors plus favorable pour *Ixodes ricinus* (Mannelli *et al.*, 2012).

L'impact indirect concerne les modifications du biotope secondaires au changement climatique. Comme énoncé précédemment, *Ixodes ricinus* est retrouvée dans un biotope particulier. Ainsi les particularités d'hygrométrie et de température d'une région et ses modifications au cours du temps déterminent le type de végétation présente et donc la répartition d'*Ixodes ricinus*.

Cela explique son absence ou sa moindre présence dans les régions méditerranéennes et à haute altitude où *Ixodes ricinus* devient rare à partir de 1200 mètres et absente à partir de 1500 mètres, régions dans lesquelles le biotope n'est pas favorable à son développement (Perez et Rodhain, 1977a). L'impact indirect du climat sur le cycle d'*Ixodes ricinus* et donc sur sa répartition se fait également en agissant sur les hôtes. C'est le cas des cervidés, comme présenté précédemment, dont le rôle est majeur pour la reproduction des tiques. Leur répartition et leur population est amenée à évoluer en Europe du Nord avec une expansion grâce à des conditions hydro-climatiques plus favorables. Cela pourra à terme entraîner une augmentation et une extension des populations de tiques.

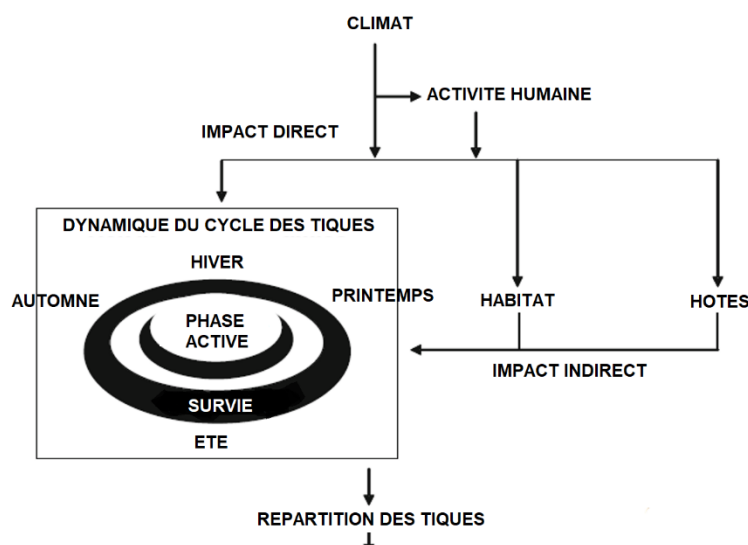


Figure 14 : Illustration schématique des effets directs et indirects du changement climatique sur la densité des tiques (modifié d'après Léger *et al.*, 2013).

I-2) L'agent pathogène de la maladie de Lyme : une bactérie du genre *Borrelia*

Les agents pathogènes responsables de la Borréliose de Lyme sont regroupés sous un complexe de plusieurs bactéries portant le nom de *Borrelia burgdorferi sensu lato*. L'objectif est ici de présenter les caractéristiques et particularités des agents composants ce complexe.

I-2-a) Approche taxonomique

I-2-a-1) Le genre *Borrelia* ou le genre *Borrelia*

L'ordre des spirochètes ou *Spirochaetales* comprends des bactéries de la famille des *Spirochaetaceae* mais aussi des *Leptospiraceae*. Au sein des *Spirochaetaceae* il est possible d'observer les genres *Borrelia*, *Borrelia* et *Treponema*. Les genres *Borrelia* ou *Borrelia* comprennent les bactéries responsables de la Borréliose de Lyme et des fièvres récurrentes. Les bactéries appartenant au genre *Treponema* sont les pathogènes responsables de la Syphilis. La famille des *Leptospiraceae*, comprenant les bactéries du genre *Leptospira*, représente les agents de la leptospirose (cf figure 12). Les bactéries des fièvres récurrentes représentent au moins 29 espèces recensées, qui sont transmises par des tiques molles mais également des poux (Schramm *et al.*, 2013).

Autrefois, les agents pathogènes responsables de la Borréliose de Lyme étaient regroupés avec des agents causaux des fièvres récurrentes sous le genre *Borrelia*. Depuis quelques années, certains bactériologistes dont Alan G. Barbour, Mobolaji Adeolu et Radhey S. Gupta proposent un découpage plus précis de la taxonomie en séparant des agents de fièvres récurrentes sous le genre *Borrelia* et les agents de la Borréliose de Lyme sous le genre *Borrelia*. Les arguments avancés en faveur de ce découpage sont des différences génétiques et phénotypiques entre ces 2 sous genres de spirochètes avec notamment des différences au niveau des séquences d'ARN 16S (Adeolu et Gupta, 2014). Leur distinction en deux genres séparés permettrait une meilleure compréhension et une diagnose plus précise ainsi que de meilleurs traitements des maladies induites par ces bactéries (Barbour *et al.*, 2017). Cependant, ce découpage n'est pas encore très répandu dans la littérature. Ainsi, dans la suite de cette thèse, pour des raisons de simplicité et d'uniformité, les agents causaux de la Borréliose de Lyme seront considérés comme appartenant au genre des *Borrelia* et plus précisément au complexe *Borrelia burgdorferi sensu lato*.

Embranchement : <i>Spirochaetae</i>			
Classe : <i>Spirochaetae</i>			
Ordre : <i>Spirochaetales</i>			
Famille : <i>Spirochaetaceae</i>			Famille : <i>Leptospiraceae</i>
Genre : <i>Borrelia</i> ou <i>Borrelia</i>	Genre : <i>Borrelia</i>	Genre : <i>Treponema</i>	Genre : <i>Leptospira</i>
Espèces : <ul style="list-style-type: none"> <i>B. burgdorferi</i> <i>B. afzelii</i> <i>B. garinii</i> <i>B. valaisiana</i> <i>B. bavariensis</i> <i>B. spielmanii</i> <i>B. bissettii</i> <i>B. lusitania</i> <i>B. chilensis</i> <i>B. japonica</i> <i>B. mayonii</i> <i>B. finlandensis</i> ... 	Espèces : <ul style="list-style-type: none"> <i>B. parkeri</i> <i>B. turicata</i> <i>B. coriaceae</i> <i>B. hermsii</i> <i>B. anserina</i> <i>B. duttonii</i> <i>B. recurrentis</i> <i>B. crocidurae</i> <i>B. hispanica</i> <i>B. persica</i> <i>B. miyamotoi</i> ... 	Espèce : <i>T. pallidum</i>	Espèces: <i>Leptospira spp</i>
Agents de la Borréliose de Lyme	Agents de Fièvres récurrentes	Agent de la Syphilis	Agents de la Leptospirose

Figure 15 Classification des spirochètes dont les agents de la Borréliose de Lyme, les listes d'espèces et le groupe *B.burgdorferi sensu lato* ne sont pas exhaustifs (Schramm, 2013 ; Adeolu et Gupta, 2014 ; Barbour et al.,2017).

I-2-a-2) Le complexe *Borrelia burgdorferi sensu lato*

Espèces composant le complexe

Le complexe *Borrelia Burgdorferi sensu lato* regroupe environ 22 espèces bactériennes présentant de fortes ressemblances génétiques avec des différences écologiques mais dont le point commun est d'être transmises par le même type de tiques du genre *Ixodes* avec pour hôtes réservoirs, des petits et moyens mammifères (Margos *et al.*, 2020 ; Bobbi S Pritt *et al.*, 2016).

Il est possible de séparer ces 22 espèces constituant le complexe *Borrelia Burgdorferi sensu lato* en 2 sous-groupes.

Un premier groupe dont le pouvoir pathogène des espèces qui le compose a été mis en évidence, chez le chien mais surtout chez l'Homme pour les 3 espèces les plus fréquentes qui sont : *B. Burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, et *B. afzelii*. Il est également possible d'y joindre : *B. spielmanii*, *B. bavariensis* dont le pouvoir pathogène chez l'Homme a été mis en évidence et *B. valaisiana*, *B. lusitaniae*, *B. bissettii* ainsi que *B. mayonii* pour qui, un isolement chez des patients a été effectué sans mettre clairement en évidence un pouvoir pathogène de ces espèces (McCoy et Boulanger, 2015).

Un second groupe, dont les représentants n'ont pas encore été isolés chez l'Homme et dont la prévalence est faible avec un pouvoir pathogène inconnu, en particulier chez le chien. On retrouve dans ce second groupe notamment : *B. americana*, *B. andersoni*, *B. californiensis*, *B. caroliensis*, *B. japonica*, *B. tanuki*, *B. turdi*, *B. yangtze*, *B. chilensis*, *B. maritima* (Rudenko *et al.*, 2011 ; Ivanova *et al.*, 2014 ; Bobbi S. Pritt *et al.*, 2016)

Répartition géographique

Les espèces bactériennes composant le complexe *Borrelia burgdorferi sensu lato* sont réparties de manière assez caractéristique à l'échelle de la planète. Cette répartition est déterminée principalement par la présence de leur principal vecteur : les tiques du genre *Ixodes*. Ainsi, ces espèces bactériennes sont retrouvées quasi exclusivement dans l'hémisphère nord dès lors que les paramètres hydro climatiques sont favorables et que les hôtes réservoirs sont présents ; leur distribution dans cet hémisphère est ainsi assez large (Margos *et al.*, 2020). On peut donc retrouver la Borréliose de Lyme principalement dans toute l'Europe, en Asie et en Amérique du Nord.

Plus précisément, on retrouve *Borrelia burgdorferi sensu stricto* en Europe de l'Ouest et en Amérique du Nord où elle est presque la seule espèce pathogène présente, *Borrelia garinii*, *B. afzelii* et *B. bavariensis* sont retrouvées en Europe et en Asie. En Europe occidentale, ce sont les espèces *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii* et *B. afzelii* qui sont les plus prévalentes. *B. valaisiana* est principalement présente en Europe, elle peut également être retrouvée occasionnellement en Asie, notamment au Japon. *Borrelia lusitaniae* est retrouvée en Europe du Sud. La carte présentée ci-dessous (figure 13) décrit la localisation de certaines espèces du complexe *Borrelia burgdorferi sensu lato* à l'échelle du globe (Margos *et al.*, 2011 ; Schramm *et al.*, 2013).

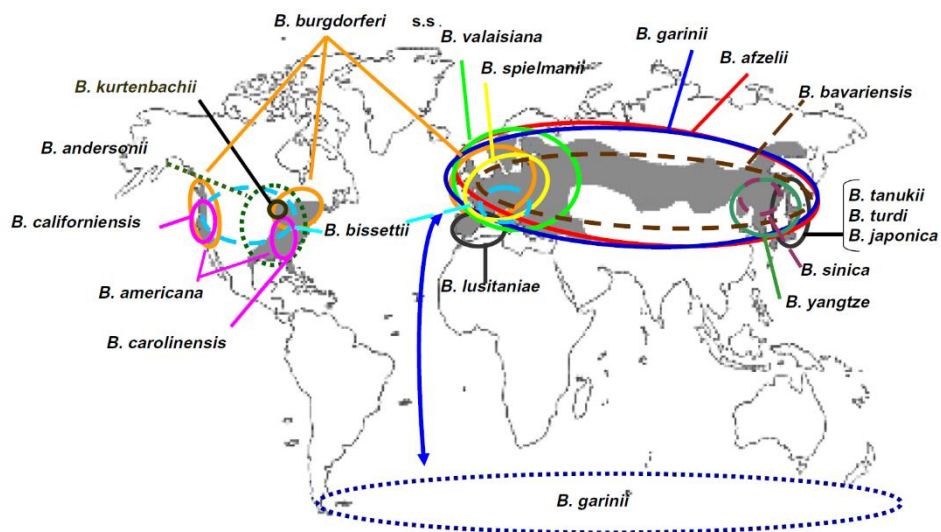


Figure 16 : Carte de répartition des différentes espèces de bactéries appartenant au genre *Borrelia*. Les zones grisées correspondent à la répartition des tiques du genre *Ixodes* (Margos *et al.*, 2011).

I-2-b) Caractéristiques générales des *Borrelia*

I-2-b-1) Morphologie, structure

Les bactéries du genre *Borrelia* présentent comme les autres spirochètes une structure particulière qui peut être mise en évidence en microscopie optique à fond noir. En effet, celles-ci présentent une morphologie hélicoïdale avec 5 à 10 spires régulières et larges (cf. figure 17) et une motilité caractéristique assurée grâce aux flagelles. Leur taille est de 4 à 30µm de long pour 0,2 à 0,5µm de diamètre. Ce sont des bactéries qui présentent des similitudes avec des bactéries Gram négatif mais qui ne sont pas des bactéries Gram négatif. Celles-ci ne fixent pas la coloration de Gram et elles ne possèdent pas de lipopolysaccharide (Schramm *et al.*, 2013).

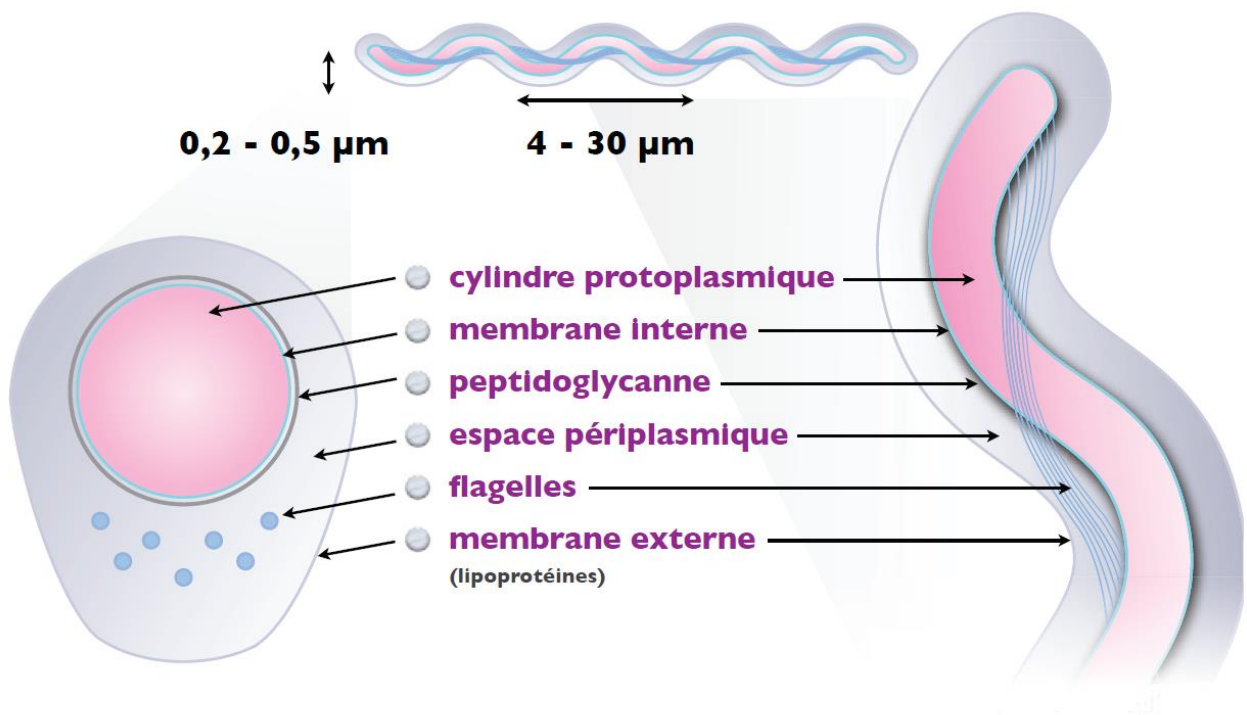


Figure 17 : Structure des bactéries du genre *Borrelia*, d'après Schramm *et al.*, 2013.

La structure des bactéries du genre *Borrelia* est également singulière : celles-ci sont composées d'un cylindre protoplasmique interne qui correspond au corps cellulaire délimité par une membrane cytoplasmique et une très fine paroi de peptidoglycanes. L'espace périplasmique plus externe contient entre 7 et 30 flagelles qui confère à la bactérie sa motilité particulière ainsi que sa forme hélicoïdale. En périphérie on retrouve une membrane externe composée de polypeptides et de lipoprotéines (Schramm *et al.*, 2013).

I-2-b-2) Protéines intervenant dans la pathogénie des Borrelia

La membrane externe des *Borrelia* présente de nombreuses protéines de surfaces impliquées dans la pathogénie des bactéries ainsi que dans leur capacité d'échappement au système immunitaire et d'adaptation de la bactérie à une grande diversité d'hôtes. On retrouve ainsi plusieurs types de protéines avec notamment : les outer surface protein « Osp » ; les protéines régulatrices du complément appartenant au groupe « CRASP » (complement regulator acquiring surface protein) ; la protéine « VlsE » produit de l'expression du gène : variable major protein-like sequence expressed ; ainsi que les protéines de fixation à l'hôte, les « Dbp » (decorin binding protein) (Schramm *et al.*, 2013). Ces protéines sont pour la plupart très immunogènes et sont utiles pour la recherche de l'infection au niveau sérologique.

Les protéines de surface Osp

Les protéines de surface Osp sont les protéines majeures de la pathogénie des *Borrelia* et notamment dans l'évitement face au système immunitaire de l'hôte grâce à une synthèse variable de ces protéines selon les stades d'infection (Mannelli *et al.*, 2012). OspA est constituée de 21 feuillets β et une courte portion C-terminale en hélice α . Cette protéine OspA est exprimée lorsque *Borrelia burgdorferi* transite dans l'intestin de la tique. OspA se lie alors à des protéines réceptrices de la tique nommées TROSPA (Wakamoto *et al.*, 2020). OspB est une autre protéine de surface qui comme OspA semble être impliquée dans le maintien de la bactérie dans le tube digestif de la tique lors des repas sanguins pour éviter sa destruction (Kenedy *et al.*, 2012). L'expression d'OspA décroît une fois que le repas sanguin débute tout en activant la synthèse d'une autre protéine de surface : OspC. Cette protéine de surface reste exprimée au cours du repas et lors des premiers stades de l'infection notamment lors de la migration de la bactérie vers les glandes salivaires de la tique (Anguita *et al.*, 2003). A son arrivée dans les glandes salivaires, OspC se lie à d'autres protéines notamment Salp15, ce qui permet de protéger le spirochète de la réponse immunitaire de l'hôte et facilite ainsi l'infection de l'hôte (Schuijt *et al.*, 2011 ; Mannelli *et al.*, 2012). Les protéines de surface OspA et C présentent également la particularité de se lier au plasminogène pour le transformer en plasmine, inhibant ainsi l'activité du complément, favorisant la survie du spirochète dans les tissus de l'hôte (Kurokawa *et al.*, 2020).

Les protéines régulatrices du complément

Les bactéries du complexe *Borrelia burgdorferi sensu lato* ont la faculté d'empêcher l'action du complément pour échapper à la réponse immunitaire de l'hôte et permettre son infection. Les protéines qui permettent cela sont regroupées dans un groupe appelé CRASP (complement regulator acquiring). On retrouve au sein de ce groupe les protéines CspA et CspZ par exemple. Celles-ci sont capable de bloquer l'activation du complément en se liant au facteur H qui est un facteur d'inhibition de l'activité du complément (Parente et al., 2017). D'autres protéines comme les OspE ont également cette capacité de fixation au facteur H du complément pour inhiber son fonctionnement (Lin et al., 2020).

La protéine VisE

La protéine VisE contient des séquences variables représentant un atout dans l'échappement face aux défenses immunitaires de l'hôte mais une zone reste invariante. Cette zone, correspondant à 25 acides aminés, est nommée C6, elle constitue une cible de choix pour le diagnostic sérologique de l'infection par les bactéries du complexe *Borrelia burgdorferi sensu lato* (F. T. Liang et al., 2000 ; Indest et al., 2001).

La protéine de motilité : la flagelline

Les spirochètes du genre *Borrelia* présentent une motilité particulière conférée par les 7 à 30 flagelles de l'espace périplasmique. Les flagelles sont principalement composés d'une flagelline FlaB. Cette protéine présente des propriétés très immunogènes (Brisson et al., 2012).

Les protéines de liaison aux tissus : Dbp

Borrelia burgdorferi sensu lato est capable de se lier aux tissus de l'hôte lors de son infection. Cette particularité est déterminante dans sa pathogénicité. Ceci est permis notamment par les protéines Dbp (Decorin binding protein) (Salo et al., 2011 ; Imai et al., 2013).

I-2-b-3) Aspects génétiques

Le génome de *Borrelia burgdorferi sensu lato* est de taille réduite, environ $1,5 \cdot 10^6$ paires de bases, il comprend un chromosome linéaire de petite taille (environ $900 \cdot 10^3$ paires de bases) et 21 plasmides linéaires et circulaires de taille variable allant de $5 \cdot 10^3$ à $56 \cdot 10^3$ paires de bases. L'ensemble des plasmides représente 40 % du génome (Stewart *et al.*, 2005 ; Schramm *et al.*, 2013). Le génome des bactéries du genre *Borrelia* est singulier. En effet, celui-ci possède un chromosome linéaire, et non pas circulaire comme la plupart des bactéries, ainsi que des plasmides linéaires. Cette association est rare.

De plus, *Borrelia burgdorferi sensu lato* avec ses 21 plasmides, représente l'espèce bactérienne connue avec le plus grand nombre de plasmides. Les quelques 900 gènes qui composent le chromosome linéaire codent des protéines dont les rôles sont variables : gestion du matériel génétique (réplication, traduction et transcription) ; transport membranaire ; protéines nécessaires au métabolisme énergétique. Seulement peu de protéines pour le métabolisme sont transcrites ; cela explique la dépendance énergétique du spirochète à l'hôte. L'activité des plasmides est peu connue : seulement 8 % des gènes portés par les plasmides codent des protéines dont la fonction est connue dont la plupart sont des protéines de surface (Stewart *et al.*, 2005 ; Brisson *et al.*, 2012).

I-2-c) Pouvoir pathogène de Borrelia burgdorferi sensu lato

I-2-c-1) Infection et persistance au sein de la tique

Infection de la tique

L'infection de la tique se fait lors d'un repas sanguin sur un vertébré contaminé. La plupart du temps celle-ci a lieu lors de la stase larvaire et le repas dure alors environ 72 à 96 heures durant lesquelles la tique est ancrée grâce à l'hypostome dont le maintien est assuré par un ciment formé de glycoprotéines (*cf.* figure 5 partie I-1-a-3) (Duvallet *et al.*, 2017). Comme présenté précédemment (*cf.* partie I-1-a-3), la salive sécrétée par la tique joue un rôle fondamental lors du repas sanguin. Celle-ci agit sur plusieurs leviers afin de favoriser la prise de sang avec des substances vasoactives et inhibant la coagulation.

L'arrivée de *Borrelia burgdorferi* sur le site du repas sanguin est stimulée par des facteurs chimiques protéiques attractifs comme SALP12 relargués dans la salive assurant sa transmission à la tique.

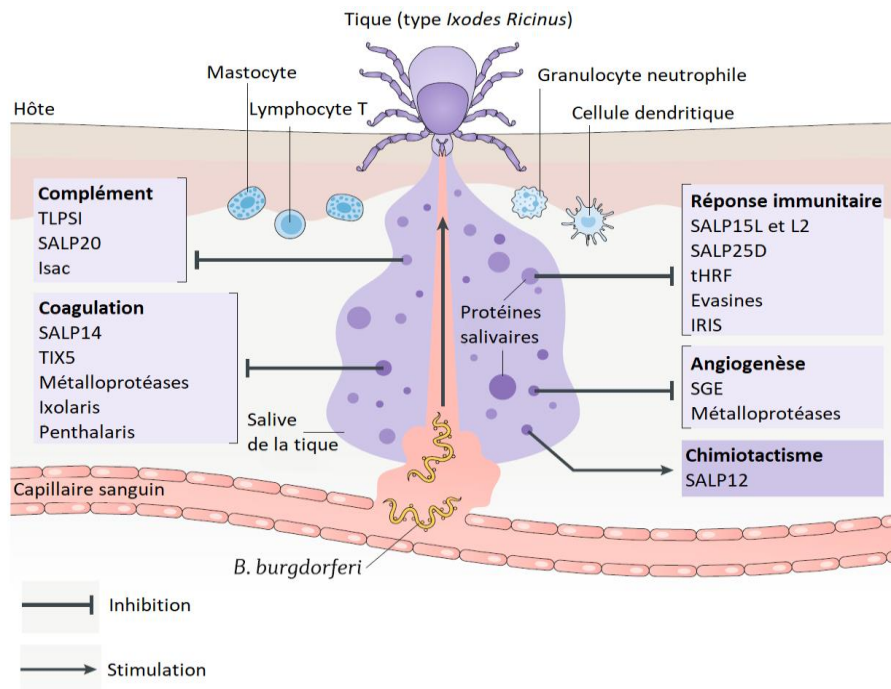


Figure 18 : Rôle de la salive de la tique lors du repas sanguin : la liste des protéines salivaires et de leurs différents rôles n'est pas exhaustive, modifié d'après Kurokawa et al., 2020.

Une autre technique de transmission de la bactérie depuis l'hôte vers la tique est possible, celle-ci se nomme « co-repas » ou « *co-feeding* » en anglais. Le principe de cette transmission repose sur un passage de bactéries de tiques infectées vers des tiques non infectées, effectuant un repas en même temps et de manière rapprochée sur un hôte intermédiaire. Ce passage de proche en proche se fait sans infection systémique. Cette transmission est possible dans le cadre d'un repas de longue durée comme c'est le cas lors des stases larvaires et nymphales,. Il est facilité lors de regroupements de tiques sur la peau d'un hôte. L'intervention de ce mode de transmission est controversée et il apparait que son efficacité dépend du type de *Borrelia* considéré. Ainsi, le *co-feeding* serait plus efficace en Europe notamment pour *Borrelia afzelii* et *Ixodes ricinus* contrairement à ce qui est observé en Amérique du Nord avec *Borrelia burgdorferi sensu stricto* et *Ixodes scapularis* (Voordouw, 2015).

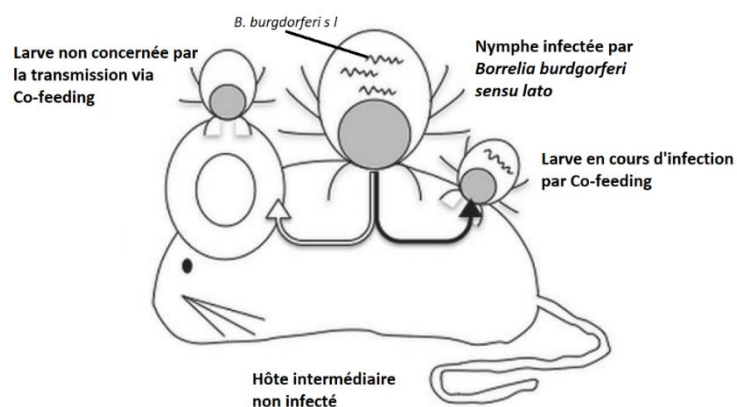


Figure 19 : Transmission à une larve naïve de *Borrelia burgdorferi sensu lato* par *co-feeding* par une nymphe infectée modifié d'après Voordouw, 2015.

Il existe un dernier mode de transmission, la voie transovarienne où une tique femelle infectée peut transmettre certaines bactéries à sa descendance. Cela est possible via l'infection généralisée touchant également les ovaires. Cependant, il apparaît que ce mode de transmission ne soit pas décrit pour les bactéries du complexe *Borrelia burgdorferi sensu lato* (Voordouw, 2015).

Survie au sein de la tique

A l'issue du repas sanguin, la bactérie ingérée se multiplie dans l'hémolymphe et migre très rapidement vers le tube digestif de la tique. Dès les 24 premières heures post-repas on la retrouve dans l'intestin, sa concentration maximum est atteinte en 48 heures. *Borrelia burgdorferi sensu lato* migre continuellement de l'intestin vers les caeca latéraux où elle reste alors en attente, formant des petits amas dans les espaces intercellulaires et dans les microvillosités intestinales, jusqu'au prochain repas. Ce mécanisme est permis par la présence sur le spirochète de protéines de surface Osp présentées précédemment, les protéines OspA permettent de maintenir la bactérie dans l'intestin *via* leur liaison aux protéines TROSPA présentes sur l'épithélium intestinal (Wakamoto *et al.*, 2020). La protéine de surface OspB est également impliquée empêchant la destruction de la bactérie dans l'intestin de la tique (Kenedy *et al.*, 2012).

Une fois le repas sanguin terminé, la larve tombe au sol et mue en nymphe, par la suite, la nymphe cherchera un nouvel hôte, le spirochète survivant au sein de son tube digestif notamment grâce aux mécanismes présentés ci-dessus. Pour la femelle adulte fécondée, le repas est suivi de la ponte puis la mort de celle-ci (Duvallat *et al.*, 2017).

I-2-c-2) Passage de Borrelia burgdorferi sensu lato de la tique à l'hôte

Comme expliqué précédemment, les bactéries du genre *Borrelia* nécessitent un repas sanguin d'une tique du genre *Ixodes* pour être transmises (Littman, 2013). Lors du repas, le spirochète n'est pas transmis immédiatement et la durée dépend de l'espèce *Borrelia* considérée, on peut retenir que celle-ci peut avoir lieu entre 12 et 48 heures post piqûre de tique (Crippa *et al.*, 2002 ; Otranto, 2018).

Lors de la transmission à l'hôte, le repas sanguin débute comme pour la phase de contamination de la tique. C'est-à-dire avec l'enfoncement de l'hypostome et la libération de substances salivaires aux rôles variés présentés dans la partie I-2-c-1 favorisant le repas sanguin. La première phase du repas sanguin, correspond à une phase lente de gorgement de la tique, celle-ci dure environ 72 heures. Durant cette phase, les *Borrelia* qui présentaient une activité ralentie dans le tube digestif de la tique reprennent leur multiplication rapidement après le début du repas (Goldstein, 2017).

Après 48 heures de repas, les bactéries sont retrouvées dans les glandes salivaires. Les mécanismes basés sur les protéines de surfaces de type Osp présentés précédemment se mettent en fonctionnement, permettant aux spirochètes d'échapper aux défenses immunitaires de la tique pour éviter leur lyse. Ainsi, l'expression d'OspA décroît alors que celle de l'OspC augmente et reste importante durant tout le repas, notamment lors de la migration de la bactérie vers les glandes salivaires de la tique (Anguita *et al.*, 2003 ; Schuijt *et al.*, 2011). La transmission de *Borrelia Burgdorferi sensu lato* est désormais possible *via* la salive de la tique.

La réponse immunitaire de l'hôte est alors bloquée grâce à des molécules présentes dans la salive, évitant ainsi le rejet de la tique et la destruction du spirochète par les défenses de l'hôte. Cette action s'effectue à la fois sur l'immunité innée et sur l'immunité acquise. L'action sur l'immunité innée se base sur une inhibition de l'activité du complément et une réduction de la lyse bactérienne par différentes molécules comme les protéines Salp 15 et 20, ISAC et IxAC (Marchal *et al.*, 2009 ; McCoy et Boulanger, 2015)

Plusieurs molécules salivaires ont également une activité inhibitrice de la réponse immunitaire acquise. On retrouve encore une fois le rôle de Salp15, combiné avec la protéine de liaison à l'interleukine 2 (IL-2 *binding protein*) et la molécule Iris ; celles-ci inhibent l'activité des lymphocytes T CD4+. La Sialostatine inhibe l'activité des lymphocytes T CD8+. La production d'anticorps est également réduite grâce aux protéines BIP qui inhibent l'activité des lymphocytes B. Les cellules dendritiques voient leur activité également réduite sous l'action de Salp15 et de PGE-2 (McCoy et Boulanger, 2015).

Retenons le rôle particulier de la protéine salivaire Salp15 qui est une des premières exprimée, stimulée par *Borrelia burgdorferi*. Cette protéine est capable d'agir directement pour inhiber l'activité de l'immunité acquise comme présenté précédemment mais elle permet également au spirochète d'échapper aux anti corps anti-OspC en se liant aux protéines de surface OspC (Ramamoorthi *et al.*, 2005).

I-2-c-3) Dissémination au sein de l'hôte

Une fois libérée par les glandes salivaires, *Borrelia burgdorferi* se retrouve dans la matrice extracellulaire où elle progresse grâce à ses nombreux flagelles et à sa liaison aux protéines de la matrice de l'hôte. Chez l'Homme, cette migration dans la matrice extracellulaire cutanée entraîne l'érythème migrant pathognomonique qui n'est pas décrit chez le chien.

Cette liaison est notamment permise par les protéines de liaison Dbp présentées précédemment. La liaison a lieu avec des éléments de la matrice : intégrines, protéoglycanes, glycosaminoglycanes, laminine, fibronectine, collagène. Cela constitue la migration tissulaire des *Borrelia*. Cette particularité détermine le tropisme de la bactérie pour les différents systèmes qu'elle peut atteindre : cutané, neurologique, cardiaque, articulaire (Krupka et Straubinger, 2010). Cependant, celles-ci présentent également la particularité de pouvoir être transmises par voie sanguine et lymphatique. La bactériémie est toutefois fugace et très rarement observée en pratique.

Le mécanisme pathogénique associé à *Borrelia burgdorferi* n'est pour l'instant pas clairement élucidé comme on le présentera dans la partie I-3-e-2 avec l'étude de la néphrite de Lyme. L'hypothèse majeure serait un processus de nature immunopathologique.

I-2-c-4) Persistance de Borrelia burgdorferi sensu lato chez l'hôte

La persistance du spirochète au sein de l'hôte est permise grâce à de nombreux mécanismes d'échappement notamment grâce aux protéines présentées précédemment comme les protéines régulatrices du complément CspA et CspZ ou les OspE inhibant le complément en se liant au facteur H (Parente *et al.*, 2017). Le complément est également inhibé par l'action des OspA et OspC et leur liaison au plasminogène (Kurokawa *et al.*, 2020). La protéine VlsE, qui s'exprime uniquement une fois que le spirochète a pénétré l'hôte mammifère, contient une région antigénique exposée qui est variable dans le temps. Cela représente un atout dans l'échappement face aux défenses immunitaires de l'hôte en lui permettant de ne pas être reconnue (F. T. Liang *et al.*, 2000 ; Indest *et al.*, 2001).

I-2-d) Réponse immunitaire chez l'hôte

Comme nous l'avons vu précédemment dans la partie I-2-c-2, l'infection de l'hôte par *Borrelia burgdorferi* entraîne une réaction du système immunitaire de l'hôte. Cette réaction se fait par deux leviers : la réponse immunitaire innée et la réponse immunitaire acquise. La réponse immunitaire acquise peut être découpée en deux modes d'action : une phase rapide avec la réponse à médiation cellulaire où interviennent les lymphocytes T, celle-ci met environ une dizaine de jours à se mettre en place. Durant la phase plus lente, la réponse à médiation humorale a lieu 15 à 20 jours après l'infection, cette phase est associée à une production d'anticorps par les lymphocytes B. Ces anticorps sont dirigés vers des antigènes de *Borrelia burgdorferi* et notamment les protéines de surfaces ou la partie C6 de la protéine VlsE.

Des travaux ont permis de mettre en évidence la cinétique des différents anticorps produits durant les 3 premiers mois après une infection expérimentale par *Borrelia burgdorferi*.

Ainsi, il a été observé que des anticorps anti-OspC sont retrouvés dès 2 semaines post infection mais ceux-ci décroissent dès 7 à 11 semaines et ne sont potentiellement plus détectables après 3 mois. Cette présence précoce d'anticorps anti-OspC est concordante avec la stratégie d'évitement au système immunitaire de l'hôte mise en place par le spirochète qui exprime cette protéine de surface dès le début du repas sanguin (Schuijt *et al.*, 2011 ; Mannelli *et al.*, 2012 ; Kurokawa *et al.*, 2020). De par leur cinétique rapide, la présence d'anticorps anti-OspC traduit ainsi une exposition ou une réexposition récente pour un animal non vacciné. Pour un animal vacciné, il apparaît que les anticorps anti-OspC augmentent à nouveau lors d'une infection naturelle sur le terrain, agissant ainsi comme un booster de la réponse immunitaire induite par le vaccin (Littman *et al.*, 2018).

Des anticorps anti-OspF et anti-C6 sont produits dès 3 semaines post infection et leur titre augmente significativement jusque 3 mois post infection (Wagner *et al.*, 2012 ; Liang *et al.*, 2000). Leur présence pérenne à des titres importants après 3 mois est suspectée notamment d'après l'étude de séropositivité chez des chiens non traités, la figure 20 ci-dessous représente la variation de ces différents titres en anticorps au cours du temps (Wagner *et al.*, 2012).

Les anticorps anti OspA sont principalement utilisés comme marqueurs de la vaccination mais leur observation peut être transitoire peu de temps après une infection ou dans certains cas d'infection chronique comme ce qui est décrit chez l'Homme. En effet, dans un but d'échappement à la réponse immunitaire de l'hôte, *Borrelia burgdorferi* modifie l'expression de ces protéines de surfaces (Littman *et al.*, 2018).

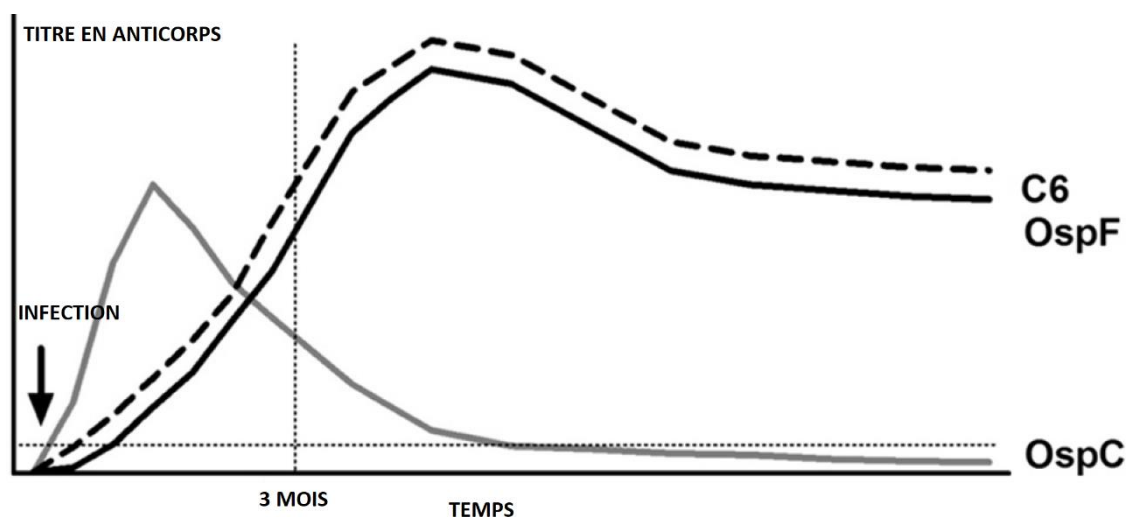


Figure 20 : Titres en anticorps anti-C6, anti-OspF et anti-OspC retrouvés chez des chiens post infection expérimentale par *Borrelia burgdorferi* (modifié d'après Wagner *et al.*, 2012).

I-3) Expression clinique chez le chien

Chez le chien, le manque de surveillance régulière du pelage après les balades implique que la plupart du temps, le moment exact de l'infection par la piqûre de tique reste inconnu. Une fois le chien contaminé, tous ne développeront pas la maladie. En effet, expérimentalement, environ 75 % des chiens exposés volontairement deviennent infectés, selon les auteurs ce pourcentage peut varier entre 50 et 75 % et seulement 5 % des chiens séropositifs deviendront symptomatiques (Krupka et Straubinger, 2010).

Contrairement à l'expression clinique chez l'Homme on ne peut pas distinguer 3 stades cliniques successifs chez le chien.

Les 2 principales manifestations cliniques de la maladie de Lyme sont une arthrite et une néphrite (Littman *et al.*, 2018).

Des signes non spécifiques et non systématiques peuvent être rapidement observés, cependant ils sont souvent mal ou peu observés par les propriétaires et l'épisode aigu passe inaperçu et disparaît après quelques jours. Ces signes sont : fièvre, abattement, boiterie, lymphadénomégalie régionale proche de la piqûre. Une réaction inflammatoire rougeâtre circulaire de l'ordre du centimètre peut être observée autour de la piqûre celle-ci disparaît quelques jours après le retrait de la tique. Il ne faut pas confondre cette réaction avec l'érythème migrant observable chez l'Homme mais qui n'est pas décrit chez le chien (Krupka et Straubinger, 2010).

I-3-a) Forme asymptomatique

L'expression la plus courante de la Borréliose de Lyme est asymptomatique. En effet, environ 95 % des chiens infectés resteront asymptomatiques même s'ils sont séropositifs pour *Borrelia burgdorferi*. Le lien entre séropositivité et expression clinique n'est donc pas clairement établi (Littman *et al.*, 2018 ; Littman *et al.*, 2006 ; Ettinger *et al.*, 2017).

I-3-b) Syndrome fébrile

Une forme d'infection par *Borrelia burgdorferi* se manifeste par des signes cliniques peu spécifiques. Cette expression sous forme de syndrome fébrile, se traduit par de l'hyperthermie observée jusque dans 50 % des cas selon certaines études (Gatellet *et al.*, 2019). Il est possible d'observer conjointement ou non, de l'anorexie, une perte de poids et une léthargie (Borys *et al.*, 2019 ; Ettinger *et al.*, 2017).

Les caractéristiques de cette forme clinique restent peu discriminantes pour suspecter une forme clinique de Borréliose de Lyme mais cela peut motiver une recherche plus poussée avec la réalisation de tests diagnostiques (*cf.* partie I-4) ou alors venir conforter un tableau clinique associant une boiterie et un historique d'exposition à *Borrelia burgdorferi*.

I-3-c) Le cas particulier du Bouvier Bernois

Depuis de nombreuses années, plusieurs études tendent à montrer que les Bouviers Bernois présentent plus fréquemment des néphropathies que les autres races de chien et notamment une néphropathie familiale sous forme de glomérulonéphrite membrano-proliférative (Preyß-Jägeler *et al.*, 2020 ; Minkus *et al.*, 1994).

De plus, les Bouviers Bernois ont une séropositivité à *Borrelia burgdorferi sensu lato* supérieure à des chiens d'autres races sans pour autant être plus cliniques que d'autres races de chiens. En effet, dans une étude on peut voir que des anticorps anti *Borrelia burgdorferi* peuvent être retrouvés chez près de 44,6 % des Bouviers Bernois (88/197) contre 21,1 % des chiens contrôles (12/57) ($p=0,001$) de races diverses vivant dans une région similaire (Preyß-Jägeler *et al.*, 2020). Certaines études mettent en évidence des taux de séroconversion encore plus importants : 92 Bouviers Bernois sur 160 soit 58% présentent des anticorps anti *Borrelia burgdorferi* dans une étude contre 9 chiens sur 61 dans la population contrôle soit 15 % ($p<0,001$) (Gerber *et al.*, 2007).

Les Bouviers Bernois présentent une infection concomitante à *Anaplasma phagocytophilum* plus fréquemment que des chiens d'autres races : 22,3 % contre 1,8 % ($p<0,001$) (Preyß-Jägeler *et al.*, 2020). Certaines études montrent que les affections à *Anaplasma phagocytophilum* seules ne sont pas plus fréquentes chez les Bouviers Bernois ce qui laisserait penser que l'origine de cette séroconversion supérieure des Bouviers Bernois à *Borrelia burgdorferi* ne serait pas due à une exposition supérieure aux tiques (Littman *et al.*, 2018).

Aujourd'hui, aucune explication n'est trouvée à cette séroconversion plus importante des Bouviers Bernois pour *Borrelia burgdorferi* contrairement à d'autres races. Une hypothèse énoncée dans plusieurs études serait une prédisposition raciale aux infections à *Borrelia burgdorferi* avec une relation génétique entre les chiens séropositifs (Littman *et al.*, 2018 ; Gerber *et al.*, 2007).

I-3-d) Arthrite du carpe et du jarret

La migration des bactéries de type spirochète dans les tissus et articulation entraîne une réaction inflammatoire locale avec de la douleur, et un gonflement qui peuvent aboutir à une boiterie qui peut être sévère et durer de 2 à 5 jours en touchant une ou plusieurs articulations (Krupka et Straubinger, 2010). Dans plus de 50 % des cas de Borréliose de Lyme chez les chiens européens, des troubles musculosquelettiques sont rapportés ; la boiterie n'est pas systématiquement décrite car plus difficilement observable particulièrement lorsque celle-ci touche les deux membres antérieurs ou postérieurs simultanément (Gatellet *et al.*, 2019). Une lymphadénomégalie locale peut être observée (Ettinger *et al.*, 2017).

La boiterie touche généralement le membre le plus proche de la piqûre de tique, elle est intermittente et peut réapparaître 2 à 3 semaines après avoir disparu sur le même membre ou un autre.

Chez les chiens naturellement infectés, la résurgence de la boiterie est souvent associée à un abattement, de la fièvre, et des difficultés à se déplacer notamment dans les escaliers.

I-3-e) La néphrite de Lyme

I-3-e-1) Description, animaux atteints

La néphrite de Lyme est la forme clinique la plus sévère de la maladie de Lyme qui se traduit par une néphropathie avec perte de protéines. Cette forme clinique est rare chez l'Homme mais serait observée dans 1 à 10 % des chiens affectés par *Borrelia burgdoferi*, elle fut mise en évidence pour la première fois chez le chien en 1997 (Littman, 2013 ; Borys *et al.*, 2019).

Les chiens touchés par cette forme clinique sont jeunes avec un âge moyen de 5,6 +/- 2,6 ans en comparaison à d'autres types de glomérulonéphrites qui touchent des animaux plus vieux (7,1 +/- 3,6 ans). Deux races semblent surreprésentées : les Goldens et Labradors retrievers. En effet, 84 % des Retrievers qui présentent une néphropathie avec perte de protéines sont séropositifs pour Lyme contre 24 % de séropositivité pour les chiens qui ne présentent pas de néphropathie (Littman, 2013 ; Borys *et al.*, 2019).

I-3-e-2) Pathogénie

Le mécanisme pathologique de la néphrite de Lyme n'est à l'heure actuelle toujours pas clairement établi. L'ADN de *Borrelia burgdorferi* ou la bactérie ne sont pas isolés directement dans le rein lors de néphrite ce qui laisse supposer que celle-ci n'est pas due à invasion rénale par *Borrelia burgdorferi* (Littman et al., 2018). Les lésions observées correspondent à une glomérulonéphrite membrano-proliférative avec dépôts de complexes immuns (Borys et al., 2019 ; Littman, 2013).

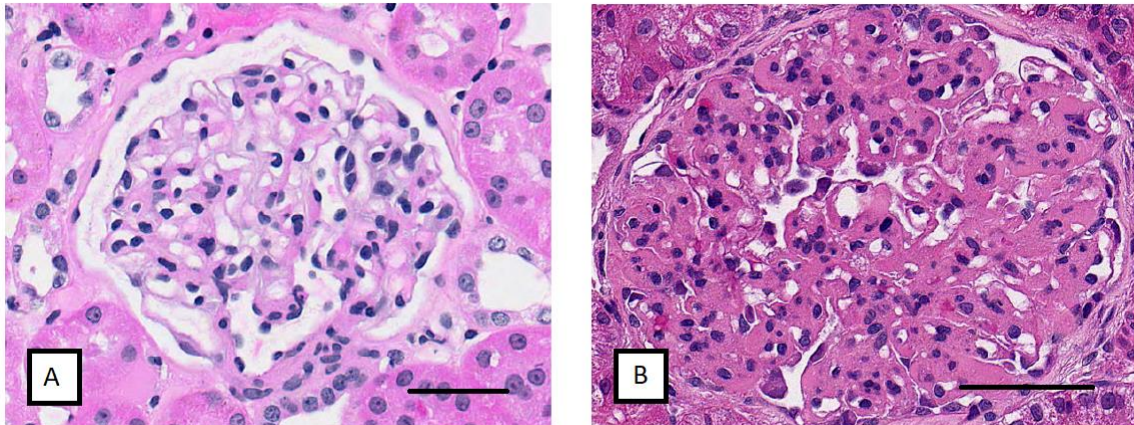


Figure 21: photographies en microscopie optique de glomérules de chien, coloration Hémalun Eosine Safran. A droite (A) glomérule sain, à gauche (B) image de glomérulonéphrite membrano-proliférative. Barre d'échelle : 20 μ m (Cianciolo et al., 2016).

Cependant, il apparaît que certains chiens présentent de fort taux d'anticorps anti-C6 et de complexes immuns circulant tout en étant asymptomatiques. On ne sait pas expliquer pourquoi et comment certains chiens développent une néphrite de Lyme en ayant ces complexes immuns circulants alors que d'autres restent exempts de dépôts et asymptomatiques (Goldstein et al., 2013).

Plusieurs hypothèses sont proposées pour expliquer ces dépôts de complexes immuns. Cela pourrait être expliqué par le piégeage passif des antigènes chargés positivement, ou bien par la fixation directe de complexes circulants au niveau des glomérules (Littman, 2013). Comme énoncé précédemment, certaines races semblent surreprésentées au sein des chiens qui expriment une maladie de Lyme sous forme de néphrite : cela pourrait s'expliquer par une malformation génétique des podocytes ou un défaut de régulation immunitaire qui faciliterait le dépôt de ces complexes immuns circulants (Littman et al., 2013). Une des observations faites concernant la destruction de la structure glomérulaire concerne l'action de certaines protéines de surface Osp. En effet, les protéines de surface OspE et OspF présentent la capacité de se lier au facteur H : protéine de régulation du complément. Cette liaison entraîne la levée d'inhibition du facteur H sur l'activité du complément et aboutit à une destruction des membranes cellulaires et une modification du cytosquelette au niveau glomérulaire (Littman, 2013).

Une fois déposés, les complexes immuns attirent des cellules inflammatoires et activent les cellules déjà présentes sur place. Ce mécanisme entraîne le relargage de substances vasoactives, de cytokines pro-inflammatoires et d'activateurs de plaquettes.

I-3-e-3) Signes cliniques, lésions, pronostic

Différentes formes cliniques peuvent être observées lors de néphrite de Lyme, d'une forme aiguë avec un décès rapide à des formes plus chroniques. Les délais d'apparition des signes cliniques évoluent de 1 jour à 8 semaines avec une moyenne de 2 semaines. La mort de l'animal apparaît généralement dans les semaines ou mois qui suivent la présentation (Littman, 2013).

Signes cliniques

Les signes cliniques observés chez les chiens séropositifs avec une néphrite de Lyme correspondent à des signes cliniques de chiens présentant une néphropathie avec perte de protéines. Les commémoratifs rapportent généralement de l'anorexie, des vomissements et de la polyurie. Plus spécifiquement, des épisodes de thrombo-embolie pouvant toucher différents appareils (pulmonaire, cardiaque, digestif, neurologique) sont observables. Ils sont dus à une hypercoagulabilité secondaire à : l'hypoalbuminémie, la baisse d'activité de l'antithrombine, et à des lésions de l'endothélium vasculaire par la vascularite et l'hypertension.

Les épisodes de thrombo-embolie se manifestent de diverses manières : dyspnée, signes gastrointestinaux (notamment avec des pancréatites secondaires à l'hypoxie) et pouvant aller jusqu'à une mort brutale. Des œdèmes secondaires à la baisse de pression oncotique sont observés, ainsi que des effusions, de l'hypertension et des signes d'insuffisance rénale (vomissements, anorexie, oligoanurie).

L'hypertension secondaire à la néphrite de Lyme peut entraîner des signes oculaires avec une perte de vision brutale par décollement de rétine ou hémorragie rétinienne, des épistaxis peuvent être également observés. Une boiterie peut être concomitante ou précéder l'épisode rénal dans 9 à 28 % des cas (Littman, 2013).

Lésions

La réalisation de biopsies rénales sur des chiens séropositifs et cliniques de leur néphropathie avec perte de protéines mettent en évidence une glomérulonéphrite membranoproliférative avec des dépôts sous endothéliaux de complexes immuns anti-C3, d'IgG et d'IgM. Une nécrose tubulaire et une néphrite lymphocytaire et / ou plasmocytaire interstitielle peuvent être également observées (Littman, 2013 ; Borys *et al.*, 2019).

Pronostic

Lors d'atteinte par une néphrite de Lyme, le pronostic est réservé à sombre selon la présentation clinique. En effet, si l'animal présente une azotémie sévère ou avec des troubles de la coagulation et une hypertension majeure, le pronostic est sombre. L'évolution est généralement rapide et la mort de l'animal peut survenir en 1 à 2 semaines. Pour les animaux présentant une atteinte plus modérée, avec une protéinurie et une hypoalbuminémie mais dont l'état général est conservé avec une bonne prise alimentaire et une azotémie faible à modérée (<2,5-3,0mg/dL), le pronostic est meilleur avec une possibilité de stabilisation voir d'amélioration de leur état (Littman, 2013).

I-3-f) Une forme clinique rare : la myocardite de Lyme

Les formes cardiaques restent assez peu documentées en médecine vétérinaire (Littman *et al.*, 2018). Mais récemment, un cas de myocardite due à *Borrelia burgdorferi* a été décrit en Pologne en 2020. Le chien avait été présenté pour une dyspnée importante et une intolérance à l'effort. A l'examen clinique, une boiterie intermittente est également observée. Rapidement face à l'absence d'amélioration avec le traitement, le chien fut euthanasié et l'autopsie a mis en évidence une dilatation cardiaque. l'ADN de *Borrelia afzelli* a été isolé dans les cellules myocardiques (Adaszek *et al.*, 2020).

Contrairement à ce qui a pu être décrit dans le passé, même si cela reste assez peu documenté, les études les plus récentes ne mettent pas en évidence d'expression clinique avec une forme nerveuse chez des chiens séropositifs (Littman *et al.*, 2018 ; Jäderlund *et al.*, 2007 ; Barber *et al.*, 2010).

I-4) Diagnostic

I-4-a) Le diagnostic de la borréliose de Lyme : un diagnostic difficile

Établir un diagnostic de borréliose de Lyme chez un chien n'est pas une chose aisée. En effet, il est difficile d'attribuer avec certitude l'occurrence des signes cliniques à une infection active. Il est très rare de d'isoler l'agent pathogène ou son ADN à partir d'organes lésés du vivant de l'animal mais cela peut être possible dans certains cas particuliers *post mortem*. Le diagnostic d'exposition à *Borrelia burgdorferi* est toutefois possible en routine par un diagnostic de séropositivité qualitative ou quantitative.

Ainsi, le diagnostic d'une borréliose de Lyme peut être basé sur une combinaison de paramètres : des signes cliniques évocateurs d'une maladie de Lyme, un historique d'exposition aux tiques, une séropositivité pour certains antigènes de *Borrelia burgdorferi*, l'exclusion d'autres causes qui pourraient expliquer la clinique observée et une amélioration clinique avec la mise en place d'un traitement antibiotique (Adaszek *et al.*, 2020 ; Borys *et al.*, 2019 ; Littman *et al.*, 2018).

I-4-a-1) Diagnostic direct ou diagnostic indirect

Il est important de différencier le diagnostic direct du diagnostic indirect de la maladie de Lyme. En pratique courante le diagnostic direct *in vivo* d'une infection active par *Borrelia burgdorferi* reste aujourd'hui difficile : il n'est pas possible d'isoler le spirochète ou son ADN par culture, par analyse PCR ou en observation par microscopie dans une articulation lésée ou dans un rein en raison de sa présence en trop petit nombre (Littman *et al.*, 2018 ; Borys *et al.*, 2019). Il semblerait cependant que le meilleur prélèvement à réaliser pour effectuer une culture ou une détection PCR de *Borrelia burgdorferi* soit une biopsie de peau au niveau du site de piqûre de la tique mais celui-ci n'est pas réalisé en routine (Adaszek *et al.*, 2020). La recherche de l'ADN de *Borrelia burgdorferi* directement dans le sang de l'animal suspect par PCR est souvent infructueuse. En effet il semblerait que la circulation du spirochète dans le sang ne soit pas permanente et souvent fugace, ce test fournit donc beaucoup de faux négatifs (Gatellet *et al.*, 2019). Ainsi, on peut retenir qu'en pratique courante, que le diagnostic direct qui correspond à la mise en évidence de la bactérie elle-même est difficile et non réalisé en routine.

Le diagnostic indirect de la maladie est beaucoup plus répandu. Celui-ci consiste en la mise évidence d'un contact avec l'agent pathogène, ce contact est traduit par la réponse de l'organisme face à l'infection par la formation d'anticorps. La majeure partie des tests utilisés dans cet optique sont basés sur la technologie ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) permettant de mettre en évidence de manière qualitative ou quantitative la présence d'anticorps spécifiques.

I-4-a-2) Les outils diagnostiques *Technique ELISA*

La technique ELISA est une technique immuno-enzymologique qui met en évidence une réaction antigène-anticorps ou la présence d'anticorps d'intérêts grâce à un anticorps de détection pourvue d'une enzyme. Cette enzyme transforme un substrat en signal fluorescent traduisant la présence de la cible recherchée.

Plusieurs types d'ELISA existent. La méthode utilisée dans les tests rapides qui nous concernent est la méthode dite d'ELISA indirecte. Celle-ci fait intervenir un anticorps secondaire nommé anticorps de détection. Cet anticorps de détection se lie sur une région de l'anticorps d'intérêt présent dans le sérum du patient et qui traduit ici, l'exposition au pathogène. C'est cet anticorps secondaire qui porte l'enzyme activant le substrat, nommé chromogène, responsable de la réaction colorée comme présenté dans la figure 22 ci-dessous (Salazar *et al.*, 2017).

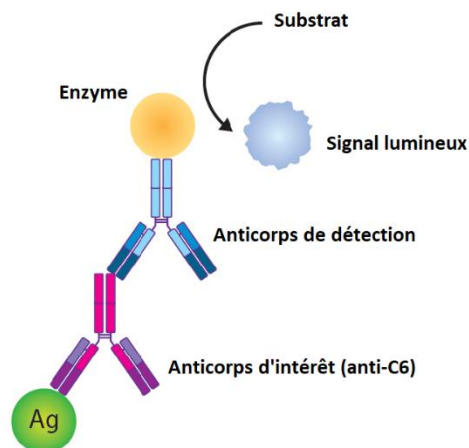


Figure 22 : Principe de l'ELISA indirect pour mettre en évidence des anticorps anti-C6, modifié d'après (Salazar *et al.*, 2017)

Le résultat du test ELISA peut-être qualitatif ou quantitatif. Dans le cas de l'ELISA qualitatif, le résultat est simple et traduira la présence ou l'absence de fluorescence qui correspondra alors à une absence de liaison antigène-anticorps. Le principe de l'ELISA quantitatif est lui basé sur la mesure de la densité optique du signal émit qui sera converti *via* une courbe d'étalonnage en concentration en anticorps d'intérêt (Grange *et al.*, 2014).

Tests utilisés en pratique

La principale cible des tests ELISA sont les anticorps anti-C6. Pour rappel, l'antigène C6 correspond à une zone invariable de 25 acides aminés de la protéine VlsE (F. T. Liang *et al.*, 2000 ; Indest *et al.*, 2001). Plusieurs tests qui mettent en évidence de manière qualitative ou quantitative les anticorps anti-C6 sont disponibles sur le marché. On retrouve le test 4Dx Plus de chez IDEXX pour le test qualitatif et le test ELISA Lyme Quant C6 en test quantitatif. D'autres tests existent comme le VetScan Canine Lyme Rapid Assay de Abaxis North America, le test AccuPlex4 de Antech Diagnostics et le Multiplex test de Cornell University Animal Health Diagnostic Center (Littman *et al.*, 2018 ; Goldstein *et al.*, 2014).

Le test 4Dx Plus est un test rapide d'immunomigration fonctionnant avec la technologie ELISA indirecte, réalisable à la clinique. Ce test permet de détecter les antigènes de *Dirofilaria immitis* et les anticorps dirigés contre *Anaplasma phagocytophilum* et *Anaplasma platys*, *Ehrlichia canis* et *Ehrlichia ewingii* et enfin contre *Borrelia burgdorferi* (anti corps anti-C6). Les prélèvements utilisés pour ce test peuvent être du sang total, du plasma ou du sérum.

Après avoir réalisé un mélange entre le prélèvement et le réactif fourni dans le kit de test, le dépôt est réalisé dans la zone à cet effet (cf. figure 23). Durant le temps de migration, le dispositif doit rester immobile à l'horizontal, la migration s'effectue alors du puits de dépôts vers le témoin d'activation. Une fois arrivé au témoin d'activation ou alors après 60 secondes de migration, il est alors nécessaire d'appuyer sur la zone de pression (cf. figure 23) pour permettre la lecture. Lorsqu'un point bleu apparaît en face de la zone de lecture correspondante à *Borrelia burgdorferi*, cela correspond à un résultat positif.

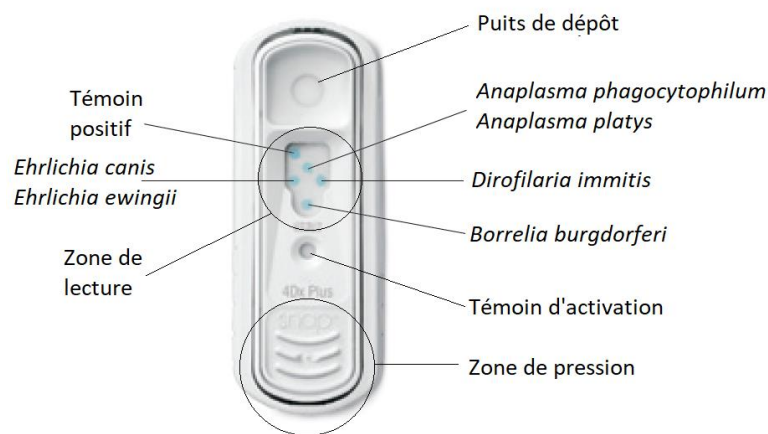


Figure 23 : Description d'un test 4Dx Plus pour son utilisation et sa lecture (modifié d'après IDEXX, 2011).

Le test qualitatif 4Dx Plus est présenté par IDEXX comme étant très sensible et très spécifique comme le montre les résultats présentés dans le tableau 1 ci-dessous. Les résultats obtenus avec le test sont comparés avec les résultats d'immunofluorescence indirecte considérée comme technique de référence (IDEXX, 2016).

Pathogène testé	Résultat à l'immunofluorescence indirecte	Nombre de séra testés	Nombre de séra positifs au test rapide	Nombre de séra négatifs au test rapide	Sensibilité (IC à 95 %)
					Spécificité (IC à 95 %)
<i>Borrelia burgdorferi</i>	Positif	119	112	7	94,1 % (88,3%-97,6 %)
	Négatif	238	9	229	96,2 % (92,9 %-98,3 %)

Tableau 1 : Résultats de sensibilité et de spécificité du test 4Dx Plus IDEXX pour *Borrelia burgdorferi*, (modifié d'après IDEXX, 2016)

Parmi les autres tests rapides disponibles, il apparaît dans certaines études que le test 4Dx Plus soit plus précis et reproductible que certains tests. C'est notamment le cas lorsque Goldstein compare le test 4Dx Plus au test AccuPlex4 pour le diagnostic d'exposition à *Borrelia burgdorferi* (Goldstein et al., 2014).

Le choix de l'antigène C6 est assez fréquent. Ce marqueur n'est retrouvé que durant les infections actives et naturelles tout comme les antigènes OspF qui ne sont pas présent dans les vaccins contre *Borrelia burgdorferi*. La vaccination n'entraînera alors pas de réaction positive lors de recherche d'anticorps anti C6 ou anti OspF (Borys *et al.*, 2019 ; Littman *et al.*, 2018 ; Stillman *et al.*, 2019). Il semble également possible d'effectuer une détection précoce de l'infection grâce à la recherche de ce marqueur ; en effet 30 % des chiens montrent une élévation significative du taux d'anticorps anti-C6 dès 3 semaines post infection (Liang *et al.*, 2000).

L'utilisation du test quantitatif ELISA Lyme Quant C6 de chez IDEXX est conseillée en combinaison avec le test qualitatif 4Dx Plus. Lors de l'obtention d'un résultat positif au 4Dx Plus pour *Borrelia burgdorferi*, il est utile de réaliser un test quantitatif Lyme Quant C6. Si celui-ci donne un résultat de titre en anticorps anti-C6 supérieur ou égal à 10UI/L, le résultat est considéré comme faiblement positif ; un résultat supérieur ou égal à 30UI/L est considéré comme positif. Dès qu'un résultat est supérieur ou égal à 10UI/L, un traitement antibiotique est conseillé mais seul un résultat initialement supérieur à 30UI/L pourra faire l'objet d'un suivi post traitement (IDEXX, 2020).

De plus, l'utilisation de ce test semble particulièrement intéressante pour effectuer un suivi du titre en anticorps anti-C6 des animaux traités pour une Borréliose de Lyme (Gatellet *et al.*, 2019 ; Wagner *et al.*, 2015). En effet, dans le cas d'un suivi, la mesure du taux d'anticorps anti-C6 peut être renouvelée 3 à 6 mois post traitement. Il n'existe aucune donnée scientifique précise pour déterminer si la baisse du taux d'anticorps anti-C6 est acceptable. Généralement, pour une valeur initiale supérieure à 100 une décroissance de 50 % par rapport à la valeur de départ est fixée comme seuil. La valeur obtenue 6 mois après traitement peut être utilisée comme base de comparaison par la suite si le chien présente à nouveau des signes pouvant être attribués à la Borréliose de Lyme (Littman *et al.*, 2018 ; Ettinger *et al.*, 2017).

Interférences avec la vaccination

Certains vaccins peuvent interférer avec le diagnostic sérologique, notamment les vaccins qui créent des anticorps anti-OspC. Ainsi, les tests qui sont basés au moins en partie sur une détection des anticorps anti-OspC ne peuvent être utilisés sur des animaux vaccinés. C'est le cas des tests suivants : AccuPlex4 de Antech Diagnostics et le Multiplex test de Cornell University Animal Health Diagnostic Center, néanmoins, l'utilisation du test IDEXX 4Dx Plus ou C6 Quant Lyme peuvent s'effectuer sans contrainte sur des animaux vaccinés (Littman *et al.*, 2018).

I-4-b) Diagnostic des cas symptomatiques

Comme abordé précédemment, établir un diagnostic de certitude d'une maladie de Lyme n'est pas simple. Pour des animaux présentant des signes cliniques pouvant être rattachés à une maladie de Lyme, que ce soit sous sa forme articulaire ou rénale et si ces animaux présentent un historique d'exposition aux tiques, il est nécessaire d'inclure dans le diagnostic différentiel une Borréliose de Lyme. Il est d'autant plus important d'inclure cette hypothèse si ces animaux ne présentent pas de couverture anti parasitaire externe efficace à jour et si leur pelage n'est pas régulièrement inspecté suite aux balades.

Dans un premier temps il est possible de réaliser des tests rapides ELISA qualitatifs comme le snap 4Dx Plus (IDEXX) ou, si l'animal n'est pas vacciné, le test AccuPlex4 (Antech Diagnostic). Ces tests sérologiques rapides présentés précédemment sont la base du diagnostic d'exposition à *Borrelia burgdorferi* chez le chien aujourd'hui sachant que la technique de référence, c'est-à-dire l'immunofluorescence indirecte n'est pas disponible en routine à la clinique pour mettre en évidence la présence d'anticorps anti-C6 ou anti-OspC ou anti-OspF (Littman *et al.*, 2018).

I-4-b-1) Diagnostic des cas d'arthrite

Tout comme chez l'Homme, le diagnostic d'arthrite de Lyme chez le chien est principalement clinique (Duvallat *et al.*, 2017). Une suspicion d'arthrite de Lyme peut être établie pour un animal présentant plusieurs signes cliniques associés ou non : fièvre, abattement, boiterie. Comme présenté précédemment, si l'animal est exposé aux tiques et ne présente pas de couverture anti parasitaire externe la suspicion doit être renforcée.

A l'examen rapproché du membre boiteux, une réaction inflammatoire locale avec de la douleur, un gonflement de l'articulation ainsi qu' une lymphadénomégalie sur le membre atteint peuvent être observés (Krupka et Straubinger, 2010 ; Ettinger *et al.*, 2017).

La boiterie touche généralement le membre le plus proche de la piqûre de tique. La zone de piqûre est reconnaissable par une réaction inflammatoire variable, pouvant être importante autour d'un centre nécrotico-hémorragique ; cependant celle-ci n'est pas toujours observable lors de la consultation pour boiterie (Duvallat *et al.*, 2017 ; Beugnet *et al.*, 2018).

Le diagnostic différentiel à effectuer pour cette boiterie est assez large : polyarthrite, lupus érythémateux disséminé, arthrite septique, arthrose, rupture du ligament croisé, déchirure méniscale, hernie discale, panostéite, ostéomyélite, etc... (Ettinger *et al.*, 2017 ; Littman *et al.*, 2018).

D'un point de vue lésionnel, chez des chiens infectés expérimentalement par *Borrelia burgdorferi*, il est fréquent d'observer des changements au niveau synovial tels qu'une hyperplasie de la capsule, une atteinte locale inflammatoire au niveau vasculaire et au point de piqûre des vascularites et des péri-névrites modérées (Wagner *et al.*, 2015). Plus l'animal considéré est jeune plus les lésions sont notables (Littman *et al.*, 2018). Une augmentation du nombre de granulocytes neutrophiles est observée dans l'articulation touchée mais sans pouvoir observer pour autant directement *Borrelia burgdorferi* (Ettinger *et al.*, 2017).

Cependant, en pratique courante la ponction articulaire n'est que peu réalisée même si la réalisation d'une PCR sur le liquide synovial pourrait être concluante selon certaines études pour mettre en évidence *Borrelia burgdorferi* (Gatellet *et al.*, 2019). Le diagnostic est alors établi pour un animal avec une clinique évoquant une arthrite de Lyme associée à un test rapide de mise en évidence des anticorps anti-C6 et répondant au traitement antibiotique présenté en partie I-5-a.

I-4-b-2) Diagnostic des cas de néphrite

Un cas de néphrite de Lyme peut être envisagé lorsque l'animal présente une glomérulopathie avec pertes de protéines et un historique d'exposition aux tiques. Cette suspicion est renforcée pour les animaux entrant dans les critères épidémiologiques présentés précédemment : animaux jeunes et de race Retriever (Littman, 2013 ; Borys *et al.*, 2019). La protéinurie est mise en évidence avec la réalisation d'un RPCU : rapport de la concentration en protéines urinaires sur la concentration en créatinine urinaire. Dès lors que celui-ci est supérieur ou égal à 0,5 la protéinurie est prise en compte. Une protéinurie avec RPCU entre 0,5 et 2 est considérée comme peu importante. Lorsque le RPCU atteint des valeurs supérieures à 3,5, la protéinurie est considérée comme majeure (Goldstein *et al.*, 2013 ; Littman, 2013 ; Segev *et al.*, 2013 ; Shropshire *et al.*, 2020). Il est classique de suspecter une glomérulonéphrite dès lors que le RPCU est supérieur à 2 sans cause pré rénale ou post rénale.

Ensuite certains critères renforcent la suspicion de néphrite de Lyme chez un chien séropositif à *Borrelia burgdorferi* : la mise en évidence d'une azotémie, une hypoalbuminémie de troubles du ionogramme tels qu'une hyperkaliémie, une hyperphosphatémie ainsi que des modifications de la numération formule sanguine comme une thrombocytopenie, une anémie arégénérative ou une neutrophilie sont des critères qui viennent conforter une suspicion chez un chien séropositif (Littman, 2013). Des anomalies urinaires telles qu'une protéinurie, hématurie, pyurie en l'absence de culture bactérienne positive sont également des critères renforçant la suspicion (Borys *et al.*, 2019). Pour les formes aiguës, il est nécessaire d'effectuer le diagnostic différentiel avec la leptospirose et surtout avec les autres causes de néphropathie avec perte de protéines (leishmaniose, lupus érythémateux, ...) (Littman, 2013).

Le diagnostic de certitude de la glomérulonéphrite est établi par l'analyse d'une biopsie de la corticale rénale avec la mise en évidence d'une glomérulonéphrite membranoproliférative avec dépôt d'immuns complexe (Cf figure 21 partiel-3-e-2). Les critères diagnostiques histologiques sont un aspect hypercellulaire de la périphérie des glomérules et du mésangium. La couche de membrane basale des cellules glomérulaire est affinée, des neutrophiles sont observés dans les capillaires, de la pycnose ainsi qu'une expansion de la matrice mésangiale sont mises en évidence associée au dépôt d'immuns complexes (Borys et al., 2019).

Aujourd'hui, il est probable que des diagnostics par excès de néphrites de Lyme soient réalisés chez des chiens séropositifs et protéinuriques mais comme évoquée précédemment la mise en évidence de l'agent infectieux est quasiment impossible pour confirmer avec certitude la causalité de *Borrelia* dans les symptômes constatés

I-4-c) Diagnostic des cas non symptomatiques

Le diagnostic d'une infection par *Borrelia burgdorferi* chez un animal sain de manière systématique avec notamment l'utilisation d'un test rapide qualitatif ou quantitatif est une pratique controversée et peu conseillée dans la littérature (Littman et al., 2018).

Cependant, il peut être intéressant de réaliser un test qualitatif recherchant une séropositivité pour *Borrelia burgdorferi* chez des chiens avec un mode de vie à risque : vivant dans une zone endémique, avec des balades régulières en forêt ou proche de zones riches en graminées, avec une couverture antiparasitaire externe non optimale et avec peu de surveillance du pelage à la suite des sorties. Ce test qualitatif pourrait être réalisé de manière annuelle, lors de la visite vaccinale par exemple. Lorsque l'animal présente un résultat positif, il est judicieux de réaliser un examen biochimique afin de déterminer si une atteinte rénale est présente. De plus, une recherche de protéinurie avec la réalisation d'un RPCU est important afin, si nécessaire, de prendre en charge au plus tôt une possible néphrite de Lyme (Littman et al., 2018).

De plus, cette recherche de séropositivité chez des animaux sains peut contribuer à l'élaboration de bases de données de prévalence pour *Borrelia burgdorferi* dans certaines régions à risque.

I-5) Traitement

Le traitement d'une borréliose de Lyme n'est pas chose aisée. En effet, la difficulté à reproduire expérimentalement une borréliose de Lyme chez des chiens induit explique que nous ne disposons pas de données précises sur les antibiotiques à utiliser, leur posologie et la durée de traitements à mettre en place. De plus, comme abordé précédemment, l'expression clinique n'est pas fréquente avec 95 % des chiens séropositifs qui resteront asymptomatiques, la question se pose alors de mettre en place un traitement sur ces chiens séropositifs mais asymptomatiques (Littman *et al.*, 2018 ; Wagner *et al.*, 2015).

I-5-a) Traitement des cas d'arthrite

Le traitement d'une arthrite de Lyme est basé sur la gestion de la douleur et la lutte contre l'infection, la prise en charge de cette forme clinique présente un bon pronostic (Gatellet *et al.*, 2019). *Borrelia burgdorferi* est une bactérie habituellement sensible à plusieurs antibiotiques notamment : l'amoxicilline, la cefovecine, l'érythromycine, l'azythromycine, la ceftriaxone et la doxycycline. L'antibiotique le plus couramment utilisé est la doxycycline de par son action intracellulaire sur les agents possibles de co-infection lors de Borréliose de Lyme (*Anaplasma phagocytophilum*, *Ehrlichia canis*, *Rickettsia conorii*, *Bartonella henselae*, *Mycoplasma spp.*). Elle constitue une thérapie intéressante et ce également grâce à ses propriétés anti-inflammatoires (Ettinger *et al.*, 2017).

Même si nous n'avons pas connaissance du meilleur protocole pour traiter une arthrite de Lyme, la plupart des cas sont résolus avec un mois de traitement à base de doxycycline à la dose de 10mg/kg en une prise quotidienne qui apparaît comme étant un traitement de choix (Littman *et al.*, 2018 ; Gatellet *et al.*, 2019). Dans certains cas la doxycycline en une prise quotidienne à 10mg/kg peut entraîner des effets secondaires gastro-intestinaux : diarrhées, vomissements. Il est alors possible de séparer la dose quotidienne en deux prises de 5mg/kg matin et soir pour limiter ces effets (Gatellet *et al.*, 2019).

Il est également possible de traiter les cas d'arthrite de Lyme à l'aide d'autres antibiotiques, notamment pour les jeunes animaux qui ne tolèrent pas bien la doxycycline. Peuvent être alors prescrits : l'amoxicilline à la dose de 20mg/kg trois fois par jour pendant un mois ou l'azithromycine à 25mg/kg en une prise quotidienne pendant un mois par exemple (Gatellet *et al.*, 2019). Une alternative à ces traitements quotidiens de longue durée est le recours à deux injections sous cutanées de céfovécine (ND Convenia) à la dose de 8mg/kg espacées de 14 jours. Dans une étude récente, l'utilisation de la céfovécine en 2 injections à 2 semaines d'intervalle n'a pas montré de différence significative concernant la réduction des signes cliniques ou les taux d'anticorps circulants en comparaison avec l'utilisation de doxycycline ou d'amoxicilline aux doses et durées citées précédemment (Wagner *et al.*, 2015). Cependant l'utilisation d'antibiotiques considérés comme critiques (céphalosporine de 3^{ème} génération) peut être discutable étant donné que des alternatives sont disponibles.

Les signes cliniques associés à l'arthrite de Lyme (boiterie, gonflement articulaire...) rétrocedent généralement en 1 à 2 jours après la mise en place du traitement. Des cas de rechute peuvent être décrits, cela fait souvent suite à une réinfection, une co-infection ou une réactivation du pathogène, cependant il existe peu d'informations à ce sujet et la persistance de signes cliniques attribuables à la maladie de Lyme reste controversée. Si après 2 jours de traitements, aucune amélioration clinique n'est observée, il est nécessaire d'envisager une autre cause de boiterie telle qu'une polyarthrite idiopathique par exemple (Littman *et al.*, 2018 ; Ettinger *et al.*, 2017).

Concernant la gestion de la douleur, des analgésiques tels que la gabapentine utilisée notamment contre les douleurs neuropathiques peut être utilisée dans cette situation. On peut également avoir recours à des anti-inflammatoires non stéroïdiens en prenant garde aux ulcérations gastro-intestinales et à l'état de la fonction rénale (d'autant plus en cas d'atteinte conjointe par une néphrite de Lyme) (Littman *et al.*, 2018).

Antibiotique	Dose	Fréquence	Durée de prescription	Voie d'administration
Doxycycline	10mg/kg	Une fois par jour ou divisé en deux prises si signes digestifs	30 jours	Orale
Amoxicilline	20mg/kg	Trois fois par jour	30 jours	Orale
Azithromycine	25mg/kg	Une fois par jour	10-20 jours	Orale
Erythromycine	25mg/kg	Deux à trois fois par jour	30 jours	Orale
Ceftriaxone	25mg/kg	Une fois par jour	14 à 30 jours	Intraveineuse ou sous cutanée
Céfovécine	8mg/kg	2 fois à 14 jours d'intervalle	28 jours	Sous cutanée

Tableau 2 : Récapitulatif des antibiotiques pouvant être utilisés en cas d'arthrite de Lyme (Littman *et al.*, 2018; Gatellet *et al.*, 2019; Wagner *et al.*, 2015).

I-5-b) Traitement des cas de néphrite de Lyme

Il n'existe pas de traitement optimal pour la néphrite de Lyme décrit dans la littérature. Celui-ci est basé sur une gestion standard des néphropathies avec pertes de protéines associée à un traitement antibiotique de longue durée et un traitement immunosuppresseur. La mise en place du traitement immunosuppresseur peut être discutable sachant que l'on a rarement la preuve de l'implication de la néphropathie à médiation immune (voir partie précédente I-4-a-2). Cependant, le caractère aigu et la progression de l'atteinte rénale associée à une séropositivité anti-C6 sont associées à une mortalité importante dans les jours qui suivent la présentation de l'animal. Cela motive la mise en place du traitement immunosuppresseur agressif associé à un traitement de soutien de la défaillance rénale malgré le manque de preuves directes de glomérulonéphrite membrano-proliférative avec dépôts d'immuns complexes (Goldstein *et al.*, 2013 ; Littman, 2013 ; Littman *et al.*, 2018). Cette approche est cependant controversée, certains auteurs préconisent d'utiliser en première intention l'antibiothérapie et un traitement de soutien, l'utilisation des immunosuppresseurs étant proposée en seconde intention.

I-5-b-1) Traitement antibiotique

Le traitement antibiotique mis en place fait appel à des molécules similaires à celles utilisées lors d'atteinte articulaire. On retrouve ainsi la doxycycline utilisée à une dose parfois supérieure en comparaison aux cas d'arthrite : 10 mg/kg deux fois par jour, ou encore l'amoxicilline à la dose de 20mg/kg trois fois par jour ou l'azithromycine à 25mg/kg une fois par jour. La durée de traitement est au minimum d'un mois ; généralement cela ne permet pas la guérison des cas de néphrite et il apparaît nécessaire de poursuivre le traitement antibiotique selon certains auteurs jusqu'à obtention d'une réduction de plus de 50 % de la valeur du test ELISA rapide de chez IDEXX (Lyme Quant C6) ce qui peut prendre jusqu'à 6 mois (Littman, 2013 ; Goldstein *et al.*, 2013).

I-5-b-2) Traitement général des néphropathies avec perte de protéines

Dans les cas où l'atteinte est modérée avec une protéinurie stable et peu importante (RPCU entre 0,5 et 2), sans azotémie et avec une hypoalbuminémie discrète (>25g/L), le traitement comprend un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine pour lutter contre la protéinurie par baisse de la pression d'ultrafiltration, par exemple le bénazepril à des doses pouvant aller jusqu'à 2mg/kg par jour ou le telmisartan à la dose de 1 mg/kg par jour. Un antithrombotique est également adjoint tel que l'aspirine à 1 mg/kg en une prise quotidienne ou le clopidogrel à 2-3 mg/kg en une prise quotidienne. Une alimentation pauvre en protéines et en phosphore ainsi qu'une complémentation en acides gras oméga 3 est à prescrire.

De plus, les animaux présentant une hypertension artérielle systémique peuvent recevoir un traitement avec un inhibiteur calcique tel que l'amlodipine à la dose de 0,1 à 0,75 mg/kg en une prise quotidienne.

Les cas les plus critiques avec des protéinuries plus marquées et persistantes (RPCU >3,5) ainsi qu'une azotémie (créatinine >5mg/dL) et hypoalbuminémie (<20g/L) peuvent présenter des complications. Celles-ci peuvent être notamment, des vomissements, des ulcérations du tractus digestif, une déshydratation, un œdème des parties déclives, des épanchements. La prise en charge doit alors être adaptée avec notamment une perfusion avec des cristalloïdes mais également des colloïdes dans les cas majeurs d'hypoprotéinémie, des anti vomitifs (maropitant 1mg/kg en une prise quotidienne ou métoclopramide 0,5mg/kg en deux prises quotidiennes). Le recours à un antagoniste aux récepteurs à l'aldostérone, la spironolactone à la dose de 1-2 mg/kg deux fois par jour, comme diurétique peut être intéressant dans les cas d'épanchements. Il faut cependant rester prudent en surveillant la kaliémie et il peut être judicieux d'adapter l'alimentation avec un régime pauvre en potassium pour contrer cette problématique (Goldstein *et al.*, 2013 ; Littman, 2013 ; Segev *et al.*, 2013 ; Littman *et al.*, 2018 ; Shropshire *et al.*, 2020).

I-5-b-3) Traitement immunosuppresseur

La mise en place d'un traitement immunosuppresseur sans avoir, le plus souvent, confirmation de l'implication du caractère immun de la glomérulonéphrite est une difficulté. Il est possible également de mettre en place ce traitement immunosuppresseur dans un second temps lorsque le traitement standard d'une néphropathie avec perte de protéines ne montre pas de résultats satisfaisants. Dans le cas des glomérulonéphrites avec dépôt d'immun complexe confirmé (examen par immunofluorescence et par microscopie électronique d'une biopsie rénale), la mise en place du traitement immunosuppresseur avec une ou plusieurs molécules combinées doit se faire dès que possible. Cependant, il faut garder à l'esprit que la mise en place d'un traitement immunosuppresseur n'est pas sans risque et nécessite un suivi rapproché (Goldstein *et al.*, 2013 ; Littman *et al.*, 2018).

Le but du traitement est d'avoir un effet immunosuppresseur immédiat avec la plus petite dose efficace possible pour éviter les effets secondaires. Les molécules dont l'utilisation est décrite dans la littérature sont multiples : le mycophénolate dont l'usage est préconisé notamment par l'International Renal Interest Society (IRIS) Canine glomerulonephritis study group est la molécule utilisée en première intention. Celui-ci est utilisé en médecine humaine pour la prise en charge des glomérulonéphrites et ce avec des résultats supérieurs aux autres immunosuppresseurs et en présentant de moindres effets secondaires. La dose pouvant être utilisée en pratique est de 10 mg/kg deux fois par jour seule ou en association avec un glucocorticoïde tel que la prednisolone.

Un autre immunosuppresseur dont l'utilisation est possible est le cyclophosphamide : le schéma thérapeutique préconisé peut être une dose unique toutes les 3 semaines à la dose de 200 à 250mg/m² ou une dose de 50mg/m² pendant quatre jours par semaine. Son usage peut être judicieux pour les atteintes rénales dont l'évolution est très rapide. Cependant son utilisation présente un risque non négligeable d'apparition d'effets secondaires tels qu'une myélosuppression, des troubles gastro-intestinaux, des cystites hémorragiques, des infections. Comme pour le mycophénolate, il est possible de coupler son utilisation à la prednisolone.

L'azathioprine est un immunosuppresseur dont l'utilisation est également décrite à la dose de 2 mg/kg une fois par jour pendant 2 semaines puis à la dose de 1 à 2 mg/kg tous les 2 jours. Son utilisation peut entraîner des effets secondaires de type gastrointestinaux. Une hépatotoxicité ainsi qu'un risque augmenté de survenue de pancréatites aiguës sont décrits. La cyclosporine peut être également utilisée dans la gestion de la néphrite de Lyme. Son utilisation se fait alors à des doses comprises entre 5 et 20 mg/kg deux fois par jour en ajustant celle-ci selon la survenue d'effets secondaires gastrointestinaux ou d'hyperplasie gingivale (Segev *et al.*, 2013 ; Littman *et al.*, 2018).

Dans le cas d'atteintes aiguës, avec une progression rapide de l'atteinte glomérulaire il est nécessaire d'obtenir un effet immunosuppresseur efficace en peu de temps ; pour cela les molécules conseillées sont le mycophénolate, seul ou en association avec la prednisolone ou le cyclophosphamide à dose continue sur quatre jours ou toutes les 3 semaines, également seul ou en association avec la prednisolone.

La durée minimale de traitement immunosuppresseur à mettre en place dépend du type de molécule utilisé : par exemple, pour les molécules d'action rapide comme le mycophénolate, il est nécessaire d'effectuer le traitement au moins 2 mois, sous réserve d'absence d'effets secondaires indésirables durant cette période (Segev *et al.*, 2013).

Immunosuppresseur	Dose et fréquence d'administration
Mycophenolate	5 mg/kg à 10mg/kg (si absence de troubles digestifs) Deux fois par jour
Prednisolone	1mg/kg deux fois par jour pendant 4-5 jours puis diminution de la dose et de la fréquence à la dose minimale efficace. NB : peut-être combiné à d'autres immunosuppresseurs à des doses inférieures
Azathioprine	2mg/kg une fois par jour pendant 2 semaines puis 1 à 2 mg/kg tous les 2 jours
Cyclosporine	5 à 20 mg/kg deux fois par jour, à moduler selon effets secondaires digestifs et hyperplasie gingivale
Cyclophosphamide	50mg/m ² 4 jours par semaine ou 200 à 250mg/m ² toutes les 3 semaines

Tableau 3 : Récapitulatif des traitements immunosuppresseurs utilisables pour la prise en charge de la néphrite de Lyme (modifié d'après Littman *et al.*,2018).

I-5-b-4) Suivi du traitement

Lors de la mise en place d'un traitement de néphrite de Lyme, il est nécessaire d'effectuer un suivi régulier de l'animal. Généralement ce suivi doit être débuté dès la première ou la deuxième semaine de traitement. Celui-ci est maintenu à intervalles réguliers de 2 semaines durant un mois et demi puis tous les mois durant 3 mois et enfin tous les trimestres jusqu'à guérison.

Le traitement immunosuppresseur nécessite une évaluation clinique complète comprenant la recherche d'effets secondaires relatifs aux molécules utilisées cités précédemment. De plus, une mesure de la prise alimentaire ainsi qu'un suivi du poids de l'animal et de sa note d'état corporel doivent être réalisés. Afin d'apprécier les effets de la perte urinaire de protéines, la recherche d'œdème périphérique ou pulmonaire, d'effusion pleurale ou d'épanchement abdominal doit être systématique.

Idéalement, toutes les 2 semaines, doivent être réalisées une numération formule sanguine et une analyse biochimique avec mesure de l'albumine, de la créatinine, de l'urée, du phosphore, du potassium, des enzymes hépatiques et du cholestérol. Une mesure de pression artérielle ainsi qu'un RPCU doivent également être effectués.

L'efficacité du traitement peut être évaluée par un suivi de l'azotémie et d'autres marqueurs rénaux comme l'albuminémie. Concernant la créatininémie, si celle-ci atteint une concentration inférieure à 1,4mg/dL ou inférieure à la dernière valeur connue chez le patient avant la mise en place de l'atteinte rénale, la réponse au traitement est considérée comme complète. Une réponse partielle est définie comme une réduction de plus de 25 % de la créatininémie avant mise en place du traitement. Enfin, on considère que si la réduction de la créatininémie est inférieure à 25 %, le traitement est un échec. Pour l'albuminémie, il est nécessaire de se baser sur les valeurs moyennes de celle-ci sur le mois précédant la mise en place du traitement immunosuppresseur. Une réponse complète du traitement est déterminée si la concentration en albumine devient supérieure à 2,5 g/dL. La réponse est jugée comme partielle si l'augmentation de l'albuminémie est d'au moins 50% de la valeur moyenne du mois précédant ou bien que la concentration soit mesurée entre 2 et 2,5 g/dL. Un échec est considéré si l'albuminémie reste inférieure à 2 g/dL ou si l'augmentation est inférieure à 50 % de la valeur de base.

Le suivi de la protéinurie, comme présenté précédemment, représente un bon marqueur de la réponse au traitement. Si le RPCU est inférieur à 0,5 la réponse est considérée comme complète avec un traitement efficace. Une réponse partielle est définie comme une réduction du RPCU supérieure à 50 % de la valeur la plus élevée après mise en place du traitement. Si la baisse du RPCU est inférieure à 50 %, le traitement est considéré comme un échec. Dans certains cas d'atteinte terminale, des auteurs décrivent une baisse de la protéinurie expliquée comme étant secondaire à la disparition des derniers néphrons qui ne laissent donc plus passer les protéines dans les urines.

Cependant, il est nécessaire de garder à l'esprit que, dans le cas de l'utilisation de glucocorticoïdes une augmentation transitoire et réversible de la protéinurie peut être observée. Si celle-ci persiste sans observer une amélioration clinique par ailleurs, il peut être judicieux de changer d'approche et faire appel à une autre molécule immunosuppressive.

Le suivi des valeurs de créatininémie, de l'albuminémie et l'évolution du RPCU apparaissent comme des objectifs primaires du suivi du traitement mis en place.

Des objectifs secondaires de traitements sont également définis. Par exemple, une amélioration de la valeur de pression artérielle systolique est un critère de réussite du traitement dans cette optique : on recherche le maintien d'une valeur de pression inférieure à 150mmHg. Une réduction des signes cliniques du syndrome néphrotique constitue également un objectif secondaire qui reste cependant étroitement lié avec l'évolution du RPCU. Une résolution des signes tels que les œdèmes périphériques, pulmonaires, épanchements pleuraux ou l'ascite est attendue. De plus, une stabilisation du poids est un élément recherché.

Étant donné que le traitement de la néphrite de Lyme fait appel à des immunosuppresseurs, si aucune réponse n'est observée après 3 à 4 mois de traitement, il est nécessaire de s'orienter vers un autre protocole ou une autre molécule ou revoir notre diagnostic. Si la réponse est complète ou partielle, le traitement peut être prolongé durant 3 à 3,5 mois puis ensuite les doses doivent être adaptées afin de maintenir une réponse clinique et biologique tout en réduisant au maximum les risques d'apparition d'effets secondaires de l'utilisation de molécules immunosuppressives au long cours (Segev *et al.*, 2013 ; Brown *et al.*, 2013).

I-5-c) Traitement des cas séropositifs asymptomatiques et non protéinuriques

Le traitement des cas séropositifs asymptomatiques et non protéinuriques est soumis à controverse. En effet, certains auteurs sont contre la mise en place de traitement dans ce cas de figure. C'est le cas notamment de M.P Littman (DMV, diplômé ACVIM exerçant à l'Université de Pennsylvanie). Pour elle, l'absence de preuves que la mise en place du traitement préventif de ces animaux ait un effet bénéfique, notamment sur l'apparition future de formes graves telles que la néphrite de Lyme, constitue un argument fort pour ne pas proposer le traitement des cas asymptomatiques et non protéinuriques. De plus, il est évident que la mise en place de traitements antibiotiques parfois à large spectre sur de longues durées n'est pas en accord avec les recommandations actuelles d'usage raisonné des antibiotiques. Il apparaît également que même après un mois de traitement antibiotique, certains animaux ne soient pas débarrassés de *Borrelia Burgdorferi* ce qui montre que l'intérêt de mettre en place un traitement en préventif peut être limité et celui-ci ne prévient pas non plus les réinfections futures (Littman et Goldstein, 2011 ; Littman *et al.*, 2018 ; Straubinger *et al.*, 1997).

D'autres auteurs comme R.E Goldstein sont moins catégoriques et défendent l'idée que la décision de traiter ou non l'animal asymptomatique doit être discutée entre le propriétaire et le vétérinaire même si aucune preuve du bénéfice de cette pratique n'est rapportée. En médecine humaine, il est rapporté qu'une chute du taux d'anticorps anti-C6 était associée à une meilleure récupération clinique et associée à une réduction du taux de complexes immuns circulants. Cette observation peut être un argument pour la mise en place de traitements antibiotiques en préventif chez des animaux avec de fort titres en anticorps anti-C6 (Philipp *et al.*, 2001 ; Goldstein et Atwater, 2006).

Enfin, si le propriétaire est inquiet de voir apparaître une atteinte rénale chez son chien et si celui-ci est de type Retriever, la mise en place du traitement peut s'argumenter sur le plan de la relation de confiance vétérinaire-propriétaire, sans reposer sur des bases scientifiques.

Cependant, les deux camps sont d'accords pour défendre l'idée que le suivi de la protéinurie chez les chiens séropositifs et asymptomatiques qu'ils soient traités ou non, constitue un élément de médecine préventive essentiel à répéter 2 à 3 fois par an. De même qu'il est préconisé d'utiliser de manière régulière des tests de dépistage de la Borreliose de Lyme et de co-infections notamment avec le test 4DxPlus ND (IDEXX) dans les zones endémiques ainsi que le test LymeQuantC6 ND (IDEXX) pour prendre une décision de mise en place de traitement sur les animaux présentant de fort taux d'anticorps anti-C6 même si il n'existe à l'heure actuelle aucune preuve qu'un taux élevé d'anticorps soit prédictif de la survenue de la maladie chez le chien (Littman *et al.*, 2018 ; Littman et Goldstein, 2011).

I-5-d) Traitement des cas séropositifs, asymptomatiques et protéinuriques

Le cas des chiens séropositifs asymptomatiques et protéinuriques est moins soumis à controverse que le cas présenté précédemment. En effet, dès lorsqu'un animal présente un RPCU entre 0,5 et 2, et que celui-ci présente un résultat positif à un test Snap 4Dx plus ND (IDEXX) par exemple, il est préconisé de mettre en place un traitement antibiotique présomptif sans mettre en évidence l'origine précise de la glomérulonéphrite. Ce résultat positif au test Snap suffit à suspecter une origine infectieuse et à justifier la mise en place du traitement. Il est nécessaire d'adjoindre également une gestion de la protéinurie comme expliqué précédemment en partie I-5-b-2 (Goldstein *et al.*, 2013 ; Brown *et al.*, 2013 ; Littman *et al.*, 2018).

I-5-e) Traitement des cas particuliers : atteinte neurologique et myocardique

Concernant les présentations cliniques plus rares, notamment les atteintes neurologiques et myocardiques, la littérature est assez peu fournie quant à la thérapeutique à adopter. Pour les cas d'atteinte nerveuse, pour lesquels il n'existe à l'heure actuelle pas d'étude qui prouve réellement l'implication de *Borrelia burgdorferi* dans la symptomatologie rencontrée, certains auteurs préconisent l'utilisation du chloramphénicol, antibiotique passant bien la barrière hémato-méningée et dont la diffusion est bonne dans l'encéphale. La posologie conseillée est de 15 à 25 mg/kg, trois fois par jour pendant 14 à 30 jours (Gatellet *et al.*, 2019). Concernant la gestion des cas de myocardite, si l'on se base sur la prise en charge du cas décrit par Adaszek en 2020, celui-ci a reçu de la doxycycline par voie orale à la dose de 10mg/kg et de la dexaméthasone à la dose de 0,1mg/kg. De plus, il était préconisé de limiter au maximum l'activité de l'animal (Adaszek *et al.*, 2020).

I-6) Prophylaxie

Différents moyens sont disponibles pour lutter contre l'infection des chiens par *Borrelia burgdorferi*. Nous pouvons classer ces moyens selon l'étape de l'infection ciblée par la lutte : ainsi différentes catégories émergent : limiter le contact avec le vecteur, prévenir la transmission de la bactérie par le vecteur ou encore contrer le développement de la bactérie.

I-6-a) Limiter le contact avec *Ixodes ricinus*

Comme énoncé précédemment, les tiques ne sont pas seulement un vecteur pour *Borrelia burgdorferi*, celles-ci peuvent également transmettre les agents pathogènes responsable de l'Ehrlichiose, de la Babésiose, de l'Anaplasmosse ou encore d'autres agents infectieux. Ainsi, un contrôle de l'exposition aux tiques, notamment en réduisant leur présence dans le milieu extérieur est important pour éviter l'apparition de maladies chez les Hommes ou les animaux évoluant dans ces milieux infestés.

I-6-a-1) Gestion de l'environnement

Il est possible d'éviter le maintien et la croissance des populations de tiques à proximité des habitations en effectuant un entretien régulier des espaces verts afin d'éviter la constitution d'un environnement favorable au développement des tiques du genre *Ixodes* comme décrit précédemment dans la partie I-1-c.

En effet, les tiques du genre *Ixodes* sont sensible à l'hygrométrie et ont une faible résistance à la dessiccation. Ainsi, une coupe rase de l'herbe des pelouses et un débroussaillage régulier autour des habitations, jardins et espaces verts divers avec une utilisation de copeaux de bois pour recouvrir le sols entre les massifs de plantes afin d'éviter la pousse de mauvaises herbes constitue un environnement peu favorable au développement des tiques du genre *Ixodes* (Littman *et al.*, 2006 ; McCoy et Boulanger, 2015).

I-6-a-2) Gestion des réservoirs

Réduction des populations réservoirs

Diminuer les populations de réservoirs tels que les rongeurs ou les cervidés pourrait permettre de perturber le cycle de développement des tiques présenté précédemment (partie I-1-b). Les effets d'une réduction des grands hôtes mammifères ont pu être observés notamment aux Etats Unis où la diminution, dans des zones délimitées comme des îles, des populations de cerfs de virginie, hôtes d'*Ixodes scapularis*, a entraîné une diminution du nombre de tiques dans les zones concernées (Rand *et al.*, 2004).

Cette approche reste cependant assez difficile à mettre en œuvre voire illusoire lorsque les conditions géographiques ne permettent pas l'enclavement de la zone concernée. De plus, on comprends assez aisément que cette régulation des populations d'animaux sauvages peut entraîner des réactions d'ordre écologique, sociologique et politique (McCoy et Boulanger, 2015 ; Duvall *et al.*, 2017). Une approche plus judicieuse que la gestion des grands mammifères hôtes serait la gestion des rongeurs, celle-ci pourrait être plus efficace et plus tolérée par la société cependant l'investissement doit être durable dans le temps et fort pour espérer des résultats satisfaisants (Levi *et al.*, 2012).

Limitation de l'infection des hôtes réservoirs

Perturber le cycle de développement de *Borrelia burgoferi* dans la nature semble une approche prometteuse pour réduire le risque d'infestation des espèces domestiques ou de l'Homme. Cependant, le recours aux applications d'acaricides directement dans l'environnement pour atteindre les tiques n'est pas judicieux et les risques de pollution environnementale trop importants. Une lutte ciblée est préconisée. Pour cela, il serait possible de traiter à l'aide d'acaricides les différents hôtes réservoirs présents dans la nature, principalement les cervidés et les petits mammifères rongeurs, cette approche nécessite une bonne connaissance des hôtes et de l'écologie dans laquelle ils évoluent (Duvallet *et al.*, 2017).

Certaines études ont cherché à mettre en œuvre des protocoles de traitement d'hôtes pour les tiques du genre *Ixodes*. C'est le cas de l'équipe de Jérôme Pelletier et Jean-Philippe Rocheleau qui ont testé l'efficacité du fluralaner, un antiparasitaire de la famille des isoxazolines sur des souris sauvages : *Peromyscus maniculatus*, hôtes réservoirs de *Borrelia burgdorferi* contaminées par *Ixodes scapularis*. Leur étude a montré que le fluralaner distribué sous forme d'appâts est efficace pour tuer les tiques et ainsi réduire la proportion d'hôtes réservoirs contaminés par *Borrelia burgdorferi* et ce notamment lors des pics d'activité et de reproduction des tiques où l'effet du traitement pourrait être encore plus intéressant. Cependant, de plus amples recherches sont nécessaires pour connaître la fréquence optimale à laquelle renouveler le traitement ainsi que les doses à appliquer et les éventuels effets secondaires au long terme, afin d'avoir un contrôle durable de la population de tiques dans ces effectifs d'hôtes réservoir (Pelletier *et al.*, 2020). La littérature rapporte également d'autres approches qui ont pu être testées, notamment une vaccination orale de souris avec un vaccin visant les protéines de surfaces de type A (OspA), cette technique se révèle efficace pour réduire la prévalence de *Borrelia burgdorferi* chez les petits mammifères rongeurs et permet donc d'enrayer le cycle de diffusion du spirochète (Richer *et al.*, 2014). L'utilisation d'acaricides par voie topique a également été testée avec du fipronil appliqué sur des rongeurs sauvages avec une efficacité démontrée pour réduire la densité de tiques dans un environnement donné (Dolan *et al.*, 2017). Généralement, le contrôle des populations de tiques dans ces expériences est satisfaisant mais les techniques mises en œuvre sont onéreuses et pour une efficacité optimale il est nécessaire que l'application soit durable dans le temps (Duvallet *et al.*, 2017).

I-6-b) Prévenir la transmission de *Borrelia burgdorferi* par la tique

I-6-b-1) Étiquage manuel

Lors de la piqûre, la tique peut transmettre différents pathogènes comme nous l'avons déjà évoqué. Ces agents pathogènes, et notamment *Borrelia burgdorferi*, peuvent être transmis peu de temps après la piqûre mais pas immédiatement comme présenté plus haut (Cf partie I-1-a-3). Cette caractéristique est un point intéressant pour la lutte contre la Borréliose de Lyme mais également contre la Babésiose, l'Ehrlichiose ou l'Anaplasrose.

Généralement, *Borrelia burgdorferi sensu stricto* n'est pas transmise avant 36 à 48 heures post piqûre de tique (Otranto, 2018). Cela met en avant l'importance d'effectuer une surveillance minutieuse du pelage de l'animal, même si cela peut s'avérer compliqué pour des animaux à poils longs et denses. Après une balade en forêt ou en zone à risque l'examen du pelage est réalisé pour éventuellement venir retirer la tique à l'aide d'un crochet spécial tire-tique Tick Twister ND comme celui présenté sur la figure 24 ci-dessous par exemple. Cette pratique d'étiquage constitue l'une des meilleures préventions contre la transmission des pathogènes vectorisés par les tiques.

Certains agents pathogènes sont transmis plus rapidement que *Borrelia burgdorferi*, c'est le cas notamment d'*Anaplasma phagocytophilum* agent de l'Anaplasrose et de *Rickettsia rickettsii* agent de la Rickettsiose qui peuvent être transmises dès les premières 24 heures après la piqûre de tique, d'où l'importance d'être rigoureux et ne pas tarder à examiner le pelage du chien et sa propre surface corporelle après une balade en zone infestée (Littman *et al.*, 2018 ; McCoy et Boulanger, 2015 ; Otranto, 2018).



Figure 24 : Manipulation d'un crochet tire-tique, d'après <https://www.tique-lyme.fr/comment-retirer-une-tique/>

Pour effectuer un retrait correct de la tique en limitant le risque de laisser les pièces buccales dans l'épiderme, il faut prendre la tique au plus proche de la peau en glissant les 2 mors en plastique du crochet de part et d'autre des pièces buccales accrochées à l'épiderme. Puis, d'un geste doux mais régulier, il faut tourner le crochet sur lui-même et la tique doit venir intégralement. Il est conseillé de vérifier qu'il ne reste pas de pièces buccales enchâssées dans l'épiderme du chien. Il n'est pas prouvé qu'il soit utile de désinfecter la zone de piqûre mais cela peut être réalisé avec un désinfectant usuel à base de povidone iodée ou de chlorhexidine. Si le propriétaire a un doute, il peut être judicieux de montrer la zone à son vétérinaire traitant. La tique peut être conservée dans de l'alcool à 70 % pour faciliter son identification par un vétérinaire (Littman *et al.*, 2018).



Figure 25 : Retrait d'une tique sur un chien à l'aide d'un crochet tire-tique d'après <https://www.biofan.com/blog/2459/comment-enlever-une-tique-sans-douleur/>

I-6-b-2) Utilisation d'antiparasitaires externes

L'utilisation d'antiparasitaire externe constitue un pilier essentiel et très efficace dans la lutte préventive contre la Borréliose de Lyme comme le montre certains travaux analysant l'absence de séroconversion d'animaux traités aux antiparasitaires après exposition à des tiques infectées (McCall *et al.*, 2011).

Même si des vaccins contre *Borrelia burgdorferi* sont disponibles sur le marché, un traitement antiparasitaire efficace est conseillé. De plus, comme expliqué précédemment, les tiques peuvent également vectoriser d'autres agents pathogènes contre lesquels il n'existe pas encore de vaccin disponible d'où l'intérêt de mettre en place un traitement préventif.

Il existe aujourd'hui une multitude de produits antiparasitaires externes disponibles sur le marché. Il est possible de séparer ces antiparasitaires selon deux grandes catégories d'application : ceux par voie topique (colliers, spot-on, sprays, shampoings) et ceux distribués par voie orale. Selon les molécules utilisées, certaines ont une action répulsive ou anti attachement, notamment l'amitraze ou la perméthrine, et d'autres molécules comme les isoxazolines ont une action acaricide. Dans la littérature il n'émerge pas de recommandation pour un produit en particulier. Cependant, si le choix s'oriente pour un acaricide, il est préférable de sélectionner des molécules rapidement mortelles pour les tiques, comme les isoxazolines (Littman *et al.*, 2018).

Molécules antiparasitaires fréquemment utilisées

Les antiparasitaires externes utilisent différentes molécules, seules ou le plus souvent en combinaison pour les dispositifs à application externe. Parmi celles-ci on retrouve notamment l'amitraze, les pyréthrinoïdes (perméthrine, deltaméthrine, fluméthrine), les phénylpyrazolés (fipronil et pyriprol) et les isoxazolines (afoxolaner, fluralaner, lotilaner et sarolaner). Ces molécules peuvent être associées avec d'autres non actives contre les acariens, pour élargir le spectre d'action des spécialités, comme les néonicotinoïdes ou les analogues de l'hormone juvénile.

Les molécules utilisées présentent des caractéristiques différentes ; par exemple, le fipronil est un inhibiteur du récepteur canal de l'acide gamma amino-butyrique (GABA) et bloque ainsi le transfert transmembranaire des ions Cl⁻. Il provoque une activité incontrôlée du système nerveux central et la mort des insectes (puces) et acariens (tiques). Celui-ci ne présente une efficacité qu'après une durée d'exposition de 24 heures pour les tiques ce qui est peu intéressant pour la lutte préventive contre *Borrelia burgdorferi* (Littman *et al.*, 2018).

Les pyréthriinoïdes ont un mécanisme d'action ciblant les canaux sodiques membranaires voltages dépendants du système nerveux. Cette action entraîne un afflux sodique dans la cellule nerveuse et engendre des décharges répétées se traduisant par des stimulations neuromusculaires intenses et rapprochées ou une paralysie. Les effets des pyréthriinoïdes sur les acariens sont multiples, avec soit une action d'abattement (effet choc) immédiat suivi d'un effet létal. L'effet choc induit un effet anti-gorgement et anti-attachement intéressant pour la lutte contre les tiques. Pour certains pyréthriinoïdes (la perméthrine notamment), une action répulsive est observée : celle-ci agit dans les zones les plus concentrées en principe actif. L'efficacité des pyréthriinoïdes contre la transmission de *Borrelia burgdorferi*, et notamment celle de la fluméthrine en association à l'imidaclopride sous forme de collier, a été prouvée pour les dispositifs sous forme de collier Seresto ND ; ceux-ci sont efficaces contre les tiques dès 48 heures après la pose et durant au moins 7 mois (Krämer *et al.*, 2020). L'amitraze agit par contact en activant un récepteur de l'octopamine chez l'insecte : son action acaricide se traduit par une paralysie des parasites qui tombent de l'animal traité ce qui présente une activité anti gorgement intéressante contre *Borrelia burgdorferi* empêchant à la tique de s'attacher et de commencer son repas sanguin (Stanneck *et al.*, 2012).

Les isoxazolines agissent sur les récepteurs au GABA et au glutamate. Elles sont antagonistes de ces récepteurs-canaux chlorure ; leur site de fixation, très sélectif, est différent de celui des phénylpyrazolés. Leur action se fait par voie systémique et il faut donc attendre la piqûre de la tique avant d'observer des effets sur les parasites. Ces effets se traduisent par une hyperexcitabilité motrice et une mort rapide des tiques comme le montre certaines études, 90 % des tiques (*Ixodes ricinus*) meurent en 4 heures, 98 % en 8 heures et 100 % en 12 heures ce qui permet de prévenir la transmission de *Borrelia burgdorferi sensu stricto* qui n'a lieu, rappelons-le, seulement après 36 à 48 heures post piqûre (Wengenmayer *et al.*, 2014 ; Otranto, 2018 ; Crippa *et al.*, 2002).

Antiparasitaires topiques ; colliers, spot-on, sprays et shampoings

Il existe différentes formulations pour ces topiques : colliers, spot-on, sprays, shampoings. Ceux-ci présentent chacun leurs avantages et inconvénients. Une description de chaque spécialité proposée ne serait pas judicieuse. Cependant, il est possible de citer quelques éléments permettant d'orienter nos conseils selon le mode de vie du chien et de ses propriétaires. En effet, concernant les colliers par exemple, ceux-ci doivent être disposés au contact de la peau et non des poils de l'animal pour une bonne efficacité du dispositif ; dans ces conditions ceux-ci constituent une bonne alternative aux traitements pour-on ou par voie orale pour des propriétaires à qui il est difficile de faire appliquer une bonne observance.

Leur utilisation est également déconseillée si l'animal se baigne beaucoup ou subit des shampoings intenses à une fréquence supérieure à une fois par mois. Des combinaisons de différentes formulations peuvent être associées, par exemple un pour-on avec un collier pour élargir le spectre d'activité ou assurer une bonne application (Littman *et al.*, 2018 ; Med'vet, 2020a)

Le fipronil seul ou en association avec d'autres molécules, est efficace contre les tiques et son efficacité pour prévenir la transmission de *Borrelia burgdorferi* a été prouvée. Celui-ci présente l'avantage de ne pas être sensible à l'eau et aux shampoings une fois les 48 heures post application écoulées (Nambi *et al.*, 2016 ; Med'vet, 2020b ; Littman *et al.*, 2018 ; McCall *et al.*, 2011).

Les associations perméthrine et imidaclopride en pour-on ou en collier ont montré leur efficacité concernant la prévention de la transmission de *Borrelia burgdorferi* chez le chien grâce à leur action préventive sur la piqûre de tique. De plus, ces spécialités autorisent la baignade occasionnelle et l'utilisation de shampoings à une fréquence mensuelle passées les 48 premières heures après application (Burgio *et al.*, 2016 ; Krämer *et al.*, 2020 ; Med'vet, 2020c).

La seule spécialité topique disponible à l'heure actuelle contenant une molécule de la famille des isoxazolines est le Bravecto spot-on ND avec le fluralaner. Celui-ci a montré son efficacité contre *Ixodes ricinus* et *Ctenocephalides felis* durant une durée de 12 semaines après application et ce même avec la réalisation de shampoings ou de baignades dès 3 jours après application (Taenzler *et al.*, 2016).

Des précautions concernant la toxicité de ces antiparasitaires par voie topique sont à prendre en compte. En effet, certaines molécules utilisées peuvent présenter une toxicité pour des espèces animales non ciblées. C'est le cas notamment lors de l'utilisation de colliers à base de deltaméthrine, les chiens ne peuvent se baigner avec, car cette molécule est toxique pour les organismes aquatiques. Les topiques contenant de la perméthrine ne peuvent être utilisés chez le chat de par leur toxicité et leur utilisation chez le chien en présence de chats à proximité doit être effectuée avec précautions. Le fipronil est par ailleurs contre-indiqué chez le lapin, chez qui il exerce une neurotoxicité fréquemment létale. L'amitrazé peut s'avérer toxique si le dispositif de libération cutanée est ingéré par voie orale, lorsqu'un chien mange un collier antiparasitaire par exemple entraînant alors une léthargie et une hypothermie, effets pouvant être antagonisés avec l'atipamézole (Littman *et al.*, 2018).

Enfin, il est nécessaire d'être prudent lors de l'application de ces antiparasitaires. Celle-ci doit être réalisée en extérieur ou dans une pièce ventilée en portant des équipements de protection individuelle adaptés (gants, lunettes, masque...), le vétérinaire doit tenir au courant les propriétaires des risques inhérents à l'application de ces molécules.

Antiparasitaire par voie orale : comprimés, gommés

La gamme de spécialités antiparasitaires externe active contre les tiques distribuées par voie orale est beaucoup plus restreinte que celle des topiques. En effet, la classe moléculaire disponible aujourd'hui sur le marché pour ces spécialités se résume aux isoxazolines avec plusieurs molécules : l'afoxolaner, le fluralaner, le lotilaner et le sarolaner.

Ces molécules présentent de nombreux avantages. Par exemple, le fluralaner, comme décrit précédemment, est une molécule active très rapidement active contre les tiques avec une mortalité totale de celles-ci en 12 heures (Wengenmayer et al., 2014). De plus, celui-ci présente une efficacité de longue durée, expliquée par sa persistance prolongée dans le plasma (la concentration initiale chute de moitié seulement après 12 jours) issue d'une faible élimination du principe actif par le métabolisme du chien. Ainsi, le Bravecto® présente une activité contre les tiques durant 3 mois. Cette propriété facilite l'observance du traitement par le propriétaire (Med'vet, 2020d).

Plusieurs spécialités contenant des isoxazolines sont également combinées avec des molécules à action antiparasitaire interne. Cela permet d'étendre leur spectre et d'optimiser l'observance des traitements antiparasitaires par les propriétaires. On trouve ainsi sur le marché le Nexgard Spectra® ou le Simparica Trio®. Des études récentes ont pu tester leur efficacité contre les tiques du genre *Ixodes*. Il en ressort que ces spécialités sont rapidement efficaces. En effet, le Simparica Trio® est efficace avec une mortalité des tiques de plus de 94 % en moins de 24h après 28 jours d'administration du traitement. Les performances observées pour le Nexgard Spectra® sont similaires avec une létalité de plus de 95 % un mois post administration (Holzmer et al., 2020 ; Packianathan et al., 2020).

Il est important de préciser que la biodisponibilité des isoxazolines peut dépendre de la prise d'un repas concomitante à l'administration. En effet, le lotilaner présente une biodisponibilité de 82 % lorsque celui-ci est distribué avec un repas. Ce chiffre chute à 24 % avec un animal à jeun, d'où l'importance de proposer un repas avec un traitement au lotilaner. Cependant, l'afoxolaner, n'est pas une molécule dont la biodisponibilité est impactée par une prise alimentaire concomitante, celle-ci reste inchangée et autour de 80 %.

Le tableau 4 ci-dessous regroupe plusieurs spécialités antiparasitaires externes ou mixtes avec une action contre les tiques du genre *Ixodes*. La liste énoncée n'est pas exhaustive mais celle-ci tente de regrouper les principales formes disponibles à la fois en topique mais également en traitement administrable par voie orale.

Voie	Dénomination commerciale	Molécules antiparasitaires	Présentation commerciale	Action contre les tiques (Ixodes)
Topique	Activyl Tick Plus ®	Indoxacarb + perméthrine	Spot on	5 semaines
	Advantix ®	Imidaclopride + perméthrine	Spot on	30 jours
	Bravecto ®	Fluralaner	Spot on (passage systémique)	3 mois
	Biocanipro ®	Dimpylate	Collier	200 jours
	Dog net ®	Perméthrine	Spot on ou spray	30 jours
	Duowin ®	Perméthrine + pyriproxyfène	Spray	30 jours
	Frontline Combo ®	Fipronil + (S)-méthoprène	Spot on	30 jours
	Frontline ® et génériques (Effipro, Eliminal, Tick-puss)	Fipronil	Spot on ou spray	30 jours
	Frontline Tri-Act ® et génériques (Perfikan, Effitix, Synergix)	Perméthrine + fipronil	Spot on	30 jours
	Merlin ®	Delthaméthrine	Collier	6 mois
	Prac-tic ®	Pyriprole	Spot on	30 jours
	Pulvex ®	Perméthrine	Shampooing	Non rémanent
	Scalibor ®	Delthaméthrine	Collier	6 mois
	Seresto ®	Imidaclopride + fluméthrine	Collier	8 mois
	Shampooing antiparasitaire Biocanina ®	Tétraméthrine	Shampooing	Non rémanent
Vectra 3D ®	Perméthrine + dinotéfurane + pyriproxyfène	Spot on	30 jours	
Orale	Bravecto ®	Fluralaner	Comprimé	3 mois
	Crédelio ®	Lotilaner	Comprimé	1 mois
	Nexgard ® et Nexgard spectra ®	Afoxolaner seul ou associé à milbémycine oxime pour le spectra	Comprimé	1 mois
	Simparica ® et Simparica Trio ®	Sarolaner seul ou associé à moxidectine + pyrantel pour le Simparica Trio	Comprimé	5 semaines

Tableau 4 : Spécialités antiparasitaires actives contre les tiques et d'autres parasites externes ou internes (ESCCAP, 2019 ; Med'vet, 2021)

I-6-c) Prévenir le développement de la bactérie

I-6-c-1) La vaccination

Intérêt de la vaccination, animaux concernés

Comme montré précédemment, la lutte contre la transmission de *Borrelia burgdorferi* grâce aux antiparasitaires externes est efficace. En effet, certaines études montrent l'absence de séroconversion des animaux traités après exposition à des tiques infectées (McCall *et al.*, 2011). Il est également possible d'adjoindre à cette lutte vectorielle, une lutte directe contre le spirochète, grâce à la vaccination. Cette modalité de lutte ne fait pas l'unanimité au sein des spécialistes et son efficacité seule n'a pas été démontrée. Celle-ci peut toutefois être proposée pour des animaux vivant en zone endémique et présentant un résultat négatif à un test de mise en évidence d'anticorps anti-C6. Les chiens cliniques ou protéinuriques ne doivent pas être vaccinés (Littman *et al.*, 2018). Il a été montré dans une étude que l'utilisation d'un vaccin non adjuvé basé sur des protéines de surface OspA purifiées contre *Borrelia burgdorferi* permet de protéger l'animal contre des lésions synoviales et ainsi réduit l'occurrence de signes cliniques comme la boiterie (Grosenbaugh *et al.*, 2016).

Fonctionnement des vaccins

Pour assurer sa survie dans la tique et dans l'hôte durant son cycle, le spirochète modifie l'expression de plusieurs gènes dont certains codent pour des protéines de surfaces. Ce sont ces protéines de surfaces qui constituent des cibles privilégiées pour les vaccins.

Parmi celles-ci nous retrouvons la protéine de surface extérieure A (*outer surface protein* : OspA) (Schuijt *et al.*, 2011). Le gène assurant la synthèse de cette protéine de surface OspA est activé au tout début du repas sanguin. Ainsi, cette protéine OspA permet à *Borrelia burgdorferi* de s'attacher dans le tube digestif de la tique. L'efficacité des vaccins prenant pour cible la protéine OspA réside dans le fait que les anticorps anti-OspA atteignent rapidement leur cible au début du repas sanguin et viennent détruire la bactérie avant que celle-ci ne soit présente dans les glandes salivaires de la tique pour être transmise à l'hôte par stimulation de l'activation du complément (Anguita *et al.*, 2003). Cependant une protection vaccinale ne visant que la protéine OspA peut s'avérer insuffisamment efficace. En effet, une transmission de *Borrelia burgdorferi* reste possible dans 10 % des cas pour les vaccins utilisant des protéines adjuvées inactivées seules (Littman *et al.*, 2006 ; Littman *et al.*, 2018). Les résultats sont plus encourageants pour les vaccins comportant des bactéries complètes inactivées permettant la formation d'anticorps contre d'autres protéines que surfaces que OspA (notamment OspB) (LaFleur *et al.*, 2015). La protéine OspA présentant une grande variabilité entre les différents représentant de *Borrelia*, le vaccin commercialisé en France, le Merilym 3® du laboratoire Boehringer tient désormais compte de cette variabilité et est composé des 3 souches les plus fréquentes en Europe contrairement à son prédécesseur le Merilym®.

Une fois que le repas sanguin débute, *Borrelia burgdorferi* inhibe l'expression du gène codant l'OspA tout en activant la synthèse d'une autre protéine de surface : OspC. Cette protéine de surface reste exprimée au cours du repas et lors des premiers stades de l'infection notamment lors de la migration de la bactérie vers les glandes salivaires de la tique (Anguita *et al.*, 2003). À son arrivée dans les glandes salivaires, OspC se lie à d'autres protéines notamment Salp15, ce qui permet de protéger le spirochète de la réponse immunitaire de l'hôte (Schuijt *et al.*, 2011).

OspC représente une cible intéressante pour les vaccins et son implication dans l'immunité contre le spirochète était supposée depuis longtemps notamment via l'observation d'une meilleure protection conférée par les vaccins bactériens entiers en comparaison aux vaccins recombinants pour OspA (LaFleur *et al.*, 2015). L'efficacité protectrice des anticorps anti OspC a été démontrée mais la limite concernant l'utilisation de cette cible pour les vaccins réside dans l'hétérogénéité de la protéine OspC au sein du genre *Borrelia* (Schuijt *et al.*, 2011 ; LaFleur *et al.*, 2009). Cependant, une zone terminale de la protéine relativement conservée au sein du genre *Borrelia* a été mise en évidence. Cette zone est nommée C7 et constitue un épitope reconnu par les anticorps (LaFleur *et al.*, 2009).

Le dernier vaccin VANGUARD® crLyme contre la Borreliose de Lyme chez le chien, développé par Zoetis et accepté aux Etats-Unis est un vaccin composé de protéines OspA purifiées et inactivées. Celui-ci est également muni d'une protéine de surface de type C recombinante chimérique mise au point avec 14 épitopes de différentes OspC. Ce vaccin a été démontré comme particulièrement efficace notamment grâce à ce mécanisme synergique visant OspA et OspC et présente une protection pour une durée allant jusque 15 mois (Marconi *et al.*, 2020).

Vaccins disponibles et protocoles

À l'échelle mondiale et notamment en Amérique du nord, il existe de nombreux vaccins disponibles, le tableau ci-dessous regroupe les principales spécialités, leurs caractéristiques et les protocoles de vaccination.

Nom	Laboratoire	Type de vaccin	Mode action	Protocole	Disponibilité
Recombitek Lyme®	Boehringer	Non adjuvé, protéine OspA purifiée, inactivée	Production d'anticorps anti OspA	Primo vaccination dès 9 semaines, rappel 21 jours plus tard puis rappel annuel	Amérique du Nord
LymeVax®	Zoetis	Adjuvé, contenant des souches inactivées de <i>Borrelia</i>	Production d'anticorps anti OspA et anti OspC		
Duramune Lyme®	Elanco				
Nobivac Lyme®	Merck				
Merilym 3®	Boehringer	Adjuvé, contenant des souches inactivées de <i>Borrelia</i> : <i>B. afzelii</i> , <i>B. garinii</i> et <i>B. burgdorferi sensu stricto</i>	Production d'anticorps anti OspA	Primo vaccination dès 12 semaines, rappel entre 3 et 5 semaines après puis rappel annuel (printemps / automne)	France
Vanguard crLyme®	Zoetis	Non adjuvé, protéine OspA purifiée et inactivée et protéine chimérique recombinée de 14 épitopes issus de diverses protéines OspC	Production d'anticorps anti OspA et anti OspC	Primo vaccination dès 8 semaines, rappel 21 jours plus tard puis rappel annuel	Amérique du Nord

Tableau 5 : Vaccins disponibles en Amérique du Nord et en Europe (Littman *et al.*, 2018 ; Stillman *et al.*, 2019 ; Marconi *et al.*, 2020 ; Med'vet, 2020e)

En France, le panel de spécialités vaccinales disponible est beaucoup plus réduit. En effet, on ne possède dans la pharmacopée vétérinaire que le vaccin Merilym 3® du laboratoire Boehringer. Celui-ci est un vaccin inactivé et adjuvé comprenant trois souches bactériennes : *Borrelia afzelii*, *Borrelia garinii* et *Borrelia burgdorferi sensu stricto*. La primovaccination peut être réalisée dès 12 semaines d'âges avec cette spécialité. Le rappel doit être effectué entre 3 et 5 semaines, puis annuellement, idéalement avant la période d'activité des tiques (printemps / automne). Ce vaccin permet la formation d'anticorps spécifiques anti-OspA contre *Borrelia burgdorferi sensu lato*.

Quelques effets secondaires suite à l'injection sont rapportés : dans de rares cas une réaction inflammatoire au site d'injection est observée dans les 5 jours, dans de très rares cas de l'hyperthermie transitoire ou une réaction d'hypersensibilité peuvent apparaître (Med'vet, 2020e).

Limites de la vaccination

Même si la mise en place de la vaccination pour des chiens sains, non protéinuriques et séronégatifs est conseillée, celle-ci peut être également proposée pour les chiens sains séropositifs pour lesquels le risque de réinfection est élevé dans des régions. Dans certains cas l'efficacité de la vaccination peut être discutable avec des durées d'immunisation non constantes et le plus souvent inférieures aux durées préconisées pour réaliser les rappels. Une possibilité serait d'effectuer un rappel anticipé à 6 mois post primo injection de vaccination mais la sureté de cette pratique n'a pas été étudiée (Littman *et al.*, 2018 ; Töpfer et Straubinger, 2007 ; Moroff *et al.*, 2015). Il est nécessaire de garder à l'esprit de la vaccination ne constitue qu'un moyen de lutte complémentaire de la lutte anti parasitaire pour prévenir la Borreliose de Lyme chez le chien.

I-6-c-2) L'antibioprophylaxie

L'antibioprophylaxie est une pratique qui consiste en un traitement antibiotique préventif d'une infection si l'on suspecte que celle-ci pourrait se déclarer chez le patient. Cette pratique est peu décrite chez le chien dans le cadre de la lutte préventive contre *Borrelia burgdorferi*. Des modèles murins ont cependant été développés : ceux-ci montrent par exemple que l'utilisation d'une crème antibiotique contenant 4 % d'azithromycine est totalement efficace lorsque celle-ci est appliquée sur la piqûre de tique jusqu'à 3 jours après retrait ou jusque 74 % si l'application est réalisée dans les 2 semaines. Une crème contenant de la doxycycline appliquée dans les mêmes condition s'est cependant montrée inefficace (Piesman *et al.*, 2014). Une administration de doxycycline par voie orale le jour du retrait de tiques infectées à des souris a montré son efficacité dans la prévention de l'infection par *Borrelia burgdorferi*. En effet, si l'administration est réalisée le jour du retrait 74 % des souris ne présentent pas de séroconversion, cette proportion chute à 47 % si l'administration de doxycycline par voie orale est décalée de 24 heures et complètement inefficace si celle-ci à lieu plus de 2 jours après retrait de la tique (Piesman et Hojgaard, 2012). Cette mesure prophylactique a montré également son efficacité chez l'Homme mais elle n'est cependant pas systématiquement appliquée (Stock, 2016 ; Littman *et al.*, 2018).

Chez le chien il n'a pas été montré d'effet bénéfique d'une mise en place d'un traitement antibiotique prophylactique suite à une exposition supposée à *Borrelia burgdorferi* ; il est conseillé de surveiller l'apparition de signes cliniques tels qu'une léthargie, syndrome fébrile, une boiterie et éventuellement d'effectuer un test rapide de dosage des anticorps anti-C6 dans les semaines qui suivent l'exposition aux tiques potentiellement infectées.

II) Étude de terrain de la maladie de Lyme : analyse de résultats sérologiques de chiens suspects de borréliose

II-1) Introduction

Par le passé, plusieurs espèces animales, sauvages ou domestiques ont pu être utilisées comme sentinelles de risques environnementaux ou de maladies infectieuses pour l'Homme.

De nombreuses études ont utilisé le chien comme sentinelle pour des maladies transmises par les tiques à l'Homme, notamment pour la borréliose de Lyme (Hamer *et al.*, 2009 ; Irwin *et al.*, 2017 ; Liu *et al.*, 2019 ; Self *et al.*, 2019). La raison de ce choix est assez simple : le chien a un mode de vie au contact des graminées lors de ses promenades, et celles-ci peuvent abriter des tiques en chasse ce qui rend le chien particulièrement propice à devenir un hôte et à contracter des maladies vectorisées par ces arthropodes. De plus, le chien apparaît comme étant l'espèce animale domestique la plus sensible à la borréliose de Lyme renforçant ainsi son rôle de sentinelle (Krupka et Straubinger, 2010).

Ainsi une surveillance sérologique des chiens au sein d'une zone pourrait être un indicateur de la circulation de la borréliose de Lyme transmise par les tiques du genre *Ixodes*.

À l'échelle de la France, très peu d'études se sont intéressées à la séroprévalence des chiens pour *Borrelia burgdorferi* dans les différentes régions métropolitaines. L'objectif principal de cette étude est de mettre en évidence la séroprévalence des chiens pour *Borrelia burgdorferi* en France métropolitaine et la répartition géographique de cette séroprévalence à l'échelle nationale. Nous avons dans un second temps décrit les caractéristiques épidémiologiques de la population séropositive et décrit l'évolution annuelle et saisonnière de l'infection.

II-2) Matériel et méthodes

II-2-a) Présentation des données

Les données utilisées pour l'étude sont issues du laboratoire IDEXX France extraites à partir du logiciel SENDER. Celles-ci correspondent à des valeurs collectées de janvier 2014 à décembre 2019. Ces données se composent en 2 tableurs Excel distincts : un tableur correspondant aux résultats de tests qualitatifs de type 4Dx Plus et un tableur correspondant aux résultats des tests quantitatifs LymeQuantC6.

Dans les 2 cas les tableurs comprennent plusieurs informations pour chaque animal faisant l'objet d'une demande d'analyse :

- Le numéro d'analyse au sein du logiciel SENDER, ainsi que la date de demande d'analyse par la clinique.
- Le support ayant servi à réaliser l'analyse : sang hépariné ou sérum.
- Le type de test : BC6 pour le tableur correspondant au test qualitatif, BC6QN pour le test quantitatif.
- Le résultat : positif ou négatif dans le cas du test qualitatif, inférieur à 10 UI/mL ou tout résultat numérique supérieur à 10 UI/mL pour le test quantitatif.
- La localisation du chien assimilée à celle de la clinique vétérinaire faisant la demande d'analyse (code postal et ville).
- Le nom du chien, l'âge et le sexe de l'animal.

II-2-b) Critères d'inclusion et d'exclusion

Tous les chiens de France métropolitaine ayant fait l'objet d'une demande d'analyse auprès du laboratoire IDEXX pour un test qualitatif 4Dx Plus ou quantitatif LymeQuantC6 entre janvier 2014 et décembre 2019 ont été inclus dans l'étude.

Dans les fichiers Excel bruts certains résultats n'ont pas été pris en compte. Les résultats concernant des chiens pour qui il manquait la localisation, n'ont pas été comptabilisés. De plus, certains résultats qui présentaient des anomalies traduites par différents codes dans le tableur Excel (« anm » : résultats non interprétable, « gw » : valeurs limites, « FM » : prélèvements inadéquats, « ZWM » : quantité insuffisante de matériel, « ND » : matériel non testé) ont été exclus.

Ainsi, au sein du premier tableur concernant les résultats de la population de chiens ayant subi un test qualitatif de type 4Dx Plus, les résultats de 26 chiens ont été exclus de l'étude car leur localisation n'était pas précisée ou en dehors de la France métropolitaine. Quatre chiens présentant des anomalies de résultats traduits *via* les codes présentés ci-dessus ont aussi été exclus.

Dans le deuxième tableur correspondant aux résultats des chiens ayant fait l'objet d'un test quantitatif LymeQuantC6, les résultats de 5 chiens pour qui la localisation n'était pas précisée ou en dehors de la France métropolitaine ont été exclus de l'étude.

II-2-c) Constitution des populations d'étude

La première population correspond aux chiens pour qui une demande de test qualitatif 4Dx Plus a été réalisée et après exclusion des résultats non conformes et sans localisation associée. Dans un souci de simplification, ce groupe de chiens correspondant au test qualitatif sera dénommé **QI** pour les chiens ayant présenté un résultat positif et **contrôle QI** pour les chiens avec un résultat négatif.

La seconde population est constituée de chiens pour lesquels une demande de test quantitatif LymeQuantC6 a été effectuée. Selon la même logique, pour faciliter la lecture dans la suite du travail, le groupe de chiens correspondant au test quantitatif sera dénommé **Qt** pour les chiens avec un résultat positif supérieur à 10UI/mL et **contrôle Qt** pour les chiens avec un résultat inférieur à 10UI/mL.

II-2-d) Définition des cas positifs de Borréliose de Lyme

Nous avons donc émis un diagnostic d'exposition à *Borrelia burgdorferi* *via* une séropositivité qualitative ou quantitative.

Le test quantitatif est considéré comme positif dès lors que le résultat est supérieur ou égal à 10 UI/mL. Un résultat entre 10 UI/mL et 30 UI/mL est considéré comme faiblement positif mais traduisant tout de même une exposition à *Borrelia burgdorferi*. Cependant il ne sera pas possible de suivre l'évolution du titre en anticorps post traitement pour les animaux présentant un tel résultat au test LymeQuantC6.

II-2-e) Logiciel et méthode utilisés

Les analyses de cette étude épidémiologique sont descriptives. Le logiciel principalement utilisé pour réaliser cette étude est Microsoft Excel 2016 dont les fonctionnalités nous permettent notamment de réaliser des cartes 3D connectées au logiciel pour la représentation géographique des résultats sur une carte de France. Les données sont représentées sur la carte par région administrative selon l'adresse de la clinique ayant fait la demande d'analyse qualitative ou quantitative avec les tests IDEXX.

La répartition géographique des cas a été déterminée par le code postal de la clinique réalisant la demande d'analyse figurant sur la banque de donnée issue du logiciel SENDER.

II-2-f) Tests statistiques réalisés

Tous les tests statistiques réalisés pour étudier les caractéristiques des populations de chiens séropositifs sont des tests du chi² dont la significativité est établie pour une valeur de « p » inférieure à 0,05. Celle-ci est précisée entre parenthèse après le résultat présenté.

II-3) Résultats

II-3-a) Résultats de séropositivité globale à *Borrelia burgdorferi* des chiens en France métropolitaine

II-3-a-1) Résultats globaux

Au total, la première population de chiens avec un résultat de test qualitatif 4Dx Plus regroupe 1 975 chiens. Parmi eux, 53 chiens sont affiliés au groupe QI avec un résultat séropositif qualitatif, soit 2,7 %. Concernant la deuxième population, 546 chiens ont fait l'objet d'une demande de test quantitatif LymeQuantC6. Parmi eux, 170 chiens sont séropositifs avec un titre supérieur à 10 UI/mL, ceux-ci sont affiliés au groupe Qt avec un résultat séropositif quantitatif, soit 31,1 %.

II-3-a-2) Titre en anticorps des chiens positifs au test quantitatif LymeQuantC6

Les chiens du groupe Qt présentent une séropositivité médiane de 50,5 UI/mL, avec une valeur maximum relevée de 770 UI/mL et une valeur minimale de 10 UI/mL. La figure 26 ci-dessous présente la répartition par classe de séropositivité les chiens du groupe Qt.

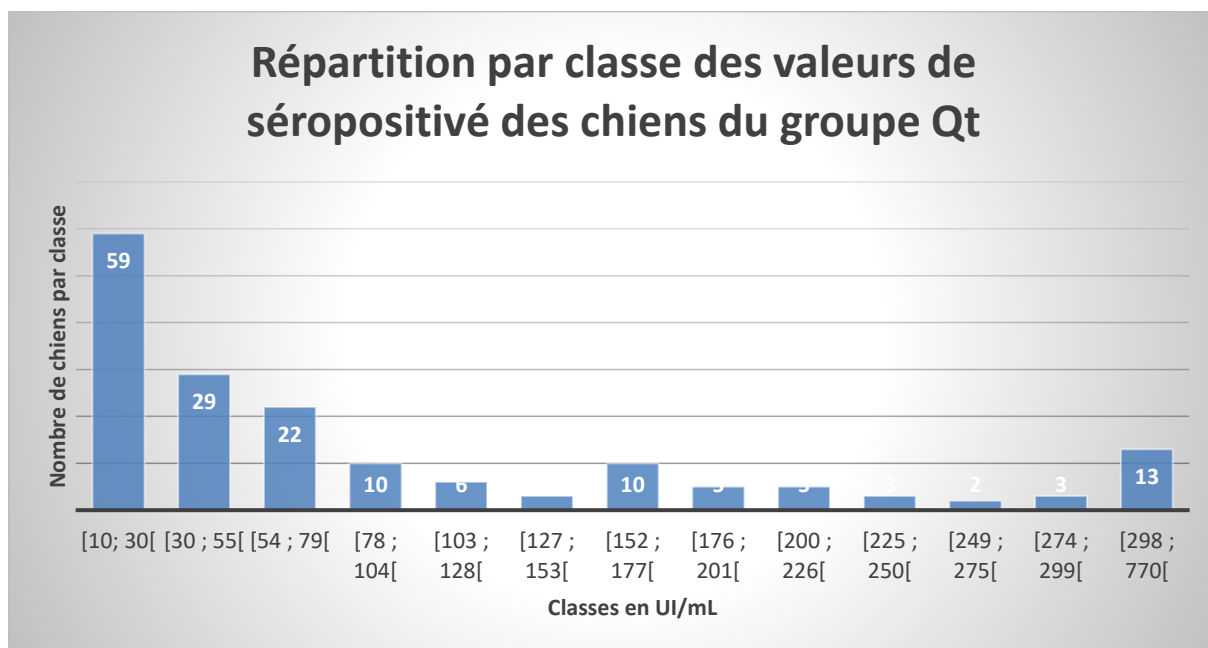


Figure 26 : Histogramme de répartition par classe de la valeur de séropositivité des chiens du groupe Qt

On peut voir que près de 35 % des chiens du groupe Qt présentent une séropositivité inférieure à 30 UI/mL ce qui est considéré comme une séropositivité faible. De plus, la valeur médiane de séropositivité est modérée en comparaison avec l'amplitude de séropositivité des chiens du groupe Qt avec près de 24 % des chiens dont la valeur de séropositivité est supérieure à 152 UI/mL et près de 8 % avec une valeur comprise entre 298 UI/mL et 770 UI/mL.

II-3-a-3) Titre en anticorps des chiens positifs au test qualitatif ayant réalisé un test quantitatif

Pour certains des chiens sont à la fois disponibles un résultat de test qualitatif et quantitatif. Si l'on s'intéresse aux 53 chiens du groupe QI, c'est-à-dire les chiens positifs en test qualitatif, 22 présentent un résultat connu au test quantitatif le tableau 6 ci-dessous reprend ces résultats.

Résultat au test quantitatif LymeQuantC6 pour les chiens du groupe QI	Nombre de chiens
Compris entre 10 et 30 UI/mL	2
>30 UI/mL	15
<10 UI/mL	5
Non communiqué	31

Tableau 6 : Répartition de la valeur de séropositivité des chiens du groupe QI ayant réalisé un test quantitatif LymeQuantC6

Ainsi parmi les chiens du groupe QI, 17 chiens font également partie du groupe Qt dont 15 avec des résultats supérieurs à 30 UI/mL et 2 avec un résultat compris entre 10 et 30 UI/mL. Pour 31 chiens du groupe QI, soit 57,4 %, le résultat au test quantitatif LymeQuantC6 n'est pas disponible.

II-3-b) Caractéristiques des animaux séropositifs pour les anticorps anti-C6 par tests qualitatifs et quantitatifs

II-3-b-1) Age des chiens

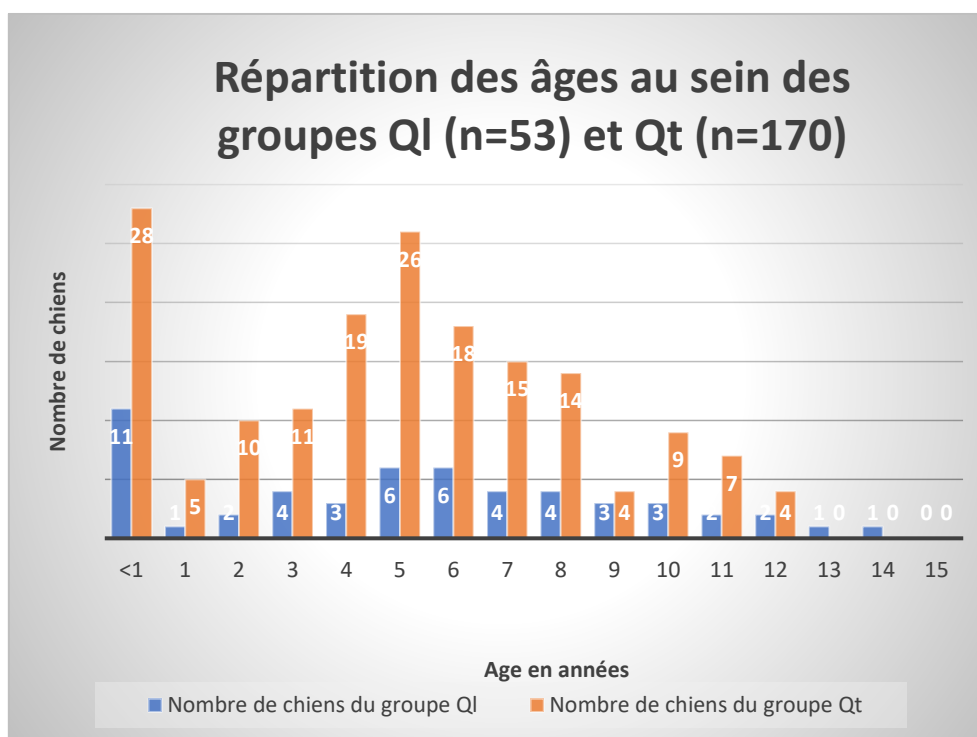


Figure 27 : Histogramme de répartition des âges des chiens des groupes QI et Qt

La figure 27 montre la répartition des chiens selon leur âge au sein des 2 populations étudiées. Concernant les 53 chiens du groupe QI, l'âge variait entre moins d'un an et 14 ans avec une médiane de 5 ans. Vingt-cinq pour cent des chiens avec un résultat qualitatif positif ont moins de 2 ans et 75 % ont moins de 8 ans. Pour les 170 chiens du groupe Qt, l'âge variait de moins d'un an à 12 ans avec une médiane de 5 ans. Vingt-cinq pour cent des chiens avec un résultat quantitatif positif ont moins de 2 ans et 75 % ont moins de 7 ans. La valeur médiane de séropositivité pour les chiens de moins d'un an appartenant au groupe Qt s'élève à 41,5 UI/mL. Concernant les chiens du groupe Qt âgé de 5 ans, la médiane de séropositivité est de 45 UI/mL.

II-3-b-2) Sexe des chiens

En test qualitatif 4Dx Plus, au sein de la population totale de 1975 chiens, le sexe n'est pas connu pour 78 d'entre eux. Parmi les 53 du groupe QI, le sexe est connu pour 49 d'entre eux, la répartition se fait de la manière suivante : 27 chiens sont de sexe femelle et 22 chiens de sexe mâle. Cette répartition est représentée sur la figure 28 ci-dessous. La différence entre ces deux populations n'est pas significative ($p=0,476$).

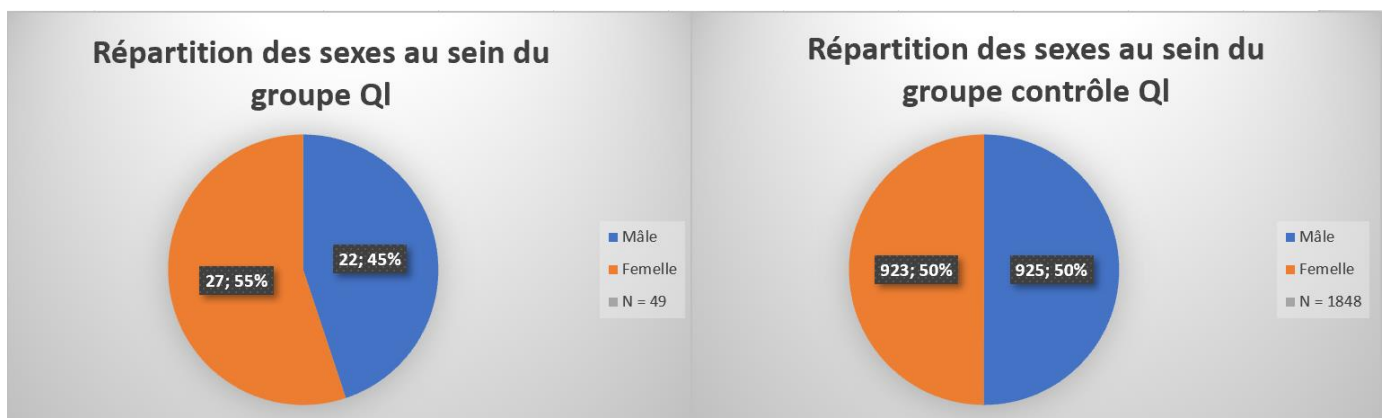


Figure 28 : Diagramme de répartition des sexes au sein des groupes QI et contrôle QI

Parmi la population de 546 chiens ayant réalisé un test quantitatif LymeQuantC6, le sexe n'est pas connu pour 5 d'entre eux. Au sein des 170 chiens du groupe Qt, l'information concernant le sexe est disponible pour 165 chiens, la répartition des sexes est la suivante : 87 des chiens positifs sont des femelles contre 78 chiens mâles positifs au test quantitatif. Cette répartition est représentée sur la figure 29 ci-dessous. La différence entre ces deux populations n'est pas significative ($p=0,084$).

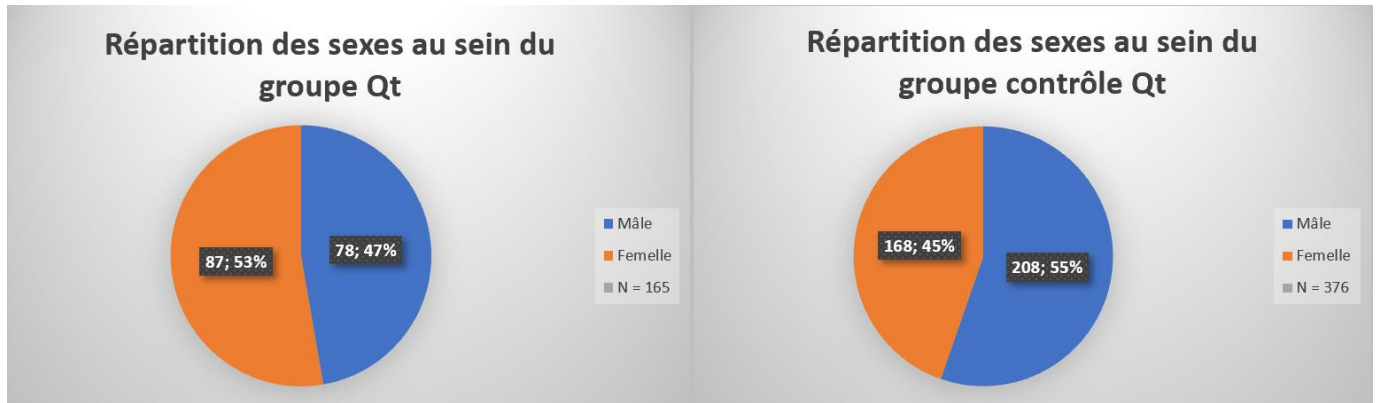


Figure 29 : Diagramme de répartition des sexes au sein des groupes Qt et contrôle Qt

II-3-c) Distribution temporelle annuelle et mensuelle des chiens séropositifs à *Borrelia burgdorferi*

II-3-c-1) Evolution globale du nombre de chiens séropositifs en test qualitatif et quantitatif par année de 2014 à 2019

Les figures 30 et 31 ci-dessous représentent respectivement la répartition de l'effectif des groupes QI et des groupes Qt par an sur la période 2014-2019 ainsi que le taux de séropositivité des tests en pourcentage par année. En moyenne, 8,83 chiens du groupe QI sont référencés par an sur la période 2014-2019 contre 28,3 chiens du groupe Qt par an sur la même période. Le taux de séropositivité des tests qualitatifs réalisés dans la population du groupe QI évolue entre 2,17 % et 3,16 % sur la période. Pour les tests quantitatifs réalisés dans la population du groupe Qt, le taux de séropositivité évolue entre 22,32 % et 43,24 %. Ainsi, il semble que le taux de séropositivité des tests soit relativement stable avec cependant l'année 2016 qui à la fois en test qualitatif et quantitatif présente un taux de séropositivité élevé en comparaison aux autres années.

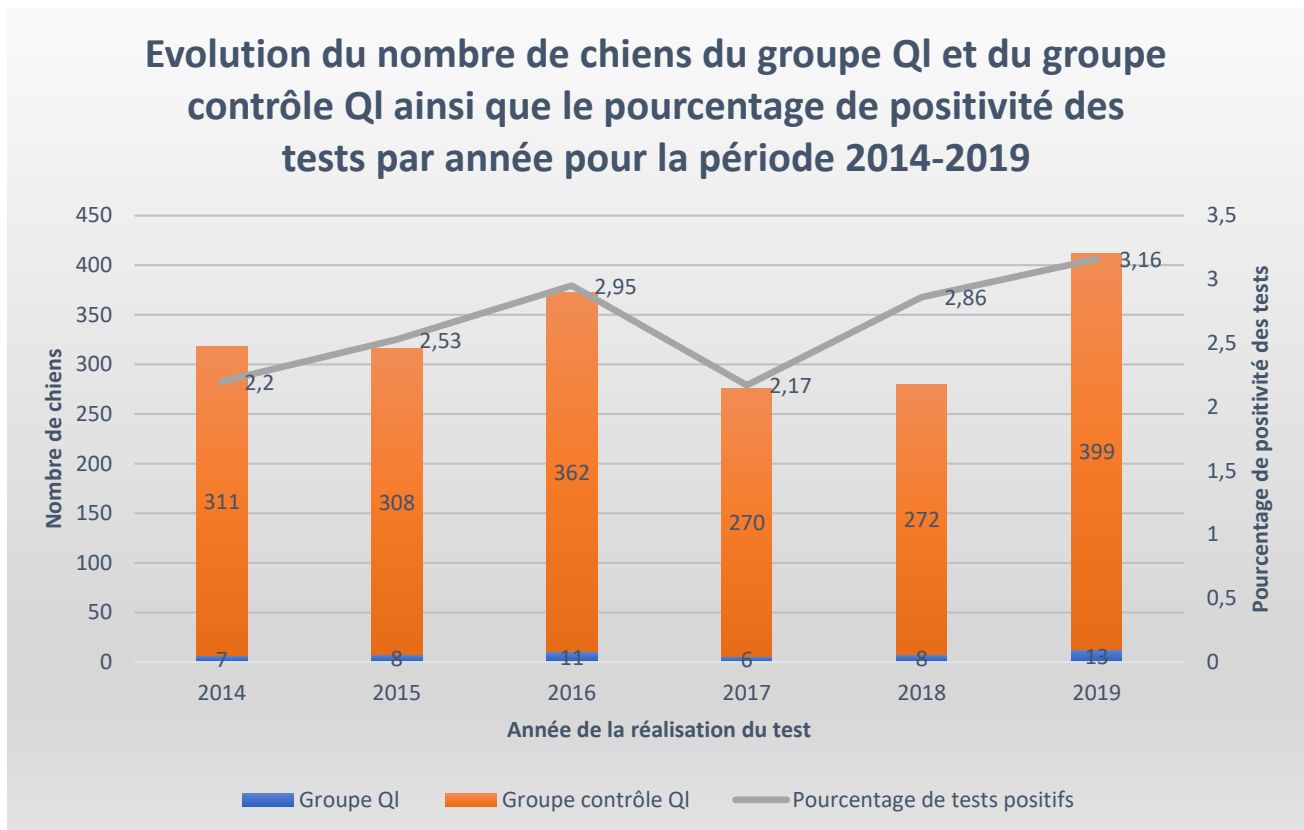


Figure 30 : Histogramme de répartition de l'effectif des groupes QI et contrôle QI ainsi que le taux de positivité des tests par an pour la période 2014-2019

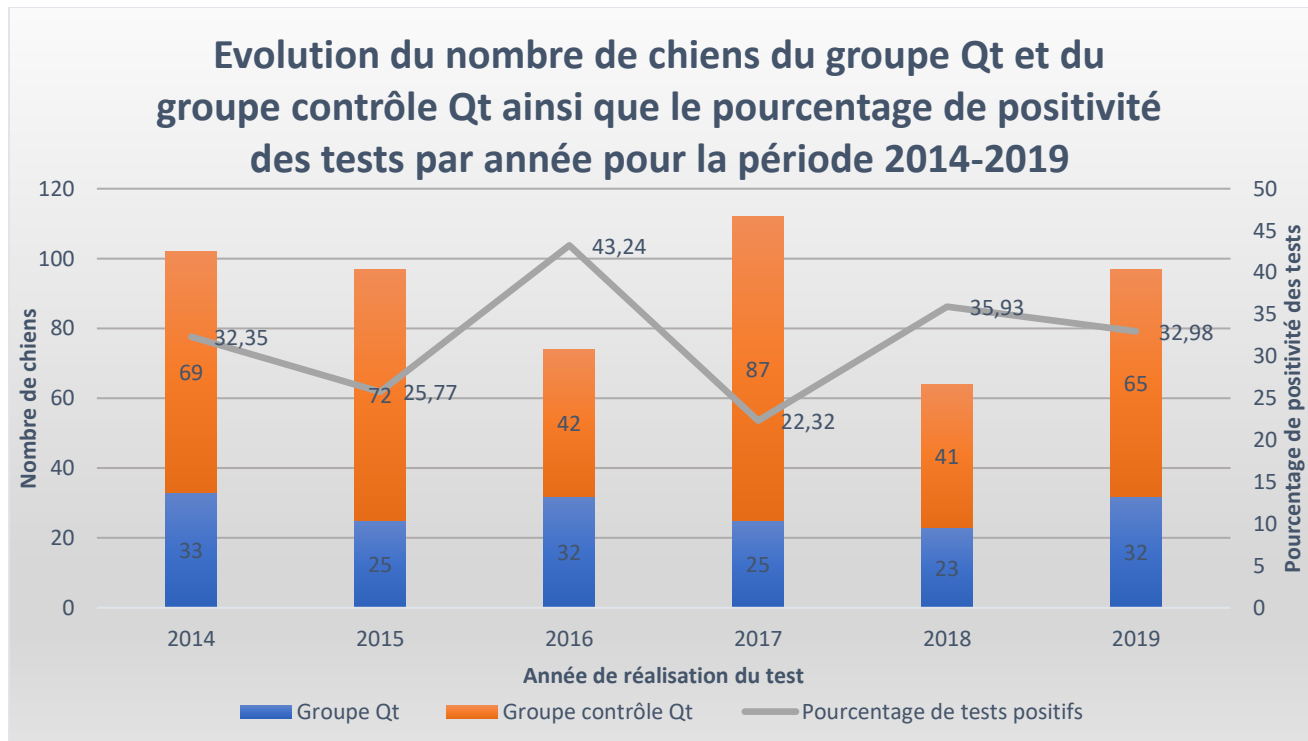


Figure 31 : Histogramme de répartition de l'effectif des groupes Qt et contrôle Qt ainsi que le taux de positivité des tests par an pour la période 2014-2019

La figure 32 ci-dessous représente les effectifs cumulés par mois pour les groupes QI et les groupes Qt sur la période 2014-2019. Il semblerait que moins de chiens présentent un résultat positif durant les mois de novembre et décembre. En effet, seulement 10,5 % des chiens du groupe QI le sont sur cette période et 13,2 % pour les chiens du groupe Qt.

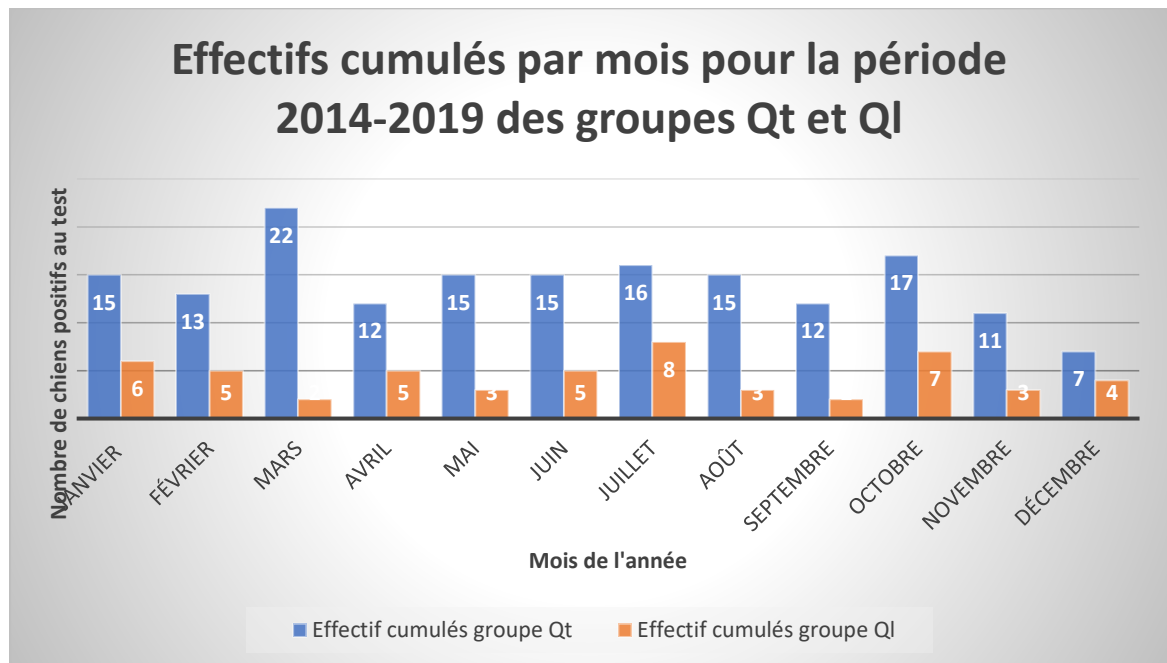


Figure 32 : Histogramme de répartition mensuelle des effectifs cumulés pour les groupes QI et Qt sur la période 2014-2019

II-3-c-2) Evolution mensuelle du nombre de chiens séropositifs en test qualitatif et quantitatif, détaillée par année de 2014 à 2019

Année 2014

Au cours de l'année 2014, la répartition des cas coïncide avec la tendance décrite sur les effectifs cumulés de 2014 à 2019. Comme nous pouvons le voir sur la figure 33 ci-dessous, il semble y avoir une concentration des cas en période estivale avec près de 43 % des chiens du groupe QI sur les mois de juin à août et 24 % des chiens du groupe Qt sur la même période. En comparaison, assez peu de cas sont observés en période hivernale, 28,5 % des chiens sur groupe QI entre novembre et janvier et 6 % des chiens du groupe Qt sur cette période.

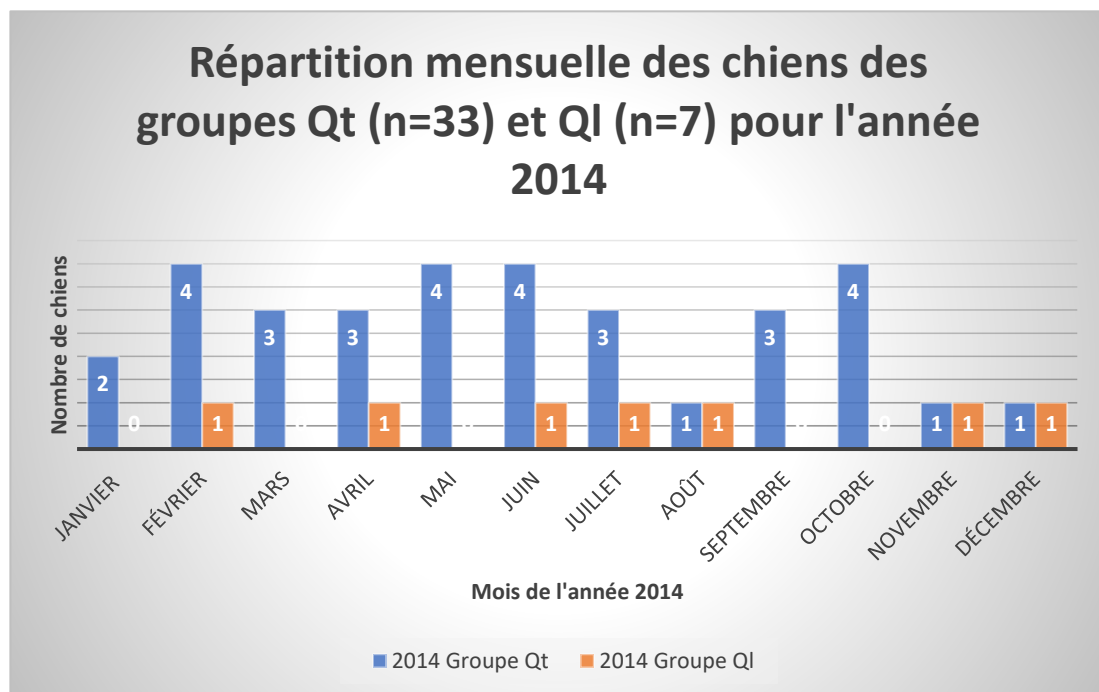


Figure 33 : Histogramme de répartition mensuelle des chiens des groupes QI et Qt pour l'année 2014

Année 2015

En 2015, comme nous pouvons l'observer sur la figure 34 ci-dessous, la tendance décrite sur la période 2014-2019 est retrouvée tout comme celle observée en 2014 avec une concentration des cas en période estivale et une baisse en période hivernale.

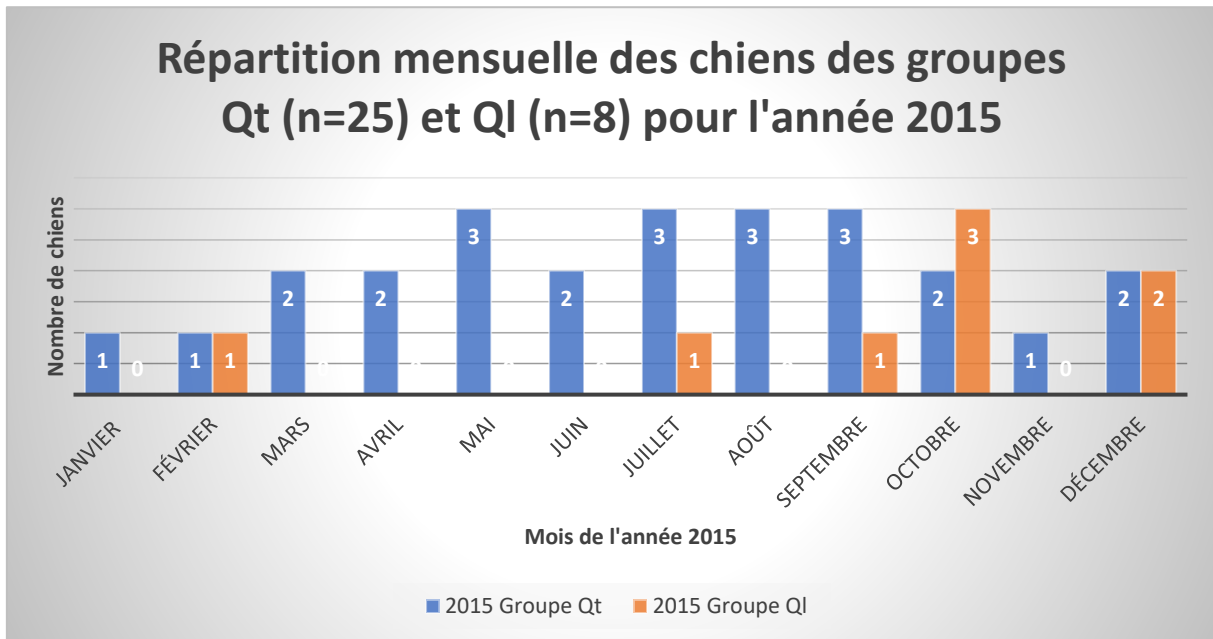


Figure 34 : Histogramme de répartition mensuelle des chiens des groupes Ql et Qt pour l'année 2015

Année 2016

Au cours de l'année 2016, la figure 35 ci-dessous met en évidence une répartition des chiens des 2 groupes QI et Qt avec peu de cas positifs observés en période estivale de juin à août avec moins de 16 % des chiens du groupe QI et 18 % des chiens du groupe Qt.

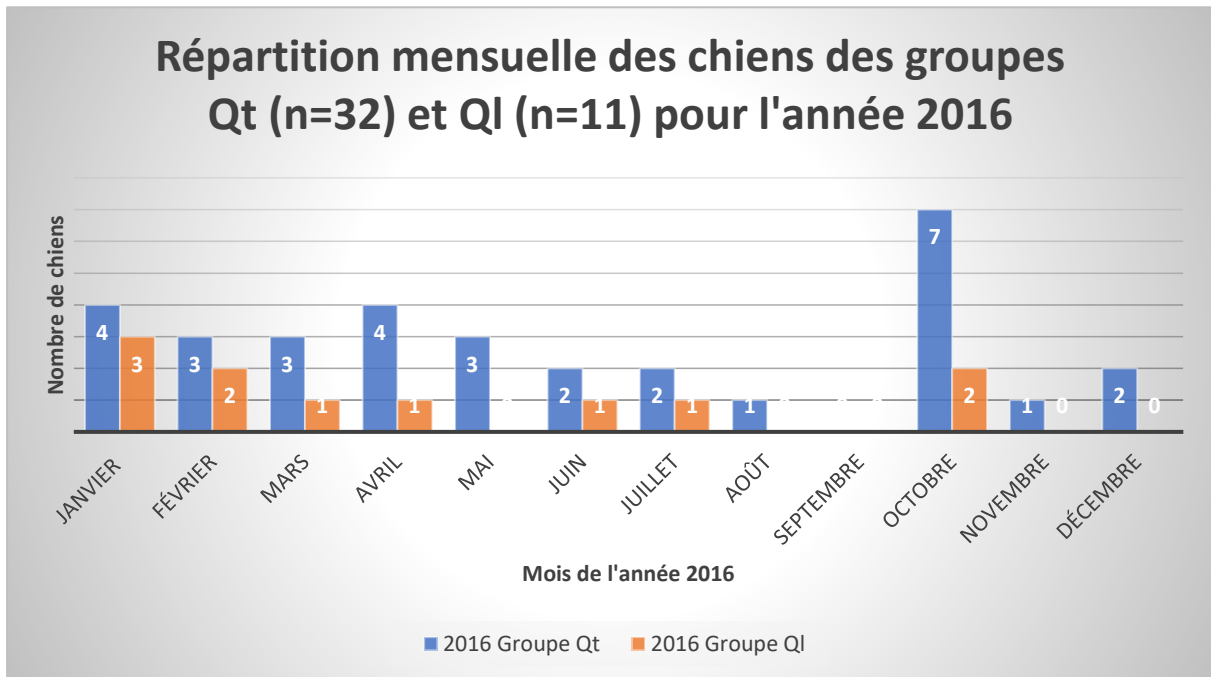


Figure 35 : Histogramme de répartition mensuelle des chiens des groupes QI et Qt pour l'année 2016

Année 2017

L'année 2017 ne présente pas une répartition des cas positifs similaire aux années précédentes. Comme nous pouvons l'observer sur la figure 36 ci-dessous, le nombre de cas positifs est globalement stable sur toute l'année mais deux pics de chiens séropositifs du groupe Qt en mars et en novembre sont observés.

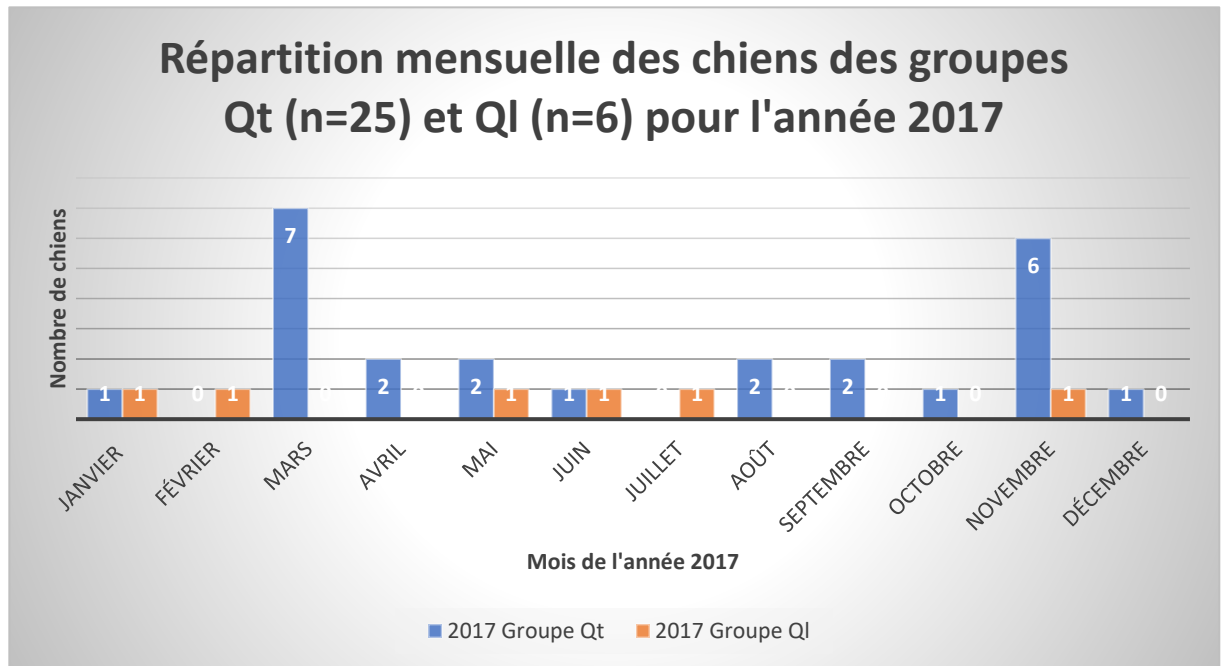


Figure 36 : Histogramme de répartition mensuelle des chiens des groupes QI et Qt pour l'année 2017

Au cours de l'année 2018, la répartition des cas présentée sur la figure 37 ci-dessous montre une concentration des cas en période estivale avec près de 43 % des chiens du groupe QI sur les mois de juin à août et 37,5 % des chiens du groupe Qt sur la même période avec un nombre de cas modéré en période hivernale. Pour le groupe QI, 22 % de l'effectif est représenté entre novembre et janvier et 25 % des chiens du groupe Qt sur cette période.

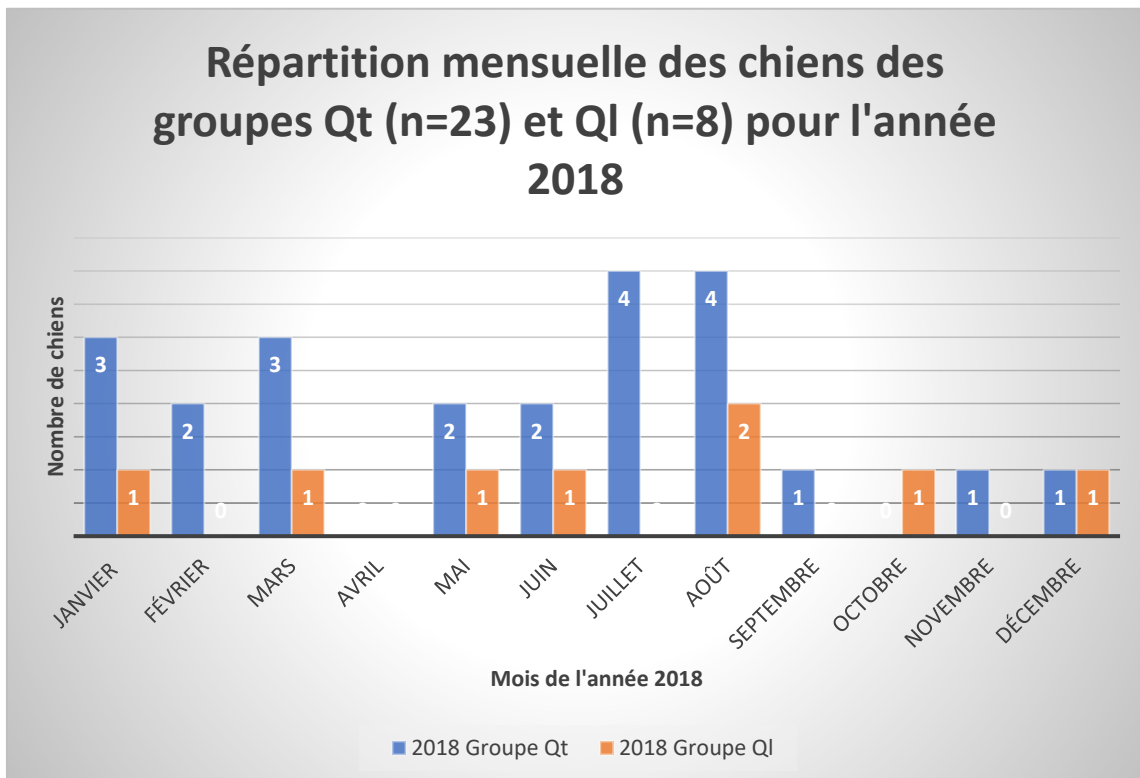


Figure 37 : Histogramme de répartition mensuelle des chiens des groupes QI et Qt pour l'année 2018

La distribution des cas positifs pour l'année 2019 présentée sur la figure 38 ci-dessous montre que la séroconversion est importante pendant la période estivale. Près de 37,5 % de l'effectif du groupe QI est représenté sur les mois de juin à août et plus de 38 % pour le groupe Qt. En opposition peu de cas sont observés de novembre à janvier avec 15,4 % de l'effectif du groupe QI sur cette période et 15,6 % pour le groupe Qt.

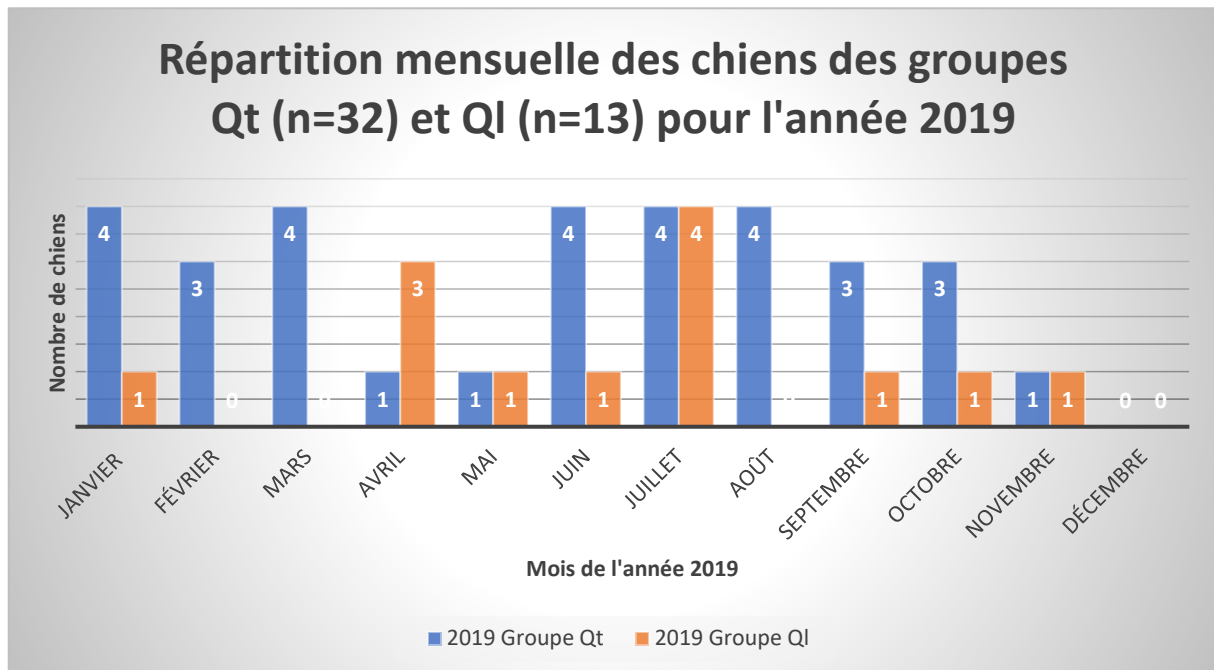


Figure 38 : Histogramme de répartition mensuelle des chiens des groupes QI et Qt pour l'année 2019

II-3-d) Distribution géographique des chiens séropositifs à *Borrelia burgdorferi*

II-3-d-1) Carte de répartition des chiens séropositifs en test qualitatif 4Dx Plus

La figure 39 ci-dessous est une carte montrant la répartition par région des chiens séropositifs du groupe QI. Le taux de séropositivité des tests réalisés par région est représenté. Sur cette carte, il n'est pas possible de déterminer une zone prédominante où les chiens séropositifs seraient concentrés. Cependant, il apparaît que la majeure partie de l'effectif du groupe QI est tout de même représenté dans seulement 6 des 13 régions de métropole. En effet, les régions Ile-de-France, Grand Est, Nouvelle-Aquitaine, Centre-Val-De-Loire, Auvergne-Rhône-Alpes et Hauts-de-France concentrent les taux de séropositivité les plus élevés et l'effectif de chiens positifs avec 90,5 % des chiens du groupe QI (48 animaux séropositifs sur 53).

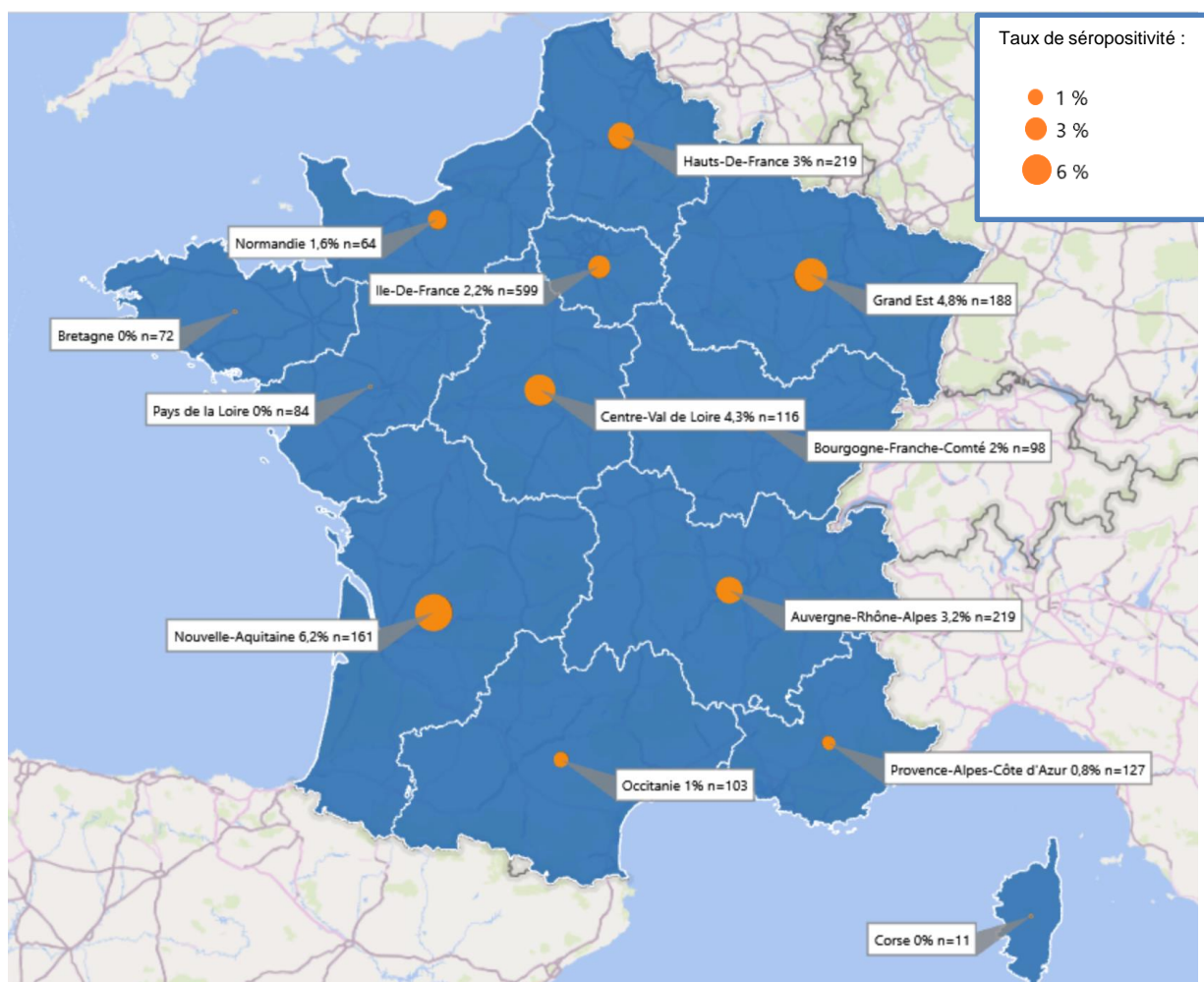


Figure 39 : Carte de répartition régionale des chiens appartenant au groupe QI pour la période 2014-2019, le taux de séropositivité régional est représenté par la taille des cercles, le nombre de tests réalisés est précisé

II-3-d-2) Carte de répartition des chiens séropositif en test quantitatif LymeQuantC6

La figure 40 ci-dessous est une carte montrant la répartition des chiens séropositifs du groupe Qt et le taux de séropositivité des tests quantitatifs réalisés par région. De manière identique à la répartition des chiens du groupe QI, il ne semble pas y avoir de région prédominante qui concentrerait l'effectif de chiens séropositifs. Cependant, seulement 6 régions sur les 13 concentrent une majeure partie de l'effectif des chiens positifs. En effet, les régions Ile-de-France, Grand-Est, Hauts-de-France, Bourgogne-France-Comté, Nouvelle-Aquitaine et Auvergne-Rhône-Alpes concentre les taux de séropositivité les plus élevés et près de 81 % de l'effectif des chiens positifs du groupe Qt (138 animaux séropositifs sur 170).

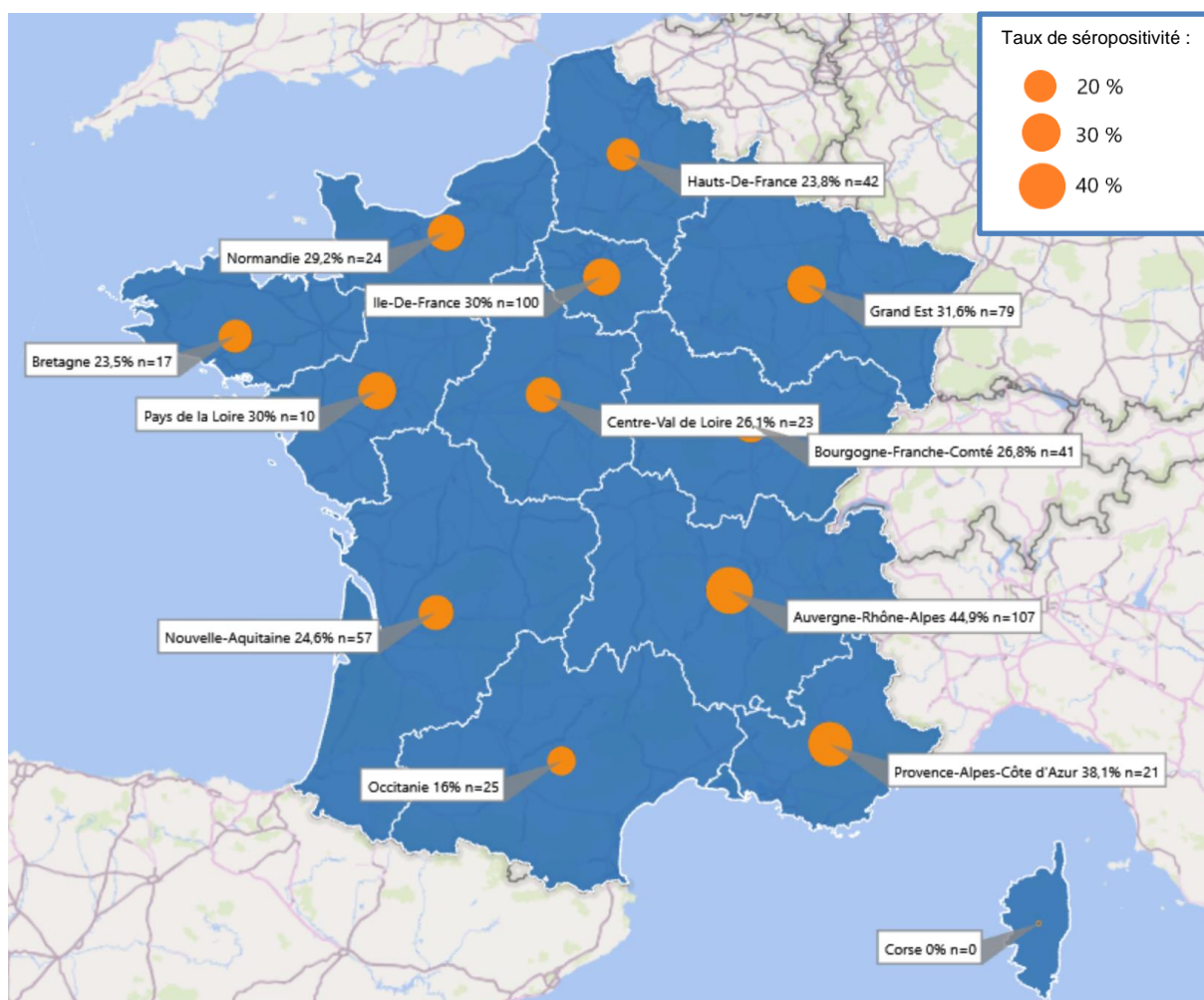


Figure 40 : Carte de répartition régionale des chiens appartenant au groupe Qt pour la période 2014-2019, le taux de séropositivité régional est représenté par la taille des cercles, le nombre de tests réalisés est précisé

II-4) Discussion

II-4-a) Protocole général de l'étude

Cette étude rétrospective a permis d'identifier, grâce à deux populations comptant près de 2 000 chiens ayant fait l'objet d'un test qualitatif 4Dx Plus et plus de 300 chiens avec un test quantitatif LymeQuantC6, la localisation et les caractéristiques de chiens séropositifs à *Borrelia burgdorferi* sur l'ensemble de la France métropolitaine.

Des études épidémiologiques basées sur des résultats sérologiques avec pour but de créer des cartes de séroprévalence sont retrouvées aux Etats Unis ou en Australie (Hamer 2009, Irwin 2017, Self 2019) mais aucune étude sérologique équivalente n'est *a priori* disponible aujourd'hui en France métropolitaine.

Un travail de thèse d'exercice vétérinaire réalisé en 2014 par Lindsay Troude s'était intéressé à la séroprévalence de chiens pour *Borrelia burgdorferi*. Cette étude portait sur 323 chiens présentés dans 3 des 4 écoles vétérinaires Françaises pour réalisation d'un hémogramme (5 chiens se sont révélés être positifs). Les résultats de séroprévalence de cette étude sont issus de la réalisation de tests qualitatifs 4Dx du laboratoire IDEXX (Troude, 2014). Ce travail original ne permettait cependant pas de donner une répartition de la séroprévalence à l'échelle du territoire.

II-4-b) Intérêts de l'étude

La force de notre étude relève tout d'abord du nombre important de chiens positifs mis en évidence à l'aide du test qualitatif 4Dx Plus. En effet, sur 1975 tests réalisés, 53 sont positifs soit 2,7 %. Ce taux de séropositivité met en évidence une circulation de *Borrelia burgdorferi* à l'échelle du territoire. Par ailleurs, nous avons pu dresser la distribution géographique rendue possible grâce à l'utilisation massive des tests du laboratoire IDEXX par les vétérinaires français sur l'ensemble du territoire.

De plus, l'intérêt de cette étude réside également dans l'analyse de résultats quantitatifs, que l'on ne retrouve pas dans le travail de Lindsay Troude basé sur une analyse qualitative de la séropositivité à *Borrelia burgdorferi*. Ici, il a ainsi été possible d'analyser le niveau de séropositivité de chiens sur l'ensemble du territoire national.

II-4-c) Discussion des résultats de l'étude

II-4-c-1) Nombre de chiens séropositifs en test qualitatif 4Dx Plus et quantitatif LymeQuantC6

Le nombre de chiens ayant bénéficié d'un test qualitatif 4Dx Plus s'élève à 1 975. Parmi ces chiens, 53 ont un résultat séropositif. Le taux de séropositivité moyen sur la période 2014-2019 est de 2,7 %. Le taux de séropositivité annuel des tests semble tendre vers une augmentation au cours de la période d'étude. Chez l'Homme, sur cette même période le taux d'incidence a tendance à augmenter. En effet, celui-ci est passé de 50 cas pour 100 000 habitants à environ 90 cas pour 100 000 habitants d'après les données du réseau Sentinelles et basées sur la présentation de cas de Borréliose de Lyme chez l'Homme en consultation de médecine générale (Sentinelles, 2021).

La figure 41 ci-dessous montre l'évolution annuelle du taux de séropositivité des tests qualitatifs 4DxPlus réalisés sur la période 2014-2019 chez le chien en comparaison à l'évolution du taux d'incidence annuel de la Borréliose de Lyme chez l'Homme sur la même période.

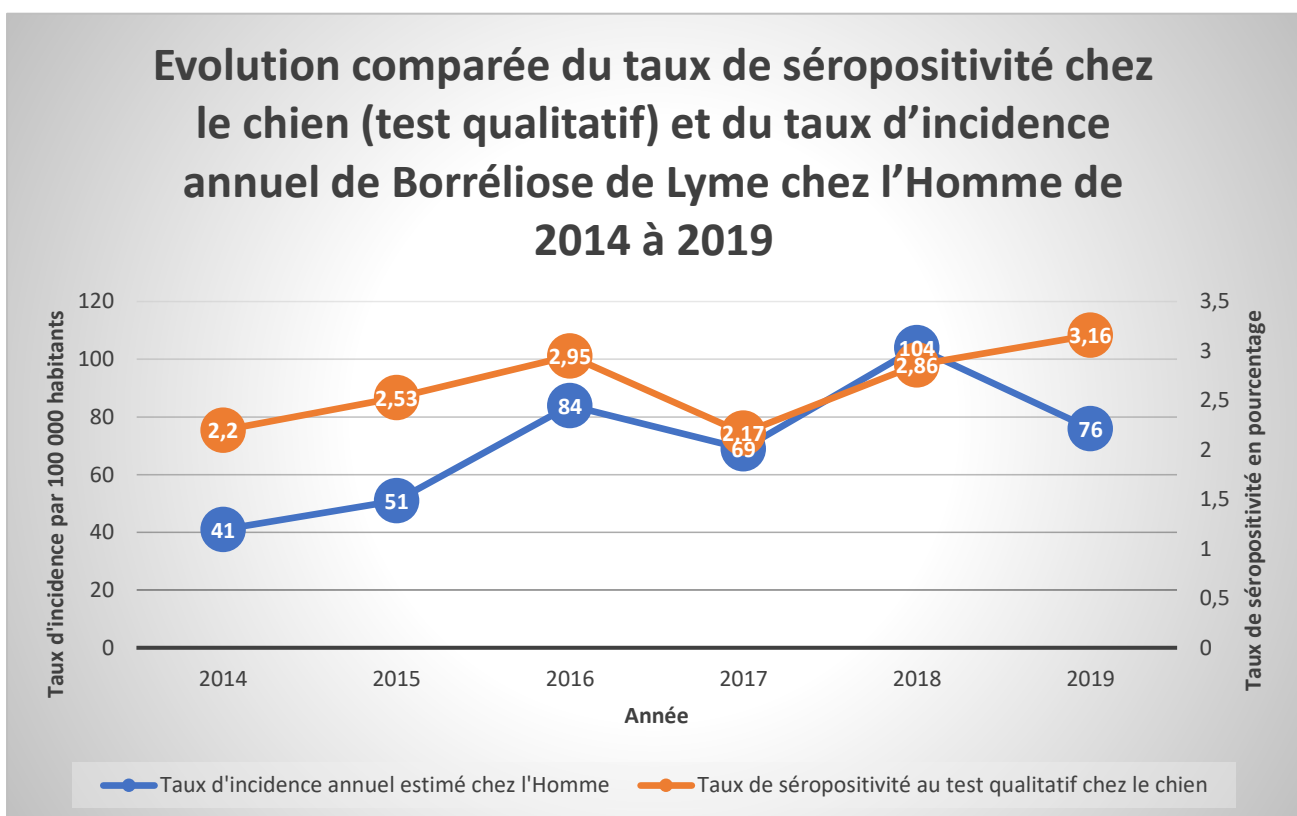


Figure 41 : Evolution comparée du taux de séropositivité chez le chien (test qualitatif) et du taux d'incidence annuel chez l'Homme de Borréliose de Lyme de 2014 à 2019 (Sentinelles, 2021)

Nous pouvons voir que ces deux taux suivent une évolution similaire avec une tendance croissante. Notons l'année 2017 où, pour les deux espèces, les résultats semblent en baisse. L'année 2017 présente des caractéristiques climatiques particulières constituant des conditions peu favorables aux tiques avec notamment une température moyenne élevée et de forts déficits en précipitations.

Ces caractéristiques pourraient expliquer une baisse des populations de tiques et donc de la transmission de la Borréliose à la fois chez le chien et chez l'Homme durant cette année. Ces observations confortent l'idée qu'il existe un lien étroit entre la séroconversion des populations de chiens et l'exposition de l'Homme à la Borréliose de Lyme. Ainsi, le chien pourrait constituer une sentinelle intéressante pour l'étude de la Borréliose chez l'Homme.

Concernant la population de chiens ayant fait l'objet d'une demande de test quantitatif LymeQuantC6, 170 sur 546 chiens sont séropositifs avec un titre supérieur à 10 UI/mL, soit 31,1 %.

Ces chiffres particulièrement élevés de séropositivité ne doivent pas être interprétés comme étant représentatifs de la séoprévalence de la Borréliose de Lyme chez le chien en France. Ces résultats sont très probablement biaisés par une demande de test dans un contexte médical avec la volonté de rechercher une cause à des signes cliniques évocateurs d'une Borréliose de Lyme. En effet, il n'a pas été réalisé un échantillonnage de la population canine française avec la réalisation aléatoire de tests qualitatifs ou quantitatifs.

Pour ces raisons, Il faut ainsi comparer avec prudence le taux de séropositivité observé dans l'étude de Lindsay Troude avec celui obtenu dans notre travail. Nous obtenons un taux de séropositivité moyen de 2,7 % en test qualitatif sur la période 2014-2019 contre 1,5 % pour l'étude précédente (Troude, 2014). Cette différence peut être expliquée par la différence de recrutement des chiens dans les études respectives. En effet, concernant l'étude précitée, les chiens qui sont inclus correspondent aux chiens venus dans une école vétérinaire sur une période donnée et qui ont subi un prélèvement sanguin pour réaliser une numération formule sanguine, et ce quelque en soit la raison médicale. Dans notre étude, comme rappelé plus haut, la demande de test qualitatif a été faite dans un contexte clinique avec très probablement des signes évocateurs d'une Borréliose de Lyme bien que malheureusement nous ne puissions faire cette analyse.

II-4-c-2) Proportion de chiens séropositifs au sein des classes de chiens testés par test qualitatif 4Dx Plus et quantitatifs LymeQuantC6

Il apparaît que la proportion de chiens avec un résultat séropositif à un test qualitatif de type 4Dx Plus par rapport au nombre total de chiens testés de cette manière soit relativement faible. En effet, pour 1 975 tests 4Dx Plus réalisés, seulement 53 présentent un résultat positif, soit environ 2,7 %. En comparaison, la proportion de chiens séropositifs avec une valeur >10 UI/mL en test quantitatif LymeQuantC6 est plus élevée. Pour 546 tests quantitatifs réalisés, 170 chiens présentent une séropositivité anti-C6 supérieure à 10 UI/mL, soit environ 31 %.

Cette différence peut s'expliquer par l'origine des demandes de test par les vétérinaires auprès du laboratoire IDEXX. En effet, il est très fréquent que les tests qualitatifs 4Dx Plus soient réalisés directement à la clinique par les vétérinaires. Si le vétérinaire obtient un résultat positif à ce test, il demandera probablement un complément d'analyse à IDEXX avec la réalisation d'un test quantitatif pour évaluer le degré de séropositivité du chien face à *Borrelia burgdorferi*. Le test LymeQuantC6 ainsi demandé présentera plus probablement un résultat supérieur à 10 UI/mL or nous n'avons pas à notre disposition l'information concernant la réalisation d'un test qualitatif 4Dx Plus à la clinique pour chaque demande de test quantitatif LymeQuantC6.

II-4-c-3) Niveau de séropositivité des chiens en test LymeQuantC6 et valeurs seuils

Les chiens ayant bénéficié d'un test quantitatif LymeQuantC6 présentent un niveau de séropositivité très variable avec des valeurs allant de moins de 10 UI/mL à plus de 700 UI/mL. Pour rappel, près de 35 % des chiens présentent une séropositivité entre 10UI/mL et 30 UI/mL et près de 24 % des chiens ont une séropositivité supérieure à 152 UI/mL.

Cependant, il est important de discuter les valeurs seuils de 10 UI/mL et 30 UI/mL. Il semblerait que le seuil de 30 UI/mL ait été fixé car il permet de suivre la décroissance du taux suite à la mise en place d'un traitement comme IDEXX le propose dans leur guide d'utilisation et d'interprétation des tests diagnostic d'infection à *Borrelia burgdorferi* (IDEXX, 2020). Aucune étude ne précise actuellement un lien entre cette valeur seuil et la clinique que pourrait présenter l'animal et il semblerait qu'il n'existe pas de lien entre un taux élevé d'anticorps et la survenue de la maladie chez le chien (Littman *et al.*, 2018 ; Littman et Goldstein, 2011). De plus, il est nécessaire de garder à l'esprit que seul 5 % des chiens séropositifs deviendront symptomatiques et que l'étude de la séropositivité de chiens restera toujours limitante dans le cadre de l'étude de la maladie de Lyme chez le chien à cause de cette caractéristique.

Ainsi, nous devons rester prudents sur l'interprétation des taux de séropositivité des animaux du groupe Qt dans notre étude. Cependant, la médiane de séropositivité étant de plus de 50 UI/mL, il apparaît que beaucoup de chiens séroconvertissent massivement face à *Borrelia burgdorferi*, ce qui à défaut de nous informer sur l'expression clinique de la maladie, confirme une circulation active de la Borréliose de Lyme. Pour les nombreux chiens présentant un taux inférieur à 30UI/mL se pose la question de la véracité de la rencontre avec le pathogène ou de la date de cette rencontre. Les études disponibles actuellement sur la cinétique des anticorps anti-C6 se limitent à une vision jusque 3 mois post infection mais aucune étude n'est disponible au long cours (Wagner *et al.*, 2012).

De plus, il est intéressant de voir que les chiens ayant présenté un test qualitatif 4Dx Plus positif présentent globalement une séropositivité importante en test quantitatif. En effet, nous connaissons la valeur en test quantitatif pour 22 des 53 chiens positifs en test qualitatif. Il apparaît que sur ces 22 chiens, 15 présentent une séropositivité importante avec un taux supérieur à 30 UI/mL. Il apparaît que l'utilisation du test qualitatif 4DxPlus soit intéressante dans un cas de suspicion clinique où un test quantitatif sera réalisé dans un second temps. En effet, les seuils supérieurs à 30 UI/mL sont ceux pour qui une décroissance du taux suite à la mise en place d'un traitement antibiotique pourrait être attendu, cela constituera alors un élément de diagnostic thérapeutique.

II-4-c-4) Différence de représentation des mâles et des femelles au sein des chiens séropositifs

La répartition des sexes au sein des groupes Ql et Qt ne présente pas de différence significative avec $p=0,476$ pour le groupe Ql $p=0,084$ pour le groupe Qt . Certaines maladies infectieuses sont caractérisées par une proportion de mâles infectés plus importante, en lien avec son comportement exploratoire plus marqué que la femelle. C'est le cas notamment pour la leptospirose (Ricardo *et al.*, 2020). On pourrait imaginer que le mâle serait plus exposé aux tiques vectrices de *Borrelia burgdorferi* à cause de ce comportement exploratoire mais il n'en ressort pas de différence de séroconversion significative visible dans notre étude.

II-4-c-5) Age des chiens séropositifs

L'âge des chiens des groupes QI et Qt est très étendu mais il apparaît que beaucoup de jeunes chiens soient séropositifs à la fois en test qualitatif mais aussi quantitatif. En effet, près de 21 % des chiens du groupe QI ont moins d'un an, pour les chiens du groupe Qt, 16,5 % des chiens ont moins de 1 an.

Près de 25,8 % des demandes (1937) de tests qualitatifs et plus de 23 % des demandes (541) de tests quantitatifs concernent des chiens de moins d'un an. Cette forte proportion de jeunes chiens peut résider dans le fait que la fièvre d'origine indéterminée est une présentation clinique fréquente du jeune animal et le diagnostic différentiel intègre notamment une recherche de maladies vectorielles.

II-4-c-6) Variation du nombre de chiens positifs en tests qualitatif et quantitatif selon les mois et les années

Globalement, pour la période 2014-2019, il apparaît que moins de cas de chiens séropositifs en test qualitatif et quantitatif soient observés durant les mois d'hiver notamment novembre et décembre. De plus, il semblerait que le nombre de cas soit plus important en période estivale avec cependant des différences selon les années. Il est possible que cela soit lié à des différences de conditions climatiques qui influent sur l'activité des tiques vecteurs de *Borrelia burgdorferi*.

Pour les années 2014, 2015, 2018, 2019, la période estivale concentre en moyenne 34 % des cas séropositifs du groupe QI et 32,8 % des cas du groupe Qt. Cette concentration des cas en période estivale est particulièrement marquée pour l'année 2019. En effet plus de 38 % de l'effectif du groupe QI sur l'année 2019 et près de 37,5 % de l'effectif du groupe Qt est observé sur les mois de juin à août. Cette forte proportion de cas positifs sur l'été 2019 pourrait être expliquée par les conditions climatiques observées durant cette période. Les mois de juin à août furent particulièrement chauds avec une moyenne de températures supérieure de 1,7 °C par rapport à la période de référence 1981-2010. Le climat était également relativement humide avec un excès de précipitations de 3 % et excédentaire en ensoleillement (cf. tableau 7 ci-dessous).

	Juin 2019	Juillet 2019	Août 2019
Température moyenne	+1,8 °C	+2,2 °C	+1,2 °C
Ensoleillement	+15 %	+30 %	+10 %
Précipitations	-5 %	+30 %	-15 %

Tableau 7 : Caractéristiques climatiques moyennes observées en métropole de juin à août 2019 (météo France) par rapport à la période de référence 1981-2010

Ces caractéristiques climatiques sont favorables au développement des tiques avec un été chaud, ensoleillé et plutôt humide. On peut ainsi supposer que cette augmentation du nombre de cas observés durant la période estivale en 2019 soit expliquée au moins en partie par le climat.

	Juin 2016	Juillet 2016	Août 2016
Température moyenne	+0,4 °C	+0,45 °C	+0,9 °C
Ensoleillement	+16 %	+18 %	+23 %
Précipitations	-27 %	-44 %	-60 %

Tableau 8 : Caractéristiques climatiques moyennes observées en métropole de juin à août 2016 (météo France) par rapport à la période de référence 1981-2010

Durant l'été 2016 moins de cas séropositifs sont observés par rapport à l'été 2019. En effet, pour les mois de juin à août 2016 on observe seulement 18 % de l'effectif de chiens du groupe Qt et moins de 16 % pour les chiens du groupe Ql. Les différences de proportion d'animaux positifs entre l'été 2016 et l'été 2019 pour les groupes Ql et Qt ne sont pas significatives avec respectivement $p=0,35$ pour la population Ql et $p=0,70$ pour la population Qt. Même si ces proportions ne sont pas significativement différentes, il semblerait y avoir une tendance avec moins de cas en été 2016. Si l'on s'intéresse aux conditions climatiques observées durant cette période, on peut voir que les mois de juin à août 2016 sont légèrement plus chauds et sensiblement plus secs que la période de référence 1981-2010, avec en moyenne 0,6 °C de plus et avec un déficit moyen en précipitation de 44 %, l'ensoleillement est également légèrement excédentaire (cf. tableau 8 ci-dessous). Ces températures modérées et ce climat relativement sec ne sont pas favorables au développement des tiques qui sont sensibles à la dessiccation et nécessitent des températures douces à élevées.

Chez l'Homme, il semblerait que les hospitalisations pour les cas de Borréliose de Lyme soient plus fréquentes de juin à octobre ce qui coïncide avec la période pour laquelle nous observons chez le chien le plus de cas séropositifs au sein des deux groupes Ql et Qt (« Santé Publique France Borréliose de lyme », 2021).

II-4-c-7) Répartition géographique des chiens séropositifs

La répartition des chiens des groupes Ql et Qt tout comme les demandes d'analyse se font sur l'ensemble du territoire métropolitain à l'exception de la Corse. La majeure partie de l'effectif des groupes Ql et Qt est représentée dans seulement quelques-unes des régions de métropole. Pour les groupes Ql et Qt, entre 80 % et 95 % de l'effectif peut être observé dans 6 des 13 régions de métropole avec respectivement 48 animaux séropositifs sur 53 pour le groupe Ql et 138 animaux séropositifs sur 170 pour le groupe Qt.

En effet, les régions Ile-de-France, Grand Est, Nouvelle-Aquitaine, Auvergne-Rhône-Alpes et Hauts-de-France concentrent la majeure partie des chiens séropositifs de manière commune pour les groupes QI et Qt avec en plus la région Centre-Val-de-Loire pour le groupe QI et la région Bourgogne-Franche-Comté pour le groupe Qt. Ces régions identifiées sont principalement situées dans le Centre-Est et l'Est de la France.

Il apparait que cette répartition coïncide avec les régions dont le taux d'incidence concernant la Borréliose de Lyme chez l'Homme est la plus importante comme le montre la figure 42 ci-dessous représentant le taux d'incidence moyen par région sur la période 2015-2020. Les régions mises en évidence avec un taux d'incidence moyen important présentent un climat favorable au développement des tiques, des températures douces et une pluviométrie conséquente. Ces régions correspondent aux zones où les densités de tiques relevées sont importantes notamment dans l'Est de la France.

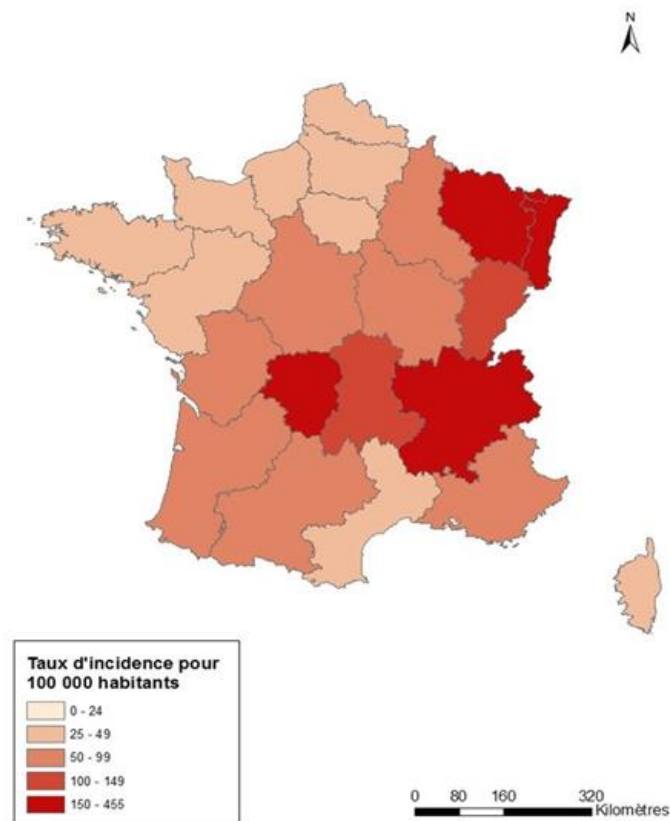


Figure 42 : Carte de représentation du taux d'incidence annuel moyen par anciennes régions de la Borréliose de Lyme pour la période 2015-2020 (« Santé Publique France Borréliose de lyme », 2021)

Cette correspondance entre les régions concentrant les chiens ayant séroconverti pour *Borrelia burgdorferi* et les régions présentant le taux d'incidence moyen le plus élevé pour la borréliose de Lyme chez l'Homme montre un véritable lien entre l'exposition du chien et l'exposition de l'Homme ce qui pourrait faire du chien une bonne sentinelle pour révéler la présence de la Borréliose de Lyme au sein d'une zone comme l'évoquait aussi l'analyse des taux d'infection annuel.

II-4-d) Limites de l'étude

Ce travail rétrospectif présente certaines limites. En effet des éléments associés aux résultats sont manquants. Par exemple, la race du chien ayant fait l'objet d'une demande de test qualitatif ou quantitatif n'est pas précisée. Cette information aurait pu être intéressante pour déterminer si certaines races étaient plus représentées au sein des groupes séropositifs. Le statut vaccinal vis-à-vis de *Borrelia burgdorferi* pour les chiens ayant fait l'objet d'une demande de test n'est pas précisé. Cette information manquante reste cependant probablement de faible importance pour l'interprétation de nos résultats. En effet, la vaccination reste assez rare en France et celle-ci n'interfère pas avec le diagnostic de séropositivité anti-C6 étudié ici.

La limite la plus importante de notre travail est liée à l'absence d'éléments cliniques de l'animal ayant fait l'objet de l'analyse. Il est ainsi impossible de différencier un animal infecté d'un animal malade. Nos résultats révèlent un nombre important de chiens séropositifs pour *Borrelia Burgdorferi*. Il aurait ainsi été très intéressant de pouvoir décrire les signes cliniques, les éléments biologiques des animaux séropositifs. Cette limite est d'autant plus importante qu'il apparaît que seulement 5 % des chiens séropositifs deviendront symptomatiques, ainsi l'étude de séropositivité ne peut être une étude prédictive de la clinique d'un animal testé positif à un test qualitatif ou quantitatif.

En accord avec nos objectifs, l'étude se limite à une étude de séropositivité et non pas une étude d'expression clinique de « maladie » de Borréliose de Lyme.

Conclusion :

La Borréliose de Lyme est une maladie d'actualité pour les vétérinaires et un enjeu grandissant en médecine humaine. Le chien pourrait représenter un atout majeur afin de révéler la présence de la borréliose de Lyme dans certaines zones géographiques en remplissant ainsi un rôle de sentinelle à l'image de ce qui a été réalisé au Canada, aux Etats-Unis et en Australie.

Cette maladie est due à plusieurs spirochètes regroupées sous un complexe nommé *Borrelia burgdorferi sensu lato* dont certains représentants ont montré leur pouvoir pathogène chez l'Homme et chez le chien. Ces bactéries sont dotées de mécanismes d'échappement au système immunitaire de l'hôte permettant notamment la migration du spirochète au sein de l'hôte dans différents organes. À l'heure actuelle, le mécanisme pathogénique associé à la bactérie n'est pas clairement connu mais l'hypothèse majeure pencherait pour un processus de nature immunopathologique.

Borrelia burgdorferi est transmise en Europe de l'Ouest par les tiques de l'espèce *Ixodes ricinus* dont la présence est désormais confirmée sur la quasi-totalité du territoire métropolitain et plus particulièrement les milieux ouverts et semi-ouverts tels que les forêts ou les prairies. Expérimentalement, tous les chiens piqués par une tique contaminée ne seront pas infectés par le spirochète. Environ 50 à 75 % des chiens exposés à la bactérie seront infectés et seulement 5 % des séropositifs deviendront symptomatiques.

Le chien est l'animal domestique le plus sensible à la borréliose de Lyme qui s'exprime principalement sous deux formes, une arthrite et une néphrite. De nombreux signes cliniques non spécifiques et non systématiques peuvent être observés après l'infection par *Borrelia burgdorferi* tels que de la fièvre, un abattement, une boiterie ou une lymphadénomégalie proche du lieu de piqûre. Dans 95% des cas l'expression reste cependant asymptomatique. La néphrite de Lyme est une forme rare chez l'Homme mais serait observée chez 1 à 10 % des chiens affectés. Cette forme clinique est la plus sévère et touche de jeunes chiens avec un âge de 5,6 ans en moyenne, deux races sont surreprésentées : les Golden et les Labradors retrievers. Le mécanisme pathogénique de cette néphrite avec perte de protéines n'est pas clairement établi mais les lésions observées correspondent à un dépôt de complexes immuns entraînant une glomérulonéphrite membrano-proliférative.

Le diagnostic de cette maladie n'est pas aisé. Attribuer avec certitude les signes cliniques à une infection active n'est aujourd'hui pas possible et l'isolement de l'agent pathogène au sein de l'organe lésé du vivant ou *post mortem* reste très rare. Le diagnostic de séropositivité peut être réalisé grâce à des tests mettant en évidence des anticorps anti-C6, antigène correspondant à une zone invariable d'une protéine de surface du spirochète. La mise en évidence de ces anticorps se fait grâce à une technique ELISA de manière qualitative et quantitative.

L'étude des résultats issus de la banque de données du laboratoire IDEXX basés sur la réalisation de tests 4Dx Plus et LymeQuantC6 montre une circulation de *Borrelia burgdorferi* toute l'année avec une augmentation des cas en période estivale chaude et humide. La répartition des chiens séropositifs se fait sur l'ensemble du territoire métropolitain avec une prédominance des régions du Centre-Est et de l'Est de la France. Globalement, cette répartition temporelle et géographique des cas positifs concorde avec les résultats observés chez l'Homme. Cette observation vient renforcer l'idée que le chien pourrait être une sentinelle adaptée pour révéler la circulation de la borréliose de Lyme dans certaines régions de France.

Bibliographie

- ADASZEK Ł., GATELLET M., MAZUREK Ł., *et al.* (2020) Myocarditis secondary to *Borrelia* infection in a dog: a case report. *Ann. Parasitol.* 66(2), 255-257
- ADEOLU M., GUPTA R.S. (2014) A phylogenomic and molecular marker based proposal for the division of the genus *Borrelia* into two genera: the emended genus *Borrelia* containing only the members of the relapsing fever *Borrelia*, and the genus *Borrelia* gen. nov. containing the members of the Lyme disease *Borrelia* (*Borrelia burgdorferi sensu lato* complex). *Antonie Van Leeuwenhoek* 105(6), 1049-1072
- ANGUITA J., HEDRICK M.N., FIKRIG E. (2003) Adaptation of *Borrelia burgdorferi* in the tick and the mammalian host. *FEMS Microbiol. Rev.* 27(4), 493-504
- BANETH G. (2014) Tick-borne infections of animals and humans: a common ground. *Int. J. Parasitol.* 44(9), 591-596
- BARBER R.M., LI Q., DINIZ P.P.V.P., *et al.* (2010) Evaluation of Brain Tissue or Cerebrospinal Fluid with Broadly Reactive Polymerase Chain Reaction for *Ehrlichia*, *Anaplasma*, Spotted Fever Group *Rickettsia*, *Bartonella*, and *Borrelia* Species in Canine Neurological Diseases (109 Cases). *J. Vet. Intern. Med.* 24(2), 372-378
- BARBOUR A.G., ADEOLU M., GUPTA R.S. (2017) Division of the genus *Borrelia* into two genera (corresponding to Lyme disease and relapsing fever groups) reflects their genetic and phenotypic distinctiveness and will lead to a better understanding of these two groups of microbes. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 67(6), 2058-2067
- BEUGNET F., HALOS L., GUILLOT J. (2018) Textbook of clinical parasitology in dogs and cats, Saragosse, Servet Books (Grupo Asis-Biomedica)
- BORYS M.A., KASS P.H., MOHR F.C., SYKES J.E. (2019) Differences in clinicopathologic variables between *Borrelia* C6 antigen seroreactive and *Borrelia* C6 seronegative glomerulopathy in dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 33(5), 2096-2104
- BOWSER N.H., ANDERSON N.E. (2018) Dogs (*Canis familiaris*) as Sentinels for Human Infectious Disease and Application to Canadian Populations: A Systematic Review. *Vet. Sci.* 5(4), E83
- BRISSON D., DRECKTRAH D., EGGERS C.H., SAMUELS D.S. (2012) Genetics of *Borrelia burgdorferi*. *Annu. Rev. Genet.* 46, 515-536
- BRITES-NETO J., DUARTE K., MARTINS T. (2015) Tick-borne infections in human and animal population worldwide. *Vet. World* 8, 301-315
- BROWN S., ELLIOTT J., FRANCEY T., POLZIN D., VADEN S. (2013) Consensus recommendations for standard therapy of glomerular disease in dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 27 Suppl 1, S27-43
- BURGIO F., MEYER L., ARMSTRONG R. (2016) A comparative laboratory trial evaluating the immediate efficacy of fluralaner, afoxolaner, sarolaner and imidacloprid + permethrin against adult *Rhipicephalus sanguineus* (*sensu lato*) ticks attached to dogs. *Parasit. Vectors* 9(1), 626
- CARDENAS-DE LA GARZA J.A., DE LA CRUZ-VALADEZ E., OCAMPO-CANDIANI J., WELSH O. (2019) Clinical spectrum of Lyme disease. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 38(2), 201-208

- CARR A.L., D. MITCHELL III R., DHAMMI A., *et al.* (2017) Tick Haller's Organ, a New Paradigm for Arthropod Olfaction: How Ticks Differ from Insects. *Int. J. Mol. Sci.* 18(7), 1563
- CARR A.L., SALGADO V.L. (2019) Ticks home in on body heat: A new understanding of Haller's organ and repellent action. *PLoS One* 14(8), e0221659
- CRIPPA M., RAIS O., GERN L. (2002) Investigations on the mode and dynamics of transmission and infectivity of *Borrelia burgdorferi sensu stricto* and *Borrelia afzelii* in *Ixodes ricinus* ticks. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2(1), 3-9
- DOLAN M.C., SCHULZE T.L., JORDAN R.A., *et al.* (2017) Evaluation of Doxycycline-Laden Oral Bait and Topical Fipronil Delivered in a Single Bait Box to Control *Ixodes scapularis* (Acari: Ixodidae) and Reduce *Borrelia burgdorferi* and *Anaplasma phagocytophilum* Infection in Small Mammal Reservoirs and Host-Seeking Ticks. *J. Med. Entomol.* 54(2), 403-410
- DUVALLET G., FONTENILLE D., ROBERT V. (2017) Entomologie médicale et vétérinaire. Marseille, IRD Editions
- ETTINGER S., FELDMAN E., COTE E. (2017) Lyme Disease. In *Textbook of Veterinary Internal Medicine : Diseases of the dog and the cat*, 8^e ed. St. Louis, Elsevier, pp 2259-2269
- GATELLET M., VANDERHEYDEN S., ABEE M., ADASZEK Ł., VARLOUD M. (2019) A Suspected Case of Lyme Borreliosis in a Dog from Belgium. *Case Rep. Vet. Med.*, 3973901, doi: 10.1155/2019/3973901
- GERBER B., EICHENBERGER S., WITTENBRINK M.M., REUSCH C.E. (2007) Increased prevalence of *Borrelia burgdorferi* infections in Bernese Mountain Dogs: a possible breed predisposition. *BMC Vet. Res.* 3, 15
- GOLDSTEIN R.E., BROVIDA C., PALACIO M.J.F., *et al.* (2013) Consensus Recommendations for Treatment for Dogs with Serology Positive Glomerular Disease. *J. Vet. Intern. Med.* 27(s1), S60-S66
- GOLDSTEIN R.E., EBERTS M., BEALL M., *et al.* (2014) Performance comparison of SNAP® 4Dx® plus and AccuPlex®4 for the detection of antibodies to *Borrelia burgdorferi* and *Anaplasma phagocytophilum*. *Int. J. Appl. Res. Vet. Med.* 12(2), 141-147
- GOLDSTEIN V. (2017) Epidémiologie vectorielle de la borréliose de Lyme en France. Microbiologie et Parasitologie. Thèse Univ. Strasbourg
- GOLDSTEIN R., ATWATER D. (2006) Serology and circulating immune complexes in dogs naturally infected with *Borrelia burgdorferi* before and after doxycycline therapy. *J. Vet. Intern. Med.* 20(3), 697-802
- GRANGE R.D., THOMPSON J.P., LAMBERT D.G. (2014) Radioimmunoassay, enzyme and non-enzyme-based immunoassays. *Br. J. Anaesth.* 112(2), 213-216
- GROSENBAUGH D.A., RISSI D.R., KRIMER P.M. (2016) Demonstration of the ability of a canine Lyme vaccine to reduce the incidence of histological synovial lesions following experimentally-induced canine Lyme borreliosis. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 180, 29-33
- GUGLIELMONE A.A., NAVA S. (2014) Names for Ixodidae (Acari: Ixodoidea): valid, synonyms, incertae sedis, nomina dubia, nomina nuda, lapsus, incorrect and suppressed names--with notes on confusions and misidentifications. *Zootaxa* 3767, 1-256
- HAMER S.A., TSAO J.I., WALKER E.D., *et al.* (2009) Use of tick surveys and serosurveys to evaluate pet dogs as a sentinel species for emerging Lyme disease. *Am. J. Vet. Res.* 70(1), 49-56

- HOLZMER S., KRYDA K., MAHABIR S.P., EVERETT W. (2020) Evaluation of the speed of kill of a novel orally administered combination product containing sarolaner, moxidectin and pyrantel (Simparica Trio™) against induced infestations of *Ixodes scapularis* on dogs. *Parasit. Vectors* 13(1), 76
- IDEXX (2016) Le test SNAP 4Dx Plus détecte six maladies vectorielles - IDEXX France. [<https://www.idexx.fr/fr/veterinary/snap-tests/snap-4dx-plus-test/>] (consulté le 02/10/2020).
- IDEXX (2020) Strategies for successful Lyme disease management. In IDEXX. [<https://www.idexx.com/files/lyme-disease-management-quant-c6.pdf>] (consulté le 11/04/2021).
- IMAI D.M., FENG S., HODZIC E., BARTHOLD S.W. (2013) Dynamics of connective-tissue localization during chronic *Borrelia burgdorferi* infection. *Lab. Investig. J. Tech. Methods Pathol.* 93(8), 900-910
- INDEST K.J., HOWELL J.K., JACOBS M.B., *et al.* (2001) Analysis of *Borrelia burgdorferi* vlsE gene expression and recombination in the tick vector. *Infect. Immun.* 69(11), 7083-7090
- IRWIN P.J., ROBERTSON I.D., WESTMAN M.E., PERKINS M., STRAUBINGER R.K. (2017) Searching for Lyme borreliosis in Australia: results of a canine sentinel study. *Parasit. Vectors* 10(1), 114
- IVANOVA L.B., TOMOVA A., GONZÁLEZ-ACUÑA D., *et al.* (2014) *Borrelia chilensis*, a new member of the *Borrelia burgdorferi sensu lato* complex that extends the range of this genospecies in the Southern Hemisphere. *Environ. Microbiol.* 16(4), 1069-1080
- JÄDERLUND K.H., EGENVALL A., BERGSTRÖM K., HEDHAMMAR Å. (2007) Seroprevalence of *Borrelia burgdorferi sensu lato* and *Anaplasma phagocytophilum* in dogs with neurological signs. *Vet. Rec.* 160(24), 825-831
- KENEDY M.R., LENHART T.R., AKINS D.R. (2012) The role of *Borrelia burgdorferi* outer surface proteins. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 66(1), 1-19
- KRÄMER F., HÜSKEN R., KRÜDEWAGEN E.M., *et al.* (2020) Prevention of transmission of *Borrelia burgdorferi sensu lato* and *Anaplasma phagocytophilum* by *Ixodes* spp. ticks to dogs treated with the Seresto® collar (imidacloprid 10% + flumethrin 4.5%). *Parasitol. Res.* 119(1), 299-315
- KRUPKA I., STRAUBINGER R.K. (2010) Lyme Borreliosis in Dogs and Cats: Background, Diagnosis, Treatment and Prevention of Infections with *Borrelia burgdorferi sensu stricto*. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 40(6), 1103-1119
- KUROKAWA C., LYNN G.E., PEDRA J.H.F., *et al.* (2020) Interactions between *Borrelia burgdorferi* and ticks. *Nat. Rev. Microbiol.* 18(10), 587-600
- LAFLEUR R.L., DANT J.C., WASMOEN T.L., *et al.* (2009) Bacterin that induces anti-OspA and anti-OspC borreliacidal antibodies provides a high level of protection against canine Lyme disease. *Clin. Vaccine Immunol.* 16(2), 253-259
- LAFLEUR R.L., CALLISTER S.M., DANT J.C., *et al.* (2015) Vaccination with the ospA- and ospB-Negative *Borrelia burgdorferi* Strain 50772 Provides Significant Protection against Canine Lyme Disease. *Clin. Vaccine Immunol.* 22(7), 836-839
- LECOINTRE G., LE GUYADER H., VISSET D. (2006) Classification phylogénétique du vivant, 3ème édition revue et augmentée. Paris, *Belin sciences*.

- LÉGER E., VOUREC'H G., VIAL L., CHEVILLON C., MCCOY K.D. (2013) Changing distributions of ticks: causes and consequences. *Exp. Appl. Acarol.* 59(1), 219-244
- LEVI T., KILPATRICK A.M., MANGEL M., WILMERS C.C. (2012) Deer, predators, and the emergence of Lyme disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 109(27), 10942-10947
- LIANG F.T., JACOBSON R.H., STRAUBINGER R.K., GROOTERS A., PHILIPP M.T. (2000) Characterization of a *Borrelia burgdorferi* VlsE invariable region useful in canine Lyme disease serodiagnosis by enzyme-linked immunosorbent assay. *J. Clin. Microbiol.* 38(11), 4160-4166
- LIN Y.-P., FRYE A.M., NOWAK T.A., KRAICZY P. (2020) New Insights Into CRASP-Mediated Complement Evasion in the Lyme Disease enzootic Cycle. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 10, 1 doi: 10.3389/fcimb.2020.00001
- LITTMAN M.P., GOLDSTEIN R.E., LABATO M.A., LAPPIN M.R., MOORE G.E. (2006) ACVIM small animal consensus statement on Lyme disease in dogs: diagnosis, treatment, and prevention. *J. Vet. Intern. Med.* 20(2), 422-434
- LITTMAN M.P. (2013) Lyme nephritis. *J. Vet. Emerg. Crit. Care* 23(2), 163-173
- LITTMAN M.P., WILEY C.A., RADUCHA M.G., HENTHORN P.S. (2013) Glomerulopathy and mutations in NPHS1 and KIRREL2 in soft-coated Wheaten Terrier dogs. *Mamm. Genome* 24(3-4), 119-126
- LITTMAN M.P., GERBER B., GOLDSTEIN R.E., *et al.* (2018) ACVIM consensus update on Lyme borreliosis in dogs and cats. *J. Vet. Intern. Med.* 32(3), 887-903
- LITTMAN M.P., GOLDSTEIN R.E. (2011) A Matter of Opinion: Should We Treat Asymptomatic, Nonproteinuric Lyme-Seropositive Dogs with Antibiotics? *In Cliniciansbrief.Com.* [<https://www.cliniciansbrief.com/article/matter-opinion-should-we-treat-asymptomatic-nonproteinuric-lyme-seropositive-dogs>] (consulté le 15/12/2020).
- LIU Y., NORDONE S.K., YABSLEY M.J., *et al.* (2019) Quantifying the relationship between human Lyme disease and *Borrelia burgdorferi* exposure in domestic dogs. *Geospatial Health* 14(1), 111-120
- MANNELLI A., BERTOLOTTI L., GERN L., GRAY J. (2012) Ecology of *Borrelia burgdorferi sensu lato* in Europe: transmission dynamics in multi-host systems, influence of molecular processes and effects of climate change. *FEMS Microbiol. Rev.* 36(4), 837-861
- MARCHAL C.M.P., LUFT B.J., YANG X., *et al.* (2009) Defensin is suppressed by tick salivary gland extract during the in vitro interaction of resident skin cells with *Borrelia burgdorferi*. *J. Invest. Dermatol.* 129(10), 2515-2517
- MARCONI R.T., GARCIA-TAPIA D., HOEVERS J., *et al.* (2020) VANGUARD@crLyme: A next generation Lyme disease vaccine that prevents *B. burgdorferi* infection in dogs. *Vaccine* X 6, 100079
- MARGOS G., VOLLMER S.A., OGDEN N.H., FISH D. (2011) Population genetics, taxonomy, phylogeny and evolution of *Borrelia burgdorferi sensu lato*. *Infect. Genet. Evol.* 11(7), 1545-1563
- MARGOS G., FEDOROVA N., BECKER N.S., *et al.* (2020) *Borrelia maritima* sp. nov., a novel species of the *Borrelia burgdorferi sensu lato* complex, occupying a basal position to North American species. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 70(2), 849-856
- MCCALL J.W., BAKER C.F., MATHER T.N., *et al.* (2011) The ability of a topical novel combination of fipronil, amitraz and (S)-methoprene to protect dogs from

- Borrelia burgdorferi* and *Anaplasma phagocytophilum* infections transmitted by *Ixodes scapularis*. *Vet. Parasitol.* 179(4), 335-342
- MCCOY K., BOULANGER N. (2015) Tiques et maladies à tiques : Biologie, écologie évolutive, épidémiologie. Marseille, IRD Editions
- MED'VET (2020a) Med'Vet - Médicament SERESTO® Collier petits chiens. [<http://www.med-vet.fr/medicament-seresto-collier-petits-chiens-p2342>] (consulté le 07/01/2021).
- MED'VET (2020b) Med'Vet - Médicament FRONTLINE® Combo. [<http://www.med-vet.fr/medicament-frontline-combo-p2047>] (consulté le 05/01/2021).
- MED'VET (2020c) Med'Vet - Médicament ADVANTIX® Très petit chien ADVANTIX® Petit chien ADVANTIX® Chien moyen ADVANTIX® Grand chien ADVANTIX® Très grand chien. [http://www.med-vet.fr/medicament-advantix-petit-chien-p1126#onglet_mise_en_garde] (consulté le 05/01/2021).
- MED'VET (2020d) Med'Vet - Médicament BRAVECTO® 112,5 mg Comprimés à croquer pour chiens de très petite taille (2 – 4,5 kg) BRAVECTO® 250 mg Comprimés à croquer pour chiens de petite taille (> 4,5 – 10 kg) BRAVECTO® 500 mg Comprimés à croquer pour chiens de taille moyenne (> 10 – 20 kg) BRAVECTO® 1 000 mg Comprimés à croquer pour chiens de grande taille (> 20 – 40 kg) BRAVECTO® 1 400 mg Comprimés à croquer pour chiens de très grande taille (> 40 – 56 kg). [<http://www.med-vet.fr/medicament-bravecto-112-5-mg-comprimes-croquer-p2605>] (consulté le 13/01/2021).
- MED'VET (2020e) Med'Vet - Médicament MERILYM® 3 Suspension injectable pour chiens. [<http://www.med-vet.fr/medicament-merilym-3-suspension-injectable-chiens-p2644>] (consulté le 21/01/2021).
- MEHLHORN H. (2008) Encyclopedia of parasitology, 3rd Edition. New York, Springer
- MINKUS G., BREUER W., WANKE R., *et al.* (1994) Familial Nephropathy in Bernese Mountain Dogs. *Vet. Pathol.* 31(4), 421-427
- MOROFF S., WOODRUFF C., WOODRING T., SOKOLCHIK I., LAPPIN M.R. (2015) Multiple antigen target approach using the Accuplex4 BioCD system to detect *Borrelia burgdorferi* antibodies in experimentally infected and vaccinated dogs. *J. Vet. Diagn. Investig.* 27(5), 581-588
- MULLEN G., DURDEN L. (2018) Medical and Veterinary Entomology, 3rd Edition. London, Academic Press
- NAMBI A.P., RATHI B., S K., *et al.* (2016) Efficacy of a Novel Topical Combination of Fipronil 9.8% and (S)-Methoprene 8.8% against Ticks and Fleas in Naturally Infested Dogs. *Scientifica* (Cairo), 7174685, doi: 10.1155/2016/7174685.
- OGDEN N.H., ST-ONGE L., BARKER I.K., *et al.* (2008) Risk maps for range expansion of the Lyme disease vector, *Ixodes scapularis*, in Canada now and with climate change. *Int. J. Health Geogr.* 7, 24
- OTRANTO D. (2018) Arthropod-borne pathogens of dogs and cats: From pathways and times of transmission to disease control. *Vet. Parasitol.* 251(1) 68-77
- PACKIANATHAN R., HODGE A., BRUELLKE N., JACKSON C., MAEDER S. (2020) Efficacy of combination products containing sarolaner, moxidectin and pyrantel (Simparica Trio™) or afoxolaner and milbemycin (NexGard Spectra®) against induced infestations of *Ixodes holocyclus* in dogs. *Parasit. Vectors* 13(1), 448
- PANTCHEV N., SCHAPER R., LIMOUSIN S., *et al.* (2009) Occurrence of *Dirofilaria immitis* and tick-borne infections caused by *Anaplasma phagocytophilum*, *Borrelia burgdorferi sensu lato* and *Ehrlichia canis* in domestic dogs in France: results of a countrywide serologic survey. *Parasitol. Res.* 105 Suppl 1, S101-114

- PARENTE R., CLARK S.J., INFORZATO A., DAY A.J. (2017) Complement factor H in host defense and immune evasion. *Cell. Mol. Life Sci.* 74(9), 1605-1624
- PELLETIER J., ROCHELEAU J.-P., AENISHAENSLIN C., *et al.* (2020) Evaluation of fluralaner as an oral acaricide to reduce tick infestation in a wild rodent reservoir of Lyme disease. *Parasit. Vectors* 13(1), 73
- PEREZ C., RODHAIN F. (1977a) Biology of *Ixodes ricinus* L., 1758. I. Ecology; developmental cycle. *Bull. Soc. Pathol. Exot. Filiales* 70(2), 187-192
- PEREZ C., RODHAIN F. (1977b) Biology of *Ixodes ricinus* L., 1758. 2. Epidemiological consequences. *Bull. Soc. Pathol. Exot. Filiales* 70(2), 193-201
- PFÄFFLE M., LITWIN N., MUDERS S.V., PETNEY T.N. (2013) The ecology of tick-borne diseases. *Int. J. Parasitol.* 43(12-13), 1059-1077
- PHILIPP M.T., BOWERS L.C., FAWCETT P.T., *et al.* (2001) Antibody response to IR6, a conserved immunodominant region of the VlsE lipoprotein, wanes rapidly after antibiotic treatment of *Borrelia burgdorferi* infection in experimental animals and in humans. *J. Infect. Dis.* 184(7), 870-878
- PIESMAN J., HOJGAARD A., ULLMANN A.J., DOLAN M.C. (2014) Efficacy of an experimental azithromycin cream for prophylaxis of tick-transmitted Lyme disease spirochete infection in a murine model. *Antimicrob. Agents Chemother.* 58(1), 348-351
- PIESMAN J., HOJGAARD A. (2012) Protective value of prophylactic antibiotic treatment of tick bite for Lyme disease prevention: an animal model. *Ticks Tick-Borne Dis.* 3(3), 193-196
- PREYSS-JÄGELER C., HARTMANN K., DORSCH R. (2020) Changes in renal parameters and their association with subclinical vector-borne infections in Bernese Mountain dogs. *BMC Vet. Res.* 16(1), 285
- PRITT B., MEAD P.S., HOANG JOHNSON D.K., *et al.* (2016) Identification of a novel pathogenic *Borrelia* species causing Lyme borreliosis with unusually high spirochaetaemia: a descriptive study. *Lancet Infect. Dis.* 16(5), 556-564
- PRITT B., RESPICIO-KINGRY L.B., SLOAN L.M., *et al.* (2016) *Borrelia mayonii* sp. nov., a member of the *Borrelia burgdorferi sensu lato* complex, detected in patients and ticks in the upper midwestern United States. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 66(11), 4878-4880
- RAILEANU C., MOUTAILLER S., PAVEL I., *et al.* (2017) *Borrelia* Diversity and Co-infection with Other Tick Borne Pathogens in Ticks. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 7, 36
- RAMAMOORTHY N., NARASIMHAN S., PAL U., *et al.* (2005) The Lyme disease agent exploits a tick protein to infect the mammalian host. *Nature* 436(7050), 573-577
- RAND P.W., LUBELCZYK C., HOLMAN M.S., LACOMBE E.H., SMITH R.P. (2004) Abundance of *Ixodes scapularis* (Acari: Ixodidae) after the complete removal of deer from an isolated offshore island, endemic for Lyme Disease. *J. Med. Entomol.* 41(4), 779-784
- RICARDO T., PREVITALI M.A., SIGNORINI M. (2020) Meta-analysis of risk factors for canine leptospirosis. *Prev. Vet. Med.* 181, 105037
- RICHER L.M., BRISSON D., MELO R., *et al.* (2014) Reservoir targeted vaccine against *Borrelia burgdorferi*: a new strategy to prevent Lyme disease transmission. *J. Infect. Dis.* 209(12), 1972-1980
- RUDENKO N., GOLOVCHENKO M., GRUBHOFFER L., OLIVER J.H. (2011) Updates on *Borrelia burgdorferi sensu lato* complex with respect to public health. *Ticks Tick-Borne Dis.* 2(3), 123-128

- SALAZAR A., VELAZQUEZ SOTO H., AYALA-BALBOA J., JIMÉNEZ-MARTÍNEZ M.C. (2017) Allergen-Based Diagnostic: Novel and Old Methodologies with New Approaches. *In Allergen*, Eds Athari S.S, Londres, IntechOpen, pp 77-100
- SALO J., LOIMARANTA V., LAHDENNE P., VILJANEN M.K., HYTÖNEN J. (2011) Decorin binding by DbpA and B of *Borrelia garinii*, *Borrelia afzelii*, and *Borrelia burgdorferi sensu stricto*. *J. Infect. Dis.* 204(1), 65-73
- Santé Publique France (2021) Borréliose de lyme. *In Santé publique France*. [<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/borreliose-de-lyme>] (consulté le 09/12/2021).
- SCHRAMM F., GRILLON A., MARTINO S.D., JAULHAC B. (2013) La borréliose de Lyme. *Rev. Francoph. Lab.* 2013(457), 35-49
- SCHUIJT T.J., HOVIUS J.W., VAN DER POLL T., VAN DAM A.P., FIKRIG E. (2011) Lyme borreliosis vaccination: the facts, the challenge, the future. *Trends Parasitol.* 27(1), 40-47
- SEGEV G., COWGILL L.D., HEIENE R., LABATO M.A., POLZIN D.J. (2013) Consensus recommendations for immunosuppressive treatment of dogs with glomerular disease based on established pathology. *J. Vet. Intern. Med.* 27 Suppl 1, S44-54
- Sorbonne-Université, INSERM et Santé Publique France (2021) Réseau Sentinelles > France > Publications. *In Sentinelles*. [<https://www.sentiweb.fr/france/fr/?page=bilan>] (consulté le 16/01/2022).
- SHROPSHIRE S., JOHNSON T., OLVER C. (2020) Platelet aggregometry testing during aspirin or clopidogrel treatment and measurement of clopidogrel metabolite concentrations in dogs with protein-losing nephropathy. *J. Vet. Intern. Med.* 34(2), 710-718
- STANNECK D., KRUEDEWAGEN E.M., FOURIE J.J., *et al.* (2012) Efficacy of an imidacloprid/flumethrin collar against fleas, ticks, mites and lice on dogs. *Parasit. Vectors* 5, 102
- STEWART P.E., BYRAM R., GRIMM D., TILLY K., ROSA P.A. (2005) The plasmids of *Borrelia burgdorferi*: essential genetic elements of a pathogen. *Plasmid* 53(1), 1-13
- STILLMAN B.A., THATCHER B., BEALL M.J., *et al.* (2019) *Borrelia burgdorferi* Antibody Test Results in Dogs Administered 4 Different Vaccines. *Top. Companion Anim. Med.* 37, 100358
- STOCK I. (2016) Lyme disease--clinical manifestations and treatment *Med. Monatsschr. Pharm.* 39(5), 197-204; quiz 205-206
- STRAUBINGER R.K., SUMMERS B.A., CHANG Y.F., APPEL M.J. (1997) Persistence of *Borrelia burgdorferi* in experimentally infected dogs after antibiotic treatment. *J. Clin. Microbiol.* 35(1), 111-116
- TACK W., MADDER M., BAETEN L., DE FRENNE P., VERHEYEN K. (2012) The abundance of *Ixodes ricinus* ticks depends on tree species composition and shrub cover. *Parasitology* 139(10), 1273-1281
- TAENZLER J., GALE B., ZSCHIESCHE E., ROEPKE R.K.A., HECKEROTH A.R. (2016) The effect of water and shampooing on the efficacy of fluralaner spot-on solution against *Ixodes ricinus* and *Ctenocephalides felis* infestations in dogs. *Parasit. Vectors* 9(1), 233
- TÖPFER K.H., STRAUBINGER R.K. (2007) Characterization of the humoral immune response in dogs after vaccination against the Lyme borreliosis agent A study with five commercial vaccines using two different vaccination schedules. *Vaccine* 25(2), 314-326

- TROUDE L. (2014) Enquête nationale sur la maladie de Lyme chez le chien. Thèse Méd. Vét., Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort
- VOORDOUW M.J. (2015) Co-feeding transmission in Lyme disease pathogens. *Parasitology* 142(2), 290-302
- WAGNER B., FREER H., ROLLINS A., *et al.* (2012) Antibodies to *Borrelia burgdorferi* OspA, OspC, OspF, and C6 antigens as markers for early and late infection in dogs. *Clin. Vaccine Immunol.* 19(4), 527-535
- WAGNER B., JOHNSON J., GARCIA-TAPIA D., *et al.* (2015) Comparison of effectiveness of ceftiofur, doxycycline, and amoxicillin for the treatment of experimentally induced early Lyme borreliosis in dogs. *BMC Vet. Res.* 11, 163
- WAKAMOTO T., KITAZAWA S., KAMEDA T., KITAHARA R. (2020) Dynamic aspects of pressure and temperature-stabilized intermediates of outer surface protein A. *Proteins* 88(11), 1423-1433
- WENGENMAYER C., WILLIAMS H., ZSCHIESCHE E., *et al.* (2014) The speed of kill of fluralaner (Bravecto™) against *Ixodes ricinus* ticks on dogs. *Parasit. Vectors* 7, 525
- WIKEL S.K. (2018) Ticks and Tick-Borne Infections: Complex Ecology, Agents, and Host Interactions. *Vet. Sci.* 5(2), 60

LA BORRÉLIOSE DE LYME CHEZ LE CHIEN : ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE ET ANALYSE DE LA SÉROPOSITIVITÉ SUR LE TERRITOIRE FRANÇAIS À PARTIR DES RÉSULTATS ISSUS DU LABORATOIRE IDEXX

AUTEUR : Thibault BURNOUF

RÉSUMÉ :

La Borréliose de Lyme est due à des spirochètes regroupées sous un complexe nommé *Borrelia burgdorferi sensu lato*. En médecine vétérinaire, le chien pourrait représenter un atout majeur afin de révéler la présence du spirochète dans certaines zones géographiques et servir de sentinelle pour l'Homme. Le chien est l'espèce domestique la plus sensible à la borréliose de Lyme chez qui la maladie s'exprime principalement sous forme d'arthrite ou de néphrite. Le diagnostic de cette maladie est difficile. Il est cependant possible de détecter les animaux séropositifs grâce à des tests mettant en évidence des anticorps anti-C6, antigène correspondant à une zone invariable d'une protéine de surface du spirochète.

Nous avons étudié des résultats issus de la banque de données du laboratoire IDEXX basés sur la réalisation de tests 4Dx Plus et LymeQuantC6 par des vétérinaires installés en France métropolitaine. Ces derniers étudient de manière qualitative et quantitative la séropositivité à l'antigène C6 chez les chiens. La fréquence d'animaux positifs en test qualitatif est de 2,7 % (53/1975) et de 31,1 % (170/546) en test quantitatif. Ces résultats montrent une circulation de *Borrelia burgdorferi* toute l'année avec une augmentation des cas en période estivale chaude et humide. La répartition géographique des chiens séropositifs s'observe sur l'ensemble du territoire métropolitain avec une prédominance des régions du Centre-Est et de l'Est de la France.

Globalement, cette répartition temporelle et géographique des chiens séropositifs concorde avec les résultats observés chez l'Homme. Cette observation vient renforcer la position du chien comme une sentinelle adaptée révélant la circulation de la Borréliose de Lyme dans certaines régions de France.

MOTS CLÉS : MALADIE DE LYME / BORRELIOSE / *BORRELIA BURGDORFERI* / TIQUE / *IXODES RICINUS* / DIAGNOSTIC / SEROPRÉVALENCE / SÉROPOSITIVITÉ / RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE / ANIMAUX SENTINELLES / CHIEN

JURY :

Président : Pr Henri-Jean BOULOUIS

Directrice de thèse : Dr Christelle MAUREY-GUÉNEC

Examineur : Dr Bruno POLACK

Invité : Dominique BARCIET

LYME BORRELIOSIS IN DOGS: BIBLIOGRAPHIC STUDY AND ANALYSIS OF SEROPOSITIVITY IN FRANCE BASED ON IDEXX LABORATORY RESULTS

AUTHOR: Thibault BURNOUF

SUMMARY:

Lyme Borreliosis is caused by spirochetes grouped together in a complex named *Borrelia burgdorferi sensu lato*. In veterinary medicine, the dog could represent a major asset in revealing the presence of the spirochete in several geographical areas and be used as a sentinel for humans.

Dogs are the most susceptible domestic species to Lyme borreliosis, the disease manifests primarily with arthritis or nephritis. The diagnosis of this disease is difficult. However, it is possible to detect seropositive patients using tests showing anti-C6 antibodies, an antigen corresponding to an invariable zone of a surface protein of the spirochete.

We studied results from the IDEXX laboratory database based on the performance of 4Dx Plus and LymeQuantC6 tests carried out by veterinarians working in mainland France. They are qualitatively and quantitatively studying seropositivity to the C6 antigen in dogs. The frequency of positive animals in the qualitative test is 2.7 % (53/1975) and 31.1 % (170/546) in the quantitative test. These results show circulation of *Borrelia burgdorferi* throughout the year with an increase in cases in hot and humid summer. Seropositive dogs are distributed throughout the metropolitan territory with a predominance in Center-East and East of France.

Overall, this temporal and geographic distribution of seropositive dogs is consistent with the results observed in humans. This observation reinforces the dog's position as an adapted sentinel revealing the circulation of Lyme Borreliosis in certain regions of France.

KEYWORDS: LYME DISEASE / BORRELIOSIS / BORRELIA BURGDORFERI / TICK / *IXODES RICINUS* / DIAGNOSIS / SEROPREVALENCE / SEROPOSITIVITY / GEOGRAPHIC DISTRIBUTION / SENTINEL ANIMALS / DOG

JURY:

Chairperson: Pr Henri-Jean BOULOUIS

Thesis Director: Dr Christelle MAUREY-GUÉNEC

Reviewer: Dr Bruno POLACK

Guest: Dominique BARCIET