

## Maladie de Lyme chez le chien : pathogénie, diagnostic, et prévention

**Auteur** : Godallier, Morgane

**Promoteur(s)** : Mainil, Jacques

**Faculté** : Faculté de Médecine Vétérinaire

**Diplôme** : Master en médecine vétérinaire

**Année académique** : 2019-2020

**URI/URL** : <http://hdl.handle.net/2268.2/9756>

---

### *Avertissement à l'attention des usagers :*

*Tous les documents placés en accès ouvert sur le site le site MatheO sont protégés par le droit d'auteur. Conformément aux principes énoncés par la "Budapest Open Access Initiative"(BOAI, 2002), l'utilisateur du site peut lire, télécharger, copier, transmettre, imprimer, chercher ou faire un lien vers le texte intégral de ces documents, les disséquer pour les indexer, s'en servir de données pour un logiciel, ou s'en servir à toute autre fin légale (ou prévue par la réglementation relative au droit d'auteur). Toute utilisation du document à des fins commerciales est strictement interdite.*

*Par ailleurs, l'utilisateur s'engage à respecter les droits moraux de l'auteur, principalement le droit à l'intégrité de l'oeuvre et le droit de paternité et ce dans toute utilisation que l'utilisateur entreprend. Ainsi, à titre d'exemple, lorsqu'il reproduira un document par extrait ou dans son intégralité, l'utilisateur citera de manière complète les sources telles que mentionnées ci-dessus. Toute utilisation non explicitement autorisée ci-avant (telle que par exemple, la modification du document ou son résumé) nécessite l'autorisation préalable et expresse des auteurs ou de leurs ayants droit.*

---

Maladie de Lyme chez le chien :  
Pathogénie, Diagnostic et Prévention

*Lyme disease in dog :*  
*Pathogenesis, Diagnosis, and Prevention*

Morgane GODALLIER

**Travail de fin d'études**  
présenté en vue de l'obtention du grade  
de Médecin Vétérinaire

Année académique 2019-2020

Le contenu de ce travail n'engage que son auteur.

Maladie de Lyme chez le chien :  
Pathogénie, Diagnostic et Prévention

*Lyme disease in dog :*  
*Pathogenesis, Diagnosis, and Prevention*

Morgane GODALLIER

Professeur Jacques MAINIL

**Travail de fin d'études**  
présenté en vue de l'obtention du grade  
de Médecin Vétérinaire

Année académique 2019-2020

Le contenu de ce travail n'engage que son auteur.

# Maladie de Lyme chez le chien : Pathogénie, Diagnostic et Prévention

## **OBJECTIF DU TRAVAIL :**

À travers ce travail bibliographique, nous étudierons la pathogénie de la bactérie *Borrelia burgdorferi*, ainsi que les outils à disposition du vétérinaire pour le diagnostic et la prévention de la maladie de Lyme chez le chien. Nous déterminerons également ce qui se fait réellement sur le terrain concernant le diagnostic et la prévention de cette pathologie à l'aide des réponses obtenues via un questionnaire diffusé aux vétérinaires.

## **RESUME :**

La maladie de Lyme, maladie bien connue chez les humains, reste une entité clinique mal définie et sujette à controverse chez les animaux notamment chez le chien. Elle est due à une bactérie nommée *Borrelia burgdorferi* transmise aux chiens par l'intermédiaire des tiques du genre *Ixodes*. L'outil de diagnostic le plus couramment utilisé pour détecter l'infection est la sérologie. Elle se base sur la détection d'anticorps dirigés contre les protéines de surface de la bactérie. Plusieurs facteurs compliquent la mise en place d'outils de diagnostic sérologiques fiables et l'interprétation des résultats obtenus. En effet, cette bactérie possède de nombreux plasmides qui lui permettent de modifier ses protéines de surface selon le stade de l'infection afin d'échapper au système immunitaire de l'hôte compliquant ainsi la recherche d'une cible diagnostique fiable. De plus, la sérologie permet de mettre en évidence une exposition à *Borrelia burgdorferi*, mais ne permet pas de déterminer réellement si les symptômes du chien sont attribuables ou non à la bactérie puisque seuls 5% des chiens infectés expriment des signes cliniques. Sur le terrain, l'association de plusieurs critères semblent être le meilleur moyen pour poser le diagnostic de maladie de Lyme. Ces critères reposent principalement sur l'anamnèse et les signes cliniques, sur la séroconversion et sur la réponse positive au traitement antibiotique. La prévention de la maladie de Lyme repose majoritairement sur l'utilisation d'antiparasitaires. Un large panel d'antiparasitaires est à disposition du propriétaire. Il est cependant du devoir du vétérinaire d'éduquer le propriétaire sur la nécessité de leur emploi et sur leur correcte utilisation. Un autre moyen préventif existe : il s'agit de la vaccination contre *Borrelia burgdorferi*. Elle est peu utilisée dans la pratique courante par les vétérinaires mais elle n'en est pas pour autant méconnue.

# Lyme disease in dog : Pathogenesis, Diagnosis, and Prevention

## **AIM OF THE WORK :**

Through this bibliographic work, we will study the pathogenesis of the bacteria *Borrelia burgdorferi*, as well as the tools available to the veterinarian for the diagnosis and prevention of Lyme disease in dogs. We will also establish what is actually done in the field with regard to the diagnosis and prevention of this pathology using the answers obtained via a questionnaire distributed to veterinarians.

## **SUMMARY :**

Lyme disease, a disease well known in humans, remains a poorly defined and controversial clinical entity in animals, especially dogs. It is caused by a bacteria called *Borrelia burgdorferi* transmitted to dogs through ticks of the genus *Ixodes*. The most common diagnostic tool used to detect infection is serology. It is based on the detection of antibodies against the bacteria's surface proteins. However, several factors complicate the establishment of reliable serological diagnostic tools and the interpretation of the results obtained. Indeed, this bacterium has many plasmids which allow it to modify its surface proteins according to the stage of infection in order to escape the host's immune system, thus complicating the search for a reliable target for diagnostic tools. Moreover, serology makes it possible to highlight an exposure to *Borrelia burgdorferi* but does not make it possible to really establish if the symptoms of the dog are attributable or not to the bacteria since only 5% of the infected dogs express clinical signs. In the field, the combination of several criteria seems to be the best way to diagnose Lyme disease. These criteria are mainly based on the history and clinical signs, on seroconversion, and on the positive response to antibiotic treatment. The prevention of Lyme disease relies mainly on the use of antiparasitics. A large panel of pest control products is available to the owner. It is however the duty of the veterinarian to educate the owner on the necessity of their use and on their correct use. Another preventive measure exists: it is vaccination against *Borrelia burgdorferi*. It is little used in current practice by veterinarians but it is not overlooked.

## REMERCIEMENTS

Je souhaite exprimer mes remerciements,

À mon promoteur, le Professeur Jacques MAINIL, et à l'ensemble du jury pour l'attention qu'ils porteront à mon travail.

À l'ensemble des vétérinaires qui ont pris le temps de répondre à mon enquête.

À ma famille, pour m'avoir soutenue depuis des années dans la réalisation de mon projet professionnel.

À mes cokoteurs, pour leur bonne humeur pendant ces très longs mois de confinement et de blocus.

À mes amis, pour toutes ses années de folie qui vont me manquer.

## TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION .....	1
1 Pathogénie de <i>Borrelia burgdorferi</i> .....	2
1.1 Cycle enzootique de <i>Borrelia burgdorferi</i> .....	2
1.2 Particularité du génome de <i>Borrelia burgdorferi</i> et de ses produits .....	3
1.3 <i>Borrelia burgdorferi</i> au sein de la tique .....	4
1.4 <i>Borrelia burgdorferi</i> au sein de l'hôte vertébré non compétent.....	5
1.4.1 Transmission de la bactérie à l'hôte non compétent.....	5
1.4.2 Mécanismes d'échappement de la bactérie face au système immunitaire innée de l'hôte	6
1.4.3 Mécanismes d'échappement de la bactérie face au système immunitaire acquis de l'hôte	6
1.4.4 Autres mécanismes d'échappement à la réponse immune .....	8
2 Comment diagnostiquer la maladie de Lyme chez le chien ?.....	9
2.1 Anamnèse et examen clinique de l'animal.....	9
2.1.1 Diagnostic circonstanciel .....	9
2.1.2 Diagnostic clinique .....	9
2.2 Tests sérologiques .....	10
2.2.1 En laboratoire.....	10
2.2.2 Au cabinet .....	12
2.2.3 Quel est l'intérêt d'un dépistage ? .....	12
2.3 La biologie moléculaire : PCR.....	12
2.4 Quand est-il sur le terrain ? .....	13
2.4.1 Cas de borréliose suspectés et diagnostiqués en moyenne par an dans les cabinets....	13
2.4.2 Outils de diagnostic utilisés dans les cabinets/cliniques vétérinaires .....	14
3 Les modalités de prévention contre la maladie de Lyme chez le chien.....	16
3.1 Prophylaxie sanitaire : contrôle des tiques.....	16
3.1.1 Retrait des tiques manuellement .....	16
3.1.2 Utilisation d'antiparasitaires externes .....	17
3.2 Prophylaxie médicale : vaccination.....	19
3.2.1 Les différents vaccins disponibles .....	19
3.2.2 Y a-t-il un intérêt à vacciner le chien contre la maladie de Lyme ?.....	20
3.2.3 Quand est-il sur le terrain ?.....	20
CONCLUSION.....	22
Annexe 1 : Cartes géographiques de la répartition d' <i>Ixodes ricinus</i> et de <i>Bb</i> .....	23
Bibliographie.....	24

## INTRODUCTION

---

Les borrélioses sont des pathologies infectieuses dues à des bactéries appartenant à l'ordre des *Spirochétales* et plus précisément au genre *Borrelia*. Comme tous spirochètes, les *Borrelia spp.* sont des bactéries à Gram négatif, spiralées et mobiles. En Europe, le complexe *Borrelia burgdorferi sensu lato* (*Bb sl*) regroupe différentes espèces de *Borrelia* responsables de la maladie de Lyme à savoir : *Borrelia burgdorferi sensu stricto* (*Bb ss*), *Borrelia afzelii*, *Borrelia garinii*. Aux Etat-Unis, zone endémique de la pathologie, seule *Bb ss* semble présente (Gern, 2008).

Ces spirochètes sont transmis aux mammifères de manière vectorielle via les morsures de tiques infectées par *Bb sl*. Ces tiques appartiennent principalement à l'espèce *Ixodes ricinus* en Europe, ou à l'espèce *Ixodes scapularis* aux Etat-Unis (Sykes, 2013).

La distribution de la maladie de Lyme couvre les zones tempérées de l'hémisphère nord et coïncide avec l'aire de répartition des tiques du genre *Ixodes* (Sykes, 2013).

La maladie de Lyme est retrouvée chez plusieurs mammifères notamment l'Homme, le chien et le cheval. Chez l'Homme, elle se manifeste par des affections cutanées : érythème migrant caractéristique, acrodermatite chronique atrophiante ; par des affections articulaires : arthrite aiguë ou chronique, arthralgie ; par des affections nerveuses dans 30 à 40% des cas et/ou par des affections cardiaques (Sykes, 2013). Chez le chien, elle se manifeste principalement par un tableau clinique peu spécifique et variable avec une fièvre, une anorexie, une asthénie, ou bien encore une boiterie qui constitue le signe majeur dans l'espèce canine contrairement à l'Homme. Cette boiterie peut être qualifiée d'oligo-arthrite, intermittente et possiblement migratoire. Les articulations atteintes sont alors chaudes, douloureuses et de volume augmenté. Des affections rénales, telle qu'une glomérulopathie à médiation immune, ont également été rapportées chez le chien (Krupka et Straubinger, 2010).

En France, on estime que, parmi les 10 à 30% de chiens infectés par ces spirochètes, seuls 5 à 10% des chiens sont symptomatiques (Sykes, 2013). 90% des cas cliniques sont attribuables à *Borrélia burgdorferi sensu stricto* et 10% sont attribuables à *Borrélia garinii*. Quant à *Borrellia afzelii*, elle ne semble pas être retrouvée chez le chien symptomatique (Littman *et al.*, 2018).

Étant donné qu'il n'existe aucun signe clinique pathognomonique de la maladie de Lyme, que 90 à 95% des chiens infectés sont asymptomatiques et qu'il est souvent difficile de mettre en relation une morsure par une tique et l'apparition tardive des signes cliniques (environ 2-5mois après la morsure), poser le diagnostic de la maladie de Lyme n'est pas simple. Pour appréhender les cibles des outils de diagnostic, il est avant tout important de comprendre la pathogénie de *Borrélia burgdorferi*. La prévention reste le meilleur moyen de protéger son chien contre la maladie de Lyme. Les moyens préventifs, d'une part contre les tiques et d'autre part contre le spirochète, seront ici abordés.



# 1 Pathogénie de *Borrelia burgdorferi*

---

Avant d'aborder le diagnostic de la maladie de Lyme, un rappel sur la pathogénie de cette bactérie semble essentiel afin de comprendre comment *Borrelia burgdorferi* (*Bb*) s'adapte et survie au sein de l'organisme hôte.

## 1.1 Cycle enzootique de *Borrelia burgdorferi*

En Europe, *Bb* est transmise de manière vectorielle au chien par l'intermédiaire d'un arthropode hématophage : une tique dure nommée *Ixodes ricinus*. L'épidémiologie de *Bb* est corrélée avec l'aire de répartition d'*Ixodes ricinus* (Figures 11 et 12 de l'annexe 1). Dans ce contexte, il semble important de rappeler le cycle de vie d'*Ixodes ricinus*.

*Ixodes ricinus* est l'espèce de tique la plus fréquemment rencontrée en Europe notamment dans les forêts et les prairies. En effet, c'est une espèce hygrophile qui a besoin d'humidité et qui craint les fortes chaleurs. Sa température idéale est située entre 7 et 20 °C. Sa nécessité de coloniser des écosystèmes humides détermine sa distribution géographique et son activité saisonnière. Deux pics d'activité sont notables : un en automne et un au printemps qu'importe le stade de développement de la tique (Radolf *et al.*, 2012).

Cette tique exophile a un cycle de vie qui dure entre 2 et 4 ans variable selon la durée des épisodes de diapause. Son cycle est dit hétéroxène et tri-phasique (Figure 1). Cela signifie qu'il est nécessaire qu'il y ait un passage successif sur 3 hôtes différents avec un repas sanguin à chaque stade de développement : larve, nymphe et adulte. Après la ponte, les œufs éclosent dans le milieu extérieur donnant naissance aux larves. Ces dernières vont se fixer principalement sur des petits vertébrés tels que des rongeurs ou des oiseaux. Leur repas sanguin va durer 3-5 jours avant qu'elles ne retombent dans le milieu extérieur pour y digérer leur repas permettant ainsi leur mue. Les nymphes, issues de la mue, vont ensuite se nourrir d'une gamme d'hôtes moins exigeante durant 3-5 jours avant de retomber également dans le milieu extérieur pour y subir une mue vers le stade adulte. Les tiques adultes, souvent à l'affût sur les végétaux à la recherche d'un nouvel hôte, vont quant à elles se nourrir principalement sur de gros mammifères comme les ongulés (cervidés, sangliers, ...) (Radolf *et al.*, 2012).

La transmission de la bactérie *Bb* à la tique du genre *Ixodes* peut se faire de différentes manières. Soit par transmission horizontale c'est-à-dire lorsqu'une tique saine se contamine lors d'un repas sanguin sur un animal réservoir infecté. Soit par transmission trans-ovarienne c'est-à-dire d'une femelle adulte aux œufs. Cette transmission reste rare car elle n'est possible que si la femelle adulte est infectée au niveau systémique. Néanmoins, la majorité du temps, l'infection reste localisée au niveau de l'intestin de la tique et la bactérie n'est alors pas transmise aux œufs. Il faut également retenir que la bactérie est conservée au sein de la tique d'un stade de développement à l'autre : on parle de transmission trans-stadiale (Radolf *et al.*, 2012).

Les petits vertébrés, notamment les rongeurs et les cervidés, constituent des hôtes compétents ou réservoirs car ils permettent la survie du pathogène et sa transmission sans développer la pathologie. Bien que les trois stades d'*Ixodes* puissent se nourrir sur l'Homme et le chien, les nymphes sont responsables, en majorité, de la transmission des spirochètes à ces deux espèces. On parle alors d'hôtes non compétents ou accidentels car ces espèces ne permettent pas de maintenir le cycle de *Bb* : ce sont des culs-de-sacs épidémiologiques pour le pathogène. Ces hôtes non compétents sont alors susceptibles de développer la pathologie (Radolf *et al.*, 2012).

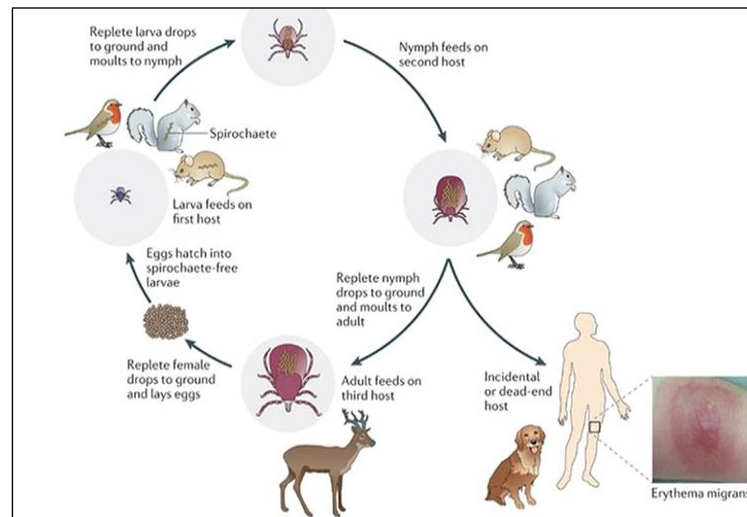


Figure 1 : Cycle évolutif de la tique du genre *Ixodes* (D'après Radolf *et al.*, 2012)

D'autres agents pathogènes (*Anaplasma sp.*, *Ehrlichia sp.*, ...) transmis par *Ixodes ricinus*, peuvent infecter l'hôte vertébré en parallèle de *Bb* : on parle de co-infection (Raileanu *et al.*, 2017).

## 1.2 Particularité du génome de *Borrelia burgdorferi* et de ses produits

*Bb ss* possède un génome complexe composé d'un chromosome linéaire d'environ 910 kb, ainsi que de 21 plasmides formant un ensemble de 613kb. 9 de ces plasmides sont circulaires et les 12 autres sont linéaires. Le génome de *Bb* est doublement singulier car, d'une part il possède un nombre anormalement élevé de plasmides pour une bactérie et d'autre part il possède un chromosome linéaire et des plasmides linéaires alors que les plasmides linéaires sont généralement associés à un chromosome circulaire (Stewart *et al.*, 2005).

Ce chromosome possède environ 90% des séquences codantes pour les protéines nécessaires à la réplication, à la transcription, à la traduction, au transport membranaire et au métabolisme énergétique de la bactérie. Néanmoins, les gènes codant pour les protéines métaboliques sont en nombre réduit ce qui explique une dépendance de la bactérie pour son hôte.

Il a été mis en évidence que les plasmides sont porteurs de gènes codant pour des facteurs de virulence. Ces facteurs vont avoir une importance majeure dans le pouvoir pathogène de *Bb*. L'étude de certains de ces facteurs va donc avoir un intérêt pour la compréhension de la pathogénie de *Bb*, mais également

pour le diagnostic ou la vaccination via leurs propriétés immunogènes. On peut citer parmi ces facteurs de virulence :

- les **adhésines**.

Elles permettent la fixation de la bactérie aux tissus notamment au niveau de la matrice extracellulaire. Parmi ces adhésines, il existe les Decorin binding protein (Dbp) qui permettent l'adhésion du spirochète aux décorines et donc indirectement aux fibres de collagène ; ou bien les lipoprotéines BBK32 qui permettent l'adhésion du spirochète à la fibronectine (Aslam *et al.*, 2017).

- les « **Outer Surface Protein** » (Osp).

Il en existe différentes qui ont chacune un rôle bien spécifique. OspA et OspB sont localisées sur un plasmide linéaire et permettent l'adhésion de *Bb* au tube digestif de la tique. OspC est localisée sur un plasmide circulaire et permet de faciliter l'infection de l'hôte vertébré en se fixant sur une molécule salivaire de la tique. OspE et OspF se fixent, quant à elles, sur le facteur H du complément de l'hôte vertébré. Les lipoprotéines OspA, OspB et OspC peuvent être utilisées comme cible pour le diagnostic de la maladie de Lyme (Sykes, 2013).

- le **groupe de protéines CRASP** (Complement Regulator-Acquiring Surface Protein).

Il permet, en association avec OspE et OspF, d'inhiber l'activité du complément en se liant au facteur H du complément (Aslam *et al.*, 2017).

- la **protéine VlsE (Variable major protein-like sequence expressed)**.

Elle est synthétisée à partir du gène VlsE. Ce gène est composé d'une région variable à l'origine d'une protéine antigénique possédant elle aussi une région variable. Cette variation antigénique est importante car elle permet à la bactérie d'échapper aux défenses immunitaires de l'hôte. Le gène VlsE est cependant également composé de zones invariables. Parmi elles, la zone invariable IR6 est particulièrement bien conservée. Le peptide synthétisé à partir de cette zone IR6 est appelé C6. Ce peptide est actuellement utilisé comme cible pour le diagnostic sérologique de la maladie de Lyme (Sykes, 2013).

### 1.3 *Borrelia burgdorferi* au sein de la tique

Le plus souvent, la tique s'infecte lors d'un repas sanguin sur un vertébré contaminé par *Bb*. Ce repas sanguin dure en moyenne 96 heures. C'est lors des 24<sup>ères</sup> heures que *Bb* va infecter la tique. La bactérie va alors se multiplier dans l'hémolymphe, puis va migrer dans l'intestin d'*Ixodes ricinus* (Krupka et Straubinger, 2010).

Afin de survivre au sein du vecteur, *Bb* doit mettre en place des mécanismes d'adaptation spécifiques. Ces mécanismes consistent en l'expression prédominante de certaines protéines de surface telles que OspA et OspB. Ces deux Osp permettent à la bactérie de coloniser et d'adhérer à l'intestin de la tique afin d'échapper à toute destruction lors de la digestion des repas sanguins et ainsi de persister lors des mues (Krupka et Straubinger, 2010). Une étude a permis de souligner l'importance de l'expression du gène codant pour OspA. Pour cela, des bactéries mutantes OspA<sup>-</sup> ont été inoculées à des tiques. Les

résultats montrent que, sans la protéine OspA, les bactéries ne sont pas capables de coloniser les tiques (Yang *et al.*, 2004).

Une fois dans l'intestin, *Bb* reste en latence dans les caecums latéraux jusqu'au repas sanguin suivant.

## 1.4 *Borrelia burgdorferi* au sein de l'hôte vertébré non compétent

### 1.4.1 Transmission de la bactérie à l'hôte non compétent

Lors des 24 à 72<sup>ères</sup> heures du repas sanguin sur l'hôte, les bactéries se multiplient au sein de l'intestin d'*Ixodes ricinus*. Grâce à leur motilité, une partie des bactéries vont traverser la barrière intestinale et être disséminées via l'hémolymphe. Ces bactéries vont ensuite pénétrer au niveau des glandes salivaires de la tique pour les coloniser. *Bb* va alors être transmise à l'hôte par l'intermédiaire de la salive de tique qui contient les bactéries (Krupka et Straubinger, 2010).

Le temps nécessaire à la migration bactérienne, de l'intestin aux glandes salivaires, équivaut au délai de transmission de la bactérie à l'hôte vertébré. Ce délai est généralement compris entre 36 et 72 heures. L'expérience de Kahl et collaborateurs, en 1998, a néanmoins prouvé que la transmission de *Bb* peut parfois avoir lieu 17 heures après la fixation de la tique. En général, la transmission n'a pas lieu avant les 36-48<sup>ères</sup> heures et le maximum de transmission de la bactérie étant aux alentours des 48<sup>ères</sup> heures après la fixation de la tique (Littman *et al.*, 2018).

Au niveau de l'expression des gènes codants pour les Osp, des changements s'opèrent lors de l'engorgement de la tique. Sous l'influence d'une augmentation de la température, le gène OspA va être sous-exprimé et le gène OspC va être surexprimé (Stewart *et al.*, 2018). La protéine OspC synthétisée va se fixer, au niveau des glandes salivaires de la tique, à une protéine salivaire nommée Salp15. Cette association OspC/Salp15 va ainsi faciliter la transmission de la bactérie à l'hôte (Krupka et Straubinger, 2010 ; Aslam *et al.*, 2017).

La salive de tique a une importance primordiale pour la tique elle-même, mais également pour la bactérie. Elle permet tout d'abord de constituer le ciment lors de la morsure d'un animal. Ce ciment permet à la tique de s'ancrer fermement à son hôte via son rostre. De plus, cette salive libère de nombreuses molécules qui évitent que l'hôte reconnaisse la tique comme un corps étranger. Ces molécules ont des propriétés anti-hémostatiques, anti-inflammatoires et immunomodulatrices ce qui permet ainsi à la tique de poursuivre son repas sanguin sur plusieurs jours sans subir de rejet de la part de l'hôte. Pour *Bb*, la salive de tique va constituer un allié majeur dans sa transmission et dans son échappement à la réponse immune de l'hôte au niveau du site de morsure. En effet, la salive possède des protéines inhibant l'activation des LTCD4+, inhibant la production de cytokines pro-inflammatoires, ou même inhibant l'activation du système du complément (Aslam *et al.*, 2017).

#### 1.4.2 Mécanismes d'échappement de la bactérie face au système immunitaire innée de l'hôte

Suite à l'inoculation de la bactérie, le système immunitaire de l'hôte fait intervenir la réponse innée. Au niveau cutané, cette réponse doit permettre d'assurer une défense quasi immédiate de l'hôte contre l'agent pathogène. Elle précède la mise en place d'une réponse immunitaire acquise qui met plus de temps à se mettre en place. La réponse immunitaire innée fait intervenir plusieurs facteurs : des médiateurs solubles tels que la cascade du complément, des peptides antimicrobiens, des cytokines et des chimiokines ; des cellules immunitaires spécialisées telles que les cellules dendritiques, les neutrophiles, les macrophages ou les cellules natural killer ; des cellules épithéliales et conjonctives telles que les kératinocytes et les fibroblastes (Aslam *et al.*, 2017).

La bactérie va mettre en place des mécanismes d'échappement principalement orientés contre le système du complément. Dès les 1<sup>ères</sup> heures suivant l'inoculation de la bactérie, il y a activation de la voie alternative du complément. Pour se protéger d'une lyse cellulaire médiée par le système du complément, la bactérie va utiliser un mécanisme de protection qu'utilisent les cellules du soi contre le système du complément. Grâce à certaines de ses protéines de surface, comme les protéines CRASP ou les protéines OspE et OspF, *Bb* va pouvoir se lier au facteur H. Le facteur H a pour rôle de dégrader le facteur C3b du complément et donc d'inhiber la voie alternative du complément empêchant alors la phagocytose des spirochètes (Aslam *et al.*, 2017).

En plus de ses propriétés inhibitrices de peptides antimicrobiens au niveau de la barrière cutanée, la protéine salivaire de tique Salp15 est également capable d'empêcher le dépôt de certains composants du système du complément à sa surface. Salp15 favorise ainsi la survie de *Bb* au niveau du site d'inoculation (Aslam *et al.*, 2017).

#### 1.4.3 Mécanismes d'échappement de la bactérie face au système immunitaire acquis de l'hôte

Dans un second temps, une immunité acquise spécifique va se mettre en place. Elle fait intervenir une réponse à médiation humorale impliquant les lymphocytes B. Cette réponse permet la synthèse d'anticorps (IgM et IgG) spécifiques aux antigènes boréliens. Elle est normalement plus efficace que l'immunité innée pour éliminer des agents pathogènes. Afin d'éviter sa destruction, le spirochète va mettre en place un système d'échappement à cette réponse immunitaire humorale induite par l'hôte.

Lors de l'infection de l'hôte vertébré, OspC est surexprimée. C'est une protéine très immunogène à l'origine de la synthèse d'anticorps neutralisants spécifiquement dirigés contre OspC. Les bactéries, inoculées au niveau du site de morsure, sont protégées temporairement (24-48heures) et localement des effets bactéricides des anticorps anti-OspC (Krupka et Straubinger, 2010). En effet, la protéine OspC est masquée par la protéine salivaire Salp15 à laquelle elle est liée. Une fois cette protection temporaire détruite, la bactérie va subir une forte pression immunitaire durant les 1<sup>ères</sup> semaines d'infection. Afin

d'échapper à l'action des anticorps anti-OspC, la bactérie va alors choisir d'inhiber l'expression d'OspC. Une étude a montré que, chez des modèles murins immunodépressifs, la bactérie exprime OspC tout au long de l'infection. En revanche, chez des modèles murins immunocompétents, la bactérie choisit d'inhiber l'expression d'OspC sous la contrainte du système immunitaire dans le but d'éviter sa destruction et de persister dans l'hôte (Liang *et al.*, 2002).

En parallèle de l'inhibition d'OspC, la bactérie va surexprimer le gène VlsE. Ce gène code pour la lipoprotéine de surface VlsE et s'exprime uniquement lorsque la bactérie est à l'intérieur de l'hôte non compétent (Aslam *et al.*, 2017). En 2012, Wagner et collaborateurs ont étudié la cinétique des anticorps anti-OspC et anti-VlsE chez des chiens infectés expérimentalement par *Bb* (Figure 2). La production d'anticorps anti-OspC débute environ 3 semaines après l'infection. Elle atteint son pic entre les 7<sup>ème</sup> et 11<sup>ème</sup> semaines et diminue ensuite. Quant à la production d'anticorps anti-VlsE, elle commence entre la 3<sup>ème</sup> et la 5<sup>ème</sup> semaine après l'infection. Elle croît progressivement durant les 3<sup>ers</sup> mois pour atteindre son pic lors du 5<sup>ème</sup> mois. Sa production reste ensuite constante durant l'infection. La diminution des anticorps anti-OpsC après la 11<sup>ème</sup> semaine d'infection est corrélée à la sous-expression de la protéine OspC par *Bb*. En parallèle, l'augmentation progressive des anticorps anti-VlsE est corrélée à la surexpression de la protéines VlsE par *Bb*. Cette étude va également avoir un intérêt pour le diagnostic de la maladie de Lyme. En effet, OspC va constituer un marqueur précoce (avant 2mois) et intermédiaire (entre 2-5mois) de l'infection. Tandis que C6 va constituer un marqueur intermédiaire (entre 2-5mois) et tardif (après 5mois) de l'infection.

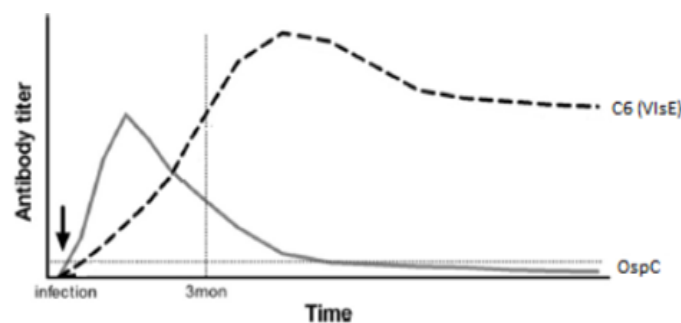


Figure 2 : Cinétique des anticorps anti-OspC et anti-VlsE suite à une infection par *Bb* (D'après Wagner *et al.*, 2012)

En plus de la modification de son niveau d'expression, la lipoprotéine VlsE va présenter des variations antigéniques à l'origine de l'échappement aux anticorps anti-VlsE. Par des phénomènes arbitraires de recombinaison génétique, le gène VlsE est capable d'induire l'expression de nombreux variants protéiques VlsE (Krupka et Straubinger, 2010). La partie variable de la protéine VlsE constitue une région antigénique reconnue par le système immunitaire de l'hôte. Un anticorps spécifique va être produit contre cette région antigénique. En parallèle, le génome bactérien induit l'expression d'une nouvelle partie variable pour la protéine VlsE. L'anticorps spécifiquement conçu ne va alors pas pouvoir se lier correctement à la partie variable antigénique puisque cet anticorps est en réalité dirigé contre la

partie variable précédente. Le système immunitaire va alors produire un nouvel anticorps spécifique de la nouvelle région antigénique tandis que le génome bactérien va de nouveau induire l'expression d'une nouvelle partie variable antigénique, etc. D'après une étude, la perte du plasmide portant le gène VlsE n'empêche pas la bactérie d'infecter l'hôte mais elle ne lui permet pas de persister au sein de souris immunocompétentes. Tandis que chez des souris immunodéprimées, suite au retrait de ce plasmide, la bactérie persiste au sein de l'hôte (Lawrenz *et al.*, 2004). Cette mosaïque de variations antigéniques est donc essentielle à la bactérie pour échapper aux anticorps anti-VlsE et persister au sein de l'hôte.

#### 1.4.4 Autres mécanismes d'échappement à la réponse immune

Il existe des mécanismes d'échappement dits « physiques ». En effet, certaines protéines, comme les adhésines, jouent un rôle dans l'interaction entre *Bb* et la matrice extracellulaire. Ces interactions permettent de créer un microenvironnement protégeant de la réponse immunitaire et favorisant la persistance de la bactérie au sein de l'organisme hôte. De plus, des études *in vivo* ont montré que *Bb* était capable de persister au sein des tissus sous forme de sphéroplaste lorsque les conditions ne sont pas favorables au développement de la bactérie. Cette forme de résistance est une hypothèse pour expliquer l'apparition tardive de signes cliniques après l'infection (plusieurs mois à plusieurs années après), mais également pour expliquer la résistance parfois observée contre le traitement antibiotique (Sykes, 2013).

Pour conclure brièvement, différents mécanismes utilisés par *Bb* ont été abordés afin de comprendre sa pathogénie. Tout d'abord, cette bactérie est capable de moduler l'expression des différentes lipoprotéines de surface en fonction de l'hôte (vecteur : OspA et OspB / vertébré : OspC) et en fonction des différents stades d'infection (infection précoce : OspC / infection tardive : VlsE). De plus, elle est capable d'échapper au système immunitaire de l'hôte grâce à l'inactivation du système du complément et à la variation antigénique au niveau de ses lipoprotéines de surface. Enfin des mécanismes « physiques » seraient également impliqués dans la pathogénie permettant ainsi à la bactérie de persister au sein de l'hôte.

Certaines des protéines abordées dans la pathogénie, vont servir à la mise en place d'outils de diagnostic.



## 2 Comment diagnostiquer la maladie de Lyme chez le chien ?

---

Le diagnostic de la maladie de Lyme chez le chien se heurte à plusieurs obstacles. En effet, contrairement à d'autres pathologies bactériennes, les méthodes de diagnostic directes sont difficiles, voire presque impossibles, à mettre en œuvre pour la borréliose chez le chien. Les méthodes de diagnostic directes permettent la recherche de l'agent pathogène causal. Elles regroupent : la mise en culture de l'agent pathogène, la mise en évidence de l'agent pathogène au microscope et la Polymérase Chain Reaction (PCR). La culture de la bactérie est extrêmement fastidieuse car *Bb* est un germe microaérophile et sa croissance est lente (Sykes J., 2013). Cette technique n'est donc pas appliquée au diagnostic de routine, tout comme l'observation au microscope de *Bb* puisqu'elle n'est pas possible. Les méthodes de diagnostic indirectes permettent de mettre en évidence la réponse de l'hôte face à l'infection par l'agent pathogène. Elles regroupent toutes les techniques de sérologie. Dans le cadre de *Bb*, la sérologie permet de montrer une séroconversion chez le chien infecté par *Bb*, mais elle ne permet pas de poser avec certitude le diagnostic pour la maladie de Lyme puisque 90 à 95% des chiens infectés par *Bb*, sont asymptomatiques.

### 2.1 Anamnèse et examen clinique de l'animal

Avant de faire tout examen complémentaire, il faut recueillir minutieusement l'anamnèse et l'examen clinique du chien.

#### 2.1.1 Diagnostic circonstanciel

Le diagnostic de la maladie de Lyme repose premièrement sur l'anamnèse. Il faut savoir si le chien a fréquenté une zone endémique, s'il y a eu présence de tiques sur le chien, s'il est protégé contre les tiques à l'aide d'antiparasitaires externes, s'il est vacciné contre la borréliose et comment les signes cliniques sont apparus et ont évolué.

#### 2.1.2 Diagnostic clinique

Il n'existe aucun signe clinique pathognomonique de la maladie de Lyme chez le chien. Néanmoins, il existe un tableau clinique évocateur de la pathologie à savoir un trouble locomoteur associé ou non à des signes généraux tels que de la fièvre et de la fatigue (Littman *et al.*, 2006).

Le trouble locomoteur se manifeste par une douleur articulaire, un gonflement articulaire et une boiterie. Les chiens présentent en général cette boiterie 2 à 6 mois après l'infection par *Bb*. Cette boiterie est caractérisée soit par une mono-arthrite lorsque l'animal commence à déclarer la maladie, soit par une oligo-arthrite qui est le cas le plus fréquent. Cette boiterie est généralement intermittente et peut parfois toucher, 2 à 3 semaines plus tard, le même membre ou un membre différent (Krupka et Straubinger, 2010).



Chez certains chiens, une néphropathie glomérulaire avec pertes de protéines est également rapportée. Cette atteinte rénale est cependant rarement observée lors d'infection naturelle chez le chien. Contrairement à l'Homme, des atteintes dermatologiques et neurologiques ne sont pas rapportées chez le chien (Krupka et Straubinger, 2010).

Le diagnostic différentiel doit permettre d'envisager toutes les pathologies à l'origine de ces symptômes et en particulier de la boiterie (Figure 3).

<b>Origine traumatique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rupture des ligaments croisés</li> <li>• Luxation de l'articulation</li> <li>• Fracture</li> <li>• Problème musculaire</li> </ul>
<b>Origine auto-immune</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polyarthrite à médiation immune</li> <li>• Lupus érythémateux</li> <li>• Arthrite rhumatoïde</li> </ul>
<b>Origine infectieuse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arthrite due à un pathogène transmis par les tiques (Borreliose, Ehrlichiose, ...)</li> <li>• Arthrite septique</li> </ul>
<b>Origine dégénérative</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arthrose</li> </ul>
<b>Autres</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Néoplasie</li> <li>• Troubles idiopathiques : ostéochondrite disséquante, ostéodystrophie hypertrophique, ...</li> </ul>

**Figure 3:** Diagnostic différentiel d'une boiterie chez le chien (D'après Littman *et al.*, 2006)

L'exclusion des autres pathologies est un critère essentiel pour pouvoir poser le diagnostic de la maladie de Lyme (Littman *et al.*, 2018).

## 2.2 Tests sérologiques

La sérologie est la méthode diagnostic la plus employée pour le diagnostic de la maladie de Lyme chez le chien. Elle apporte une preuve indirecte du contact avec l'agent pathogène et donc confirme l'infection. Il existe deux grandes catégories de techniques sérologiques : l'immunofluorescence indirecte (IFI) et les tests immuno-enzymatiques. L'IFI, méthode de diagnostic la plus ancienne pour la borreliose, est aujourd'hui obsolète et est remplacée par des tests immuno-enzymatiques ayant une meilleure sensibilité et une meilleure spécificité. Ces tests correspondent à la méthode ELISA, au Western Blot et à l'immuno-chromatographie.

### 2.2.1 En laboratoire

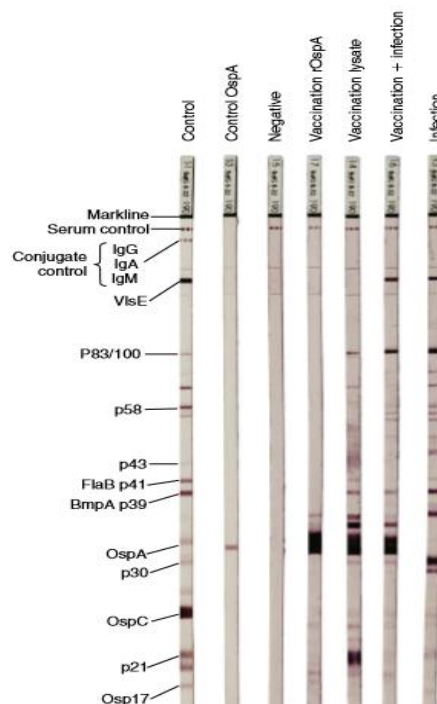
Le test à 2 niveaux est la technique de screening la plus sensible. Il consiste en la réalisation d'un « Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay » (ELISA) qui sera confirmé par un Western Blot.

La technique ELISA permet d'exclure les échantillons négatifs avec une fidélité élevée. Néanmoins, sur cellules entière, des faux positifs peuvent se produire s'il y a une réaction croisée avec une infection causée par un autre spirochète, ou si le chien est vacciné contre la borreliose. Les échantillons revenus positifs lors de l'ELISA sont alors soumis à un Western Blot. Ce dernier va permettre de différencier les

animaux infectés naturellement des animaux infectés artificiellement par un vaccin et parfois même de déterminer si l'animal est immunisé à la fois naturellement et artificiellement. Ceci permet d'augmenter la spécificité du diagnostic (Krupka et Straubinger, 2010).

L'ELISA est une technique permettant la détection des immunoglobulines IgM et IgG. Dans le cas de la maladie de Lyme, ce sont les IgG dirigées contre les antigènes de *Bb* qui vont être recherchées. Chez des chiens infectés expérimentalement, les IgG sont détectables à partir de 4 à 6 semaines post-infection (Appel, *et al.*, 1993).

Le Western Blot est une méthode de biologie moléculaire qui permet la détection et la quantification des protéines. Etant donné que c'est une méthode sérologique complexe à interpréter, elle n'est jamais utilisée seule (Krupka et Straubinger, 2010). Pour détecter la présence d'anticorps dans le sérum, des antigènes borreliens sont utilisés. Le Western Blot permet ainsi de visualiser des bandes colorées représentant les complexes anticorps-antigènes ayant migré selon leur poids moléculaire (Figure 4). Si l'animal est immunisé naturellement contre *Bb*, des bandes colorées seront normalement observables pour les protéines OspC, VisE, p83/100, p39, p58 et p41, mais, comme dit précédemment, l'interprétation du Western Blot n'est pas toujours évidente car elle est subjective et opérateur dépendant (Sykes, 2013). La protéine OspC décline rapidement dans les mois qui suivent l'infection. Si un signal est visualisé à 21-23 kilo dalton, alors cela traduit une exposition récente à *Bb* (Wagner *et al.*, 2012). Si l'animal est immunisé via la vaccination, un signal à 31 kilo dalton sera visible : il représente la protéine OspA. La protéine OspA est rarement retrouvée chez les animaux immunisés naturellement. (Krupka et Straubinger, 2010).



**Figure 4 :** Western Blot obtenu à partir de sérums de chiens selon leur statut : sain, infecté, vacciné, ou infecté et vacciné (D'après Sykes J., 2013).

### 2.2.2 Au cabinet

De par le coût et la durée d'attente des tests en laboratoire, un test plus rapide a été conçu. Il s'agit du Test SNAP 4Dx Plus™ commercialisé par Idexx (Figure 5). Il a l'avantage de pouvoir être réalisé au sein du cabinet vétérinaire.

Ce test qualitatif est basé sur la détection des anticorps dirigés contre le peptide C6 codé par la région invariable IR6 du gène *VlsE*. Comme dit précédemment, ce gène n'est exprimé qu'au sein des hôtes mammifères et est conservé entre les espèces mammifères (Krupka et Straubinger, 2010). Sa présence est le signe d'une infection active par *Bb* (Sykes, 2013). Le principe de détection repose sur la technique d'ELISA. Les anticorps anti-C6 apparaissent dans les 3 à 5<sup>èmes</sup> semaines suivant l'infection (Wagner *et al.*, 2012) et traduisent une infection naturelle par *Bb*. En effet, cet antigène n'est présent dans aucun vaccin disponible en Europe ou aux Etats-Unis (Littman *et al.*, 2018).

Il est utilisé en combinaison avec le sérodiagnostic d'*Ehrlichia*, d'*Anaplasma*, et de la dirofilariose (Idexx, 2020).



Figure 5: Test SNAP 4Dx Plus™ d'Idex (Idexx ; 2020)

Aucune réaction croisée n'est rapportée avec les autres pathogènes testés, ni même avec les anticorps d'origine vaccinale (Krupka et Straubinger, 2010).

Malgré sa spécificité élevée, la présence d'anticorps anti-C6 n'est pas corrélée à l'apparition de signes cliniques. Elle permet uniquement de conclure sur le fait qu'un chien ait été exposé ou non à *Bb* (Littman *et al.*, 2018)

### 2.2.3 Quel est l'intérêt d'un dépistage ?

Il a été mis en évidence, aux Etats-Unis, que lorsque la séroprévalence chez les chiens, dans une région donnée, atteint les 30%, l'incidence moyenne de la maladie de Lyme chez l'Homme augmente (Liu Y., 2019). Cette étude introduit donc l'intérêt d'utiliser le chien comme une sentinelle afin d'évaluer le risque pour l'Homme de contracter la maladie de Lyme. Monitorer la séroprévalence chez le chien permettrait ainsi d'identifier et de cartographier les aires géographiques préoccupantes et d'évaluer le risque potentiel pour l'Homme d'une exposition aux tiques.

## 2.3 La biologie moléculaire : PCR

La PCR est une technique de biologie moléculaire dont la rapidité est un atout majeur. Dans le cadre de la maladie de Lyme chez le chien, la PCR n'est envisageable que sur le prélèvement de membrane

synoviale ou de liquide synovial au niveau d'une articulation suspecte. En outre, elle ne peut être envisagée ni sur le liquide céphalo-rachidien, ni sur les urines et ni sur le sang circulant étant donné que la bactériémie est faible et fugace. Contrairement à l'Homme, l'absence de lésions dermatologiques caractéristiques ne permet pas non plus d'envisager une PCR à partir d'une biopsie cutanée (Krupka et Straubinger, 2010 ; Sykes, 2013).

L'inconvénient de cette technique repose sur le fait qu'elle ne permet pas de faire la différence entre les bactéries tuées et les bactéries vivantes. De plus, la probabilité de trouver la bactérie chez les chiens naturellement infectés est faible étant donné la faible charge bactérienne. L'étude de Susta et collaborateur, 2012, a démontré l'inefficacité de la PCR à partir de liquide synovial en la comparant à d'autres techniques qui avaient, quant à elles, pu mettre en évidence l'infection de chiens par *Bb*. Cette technique induit donc de nombreux faux négatifs ce qui traduit la faible spécificité de cette technique (Krupka et Straubinger, 2010).

## 2.4 Quand est-il sur le terrain ?

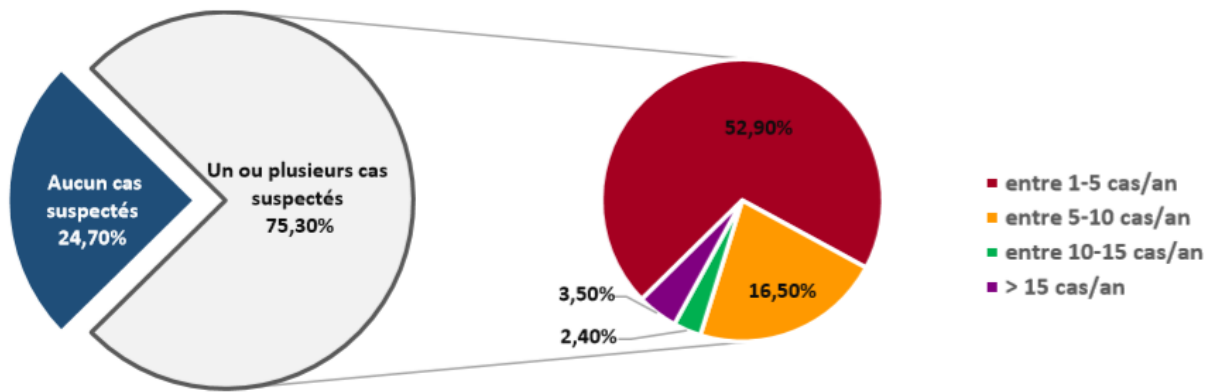
Afin de confronter ces recherches à la réalité, une enquête auprès de 85 vétérinaires a été réalisée. Cette enquête s'est intéressée à divers points clés qui ont permis de mettre en évidence que les techniques de diagnostic mises à disposition des vétérinaires de terrain ne permettent pas de confirmer avec certitude le diagnostic de maladie de Lyme chez le chien.

### 2.4.1 Cas de borréliose suspectés et diagnostiqués en moyenne par an dans les cabinets

D'après les vétérinaires interrogés, la suspicion d'une maladie de Lyme repose sur l'anamnèse et sur les signes cliniques. Lors de l'anamnèse, les praticiens vont suspecter cette pathologie si le chien a été dans une zone à risque, ou si des tiques ont été retrouvées sur l'animal. Les signes cliniques leur faisant suspecter une maladie de Lyme sont les suivants : boiteries intermittentes, gonflement de l'articulation, douleur articulaire, fatigue et hyperthermie inexplicée.

Dans cette enquête, il y a 24,7% des vétérinaires (21 personnes) qui ne suspectent aucun cas de borréliose dans leur clientèle chaque année (Figure 6). 8 de ces vétérinaires ont précisé qu'ils ne suspectent jamais de cas de borréliose dans leur cabinet car ils considèrent cette pathologie comme une chimère. Il aurait été intéressant de savoir pourquoi les autres vétérinaires ne suspectent jamais la borréliose. Est-ce parce qu'ils sont situés dans une région peu endémique ? Est-ce parce qu'ils ne croient pas à cette pathologie ?

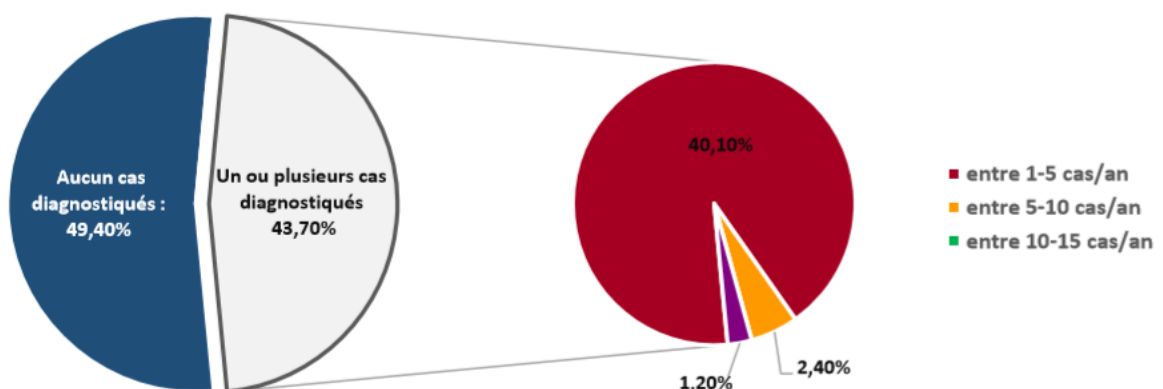
Les 75,3% de vétérinaires restant suspectent, quant à eux, en majorité un nombre de cas de borréliose compris entre 1 et 10 cas chaque année (Figure 6).



**Figure 6 :** Graphique représentant le pourcentage de vétérinaires en fonction des cas de borréliose qu'ils suspectent en moyenne chaque année dans leur cabinet.

Il y a 49,4% de vétérinaire qui ne diagnostiquent aucun cas de borréliose dans leur cabinet chaque année (Figure 7). Sur ces 49,4%, les 24,7% des vétérinaires qui ne suspectaient aucun cas de borréliose dans leur cabinet sont inclus dedans ce qui induit un biais pour les résultats.

Sur les 75,3% de vétérinaires qui suspectent des cas de borréliose dans leur cabinet, 43,7% des vétérinaires confirmer le diagnostic de Lyme avec une majorité de cas compris entre 1 et 5 (Figure 7). En cas de suspicion, certains vétérinaires ne sont pas en mesure de confirmer le diagnostic de borréliose car, dans 66% des cas, le propriétaire ne souhaite pas investiguer plus et dans 34% des cas, par manque d'outils de diagnostic fiables pour cette pathologie.



**Figure 7 :** Graphique représentant le pourcentage de vétérinaires en fonction des cas de borréliose qu'ils diagnostiquent en moyenne chaque année dans leur cabinet.

#### 2.4.2 Outils de diagnostic utilisés dans les cabinets/cliniques vétérinaires

Pour pouvoir poser le diagnostic de maladie de Lyme chez le chien, l'enquête s'est intéressée aux outils de diagnostic utilisés par les vétérinaires en pratique courante (Figure 8).

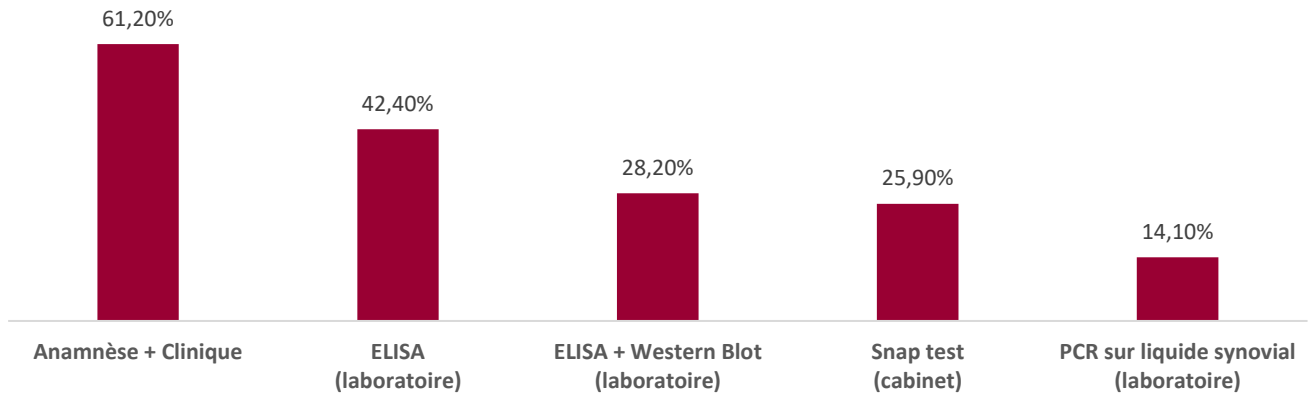


Figure 8 : Pourcentage de vétérinaires en fonction des outils de diagnostic utilisés

Les outils de diagnostic les plus utilisés sont le diagnostic circonstanciel et clinique ainsi que le diagnostic sérologique reposant sur test ELISA effectué en laboratoire à partir de sérum. Certains vétérinaires préfèrent confirmer les résultats du test ELISA par un Western Blot. D'autres vétérinaires utilisent un Snap test au cabinet afin de confirmer leur suspicion. Enfin, une minorité de vétérinaires envoient au laboratoire un échantillon de liquide synovial afin qu'une PCR soit effectuée.

Les vétérinaires posent également le diagnostic de maladie de Lyme sur base de la réponse au traitement antibiotique. Sur 85 réponses, 51,8% des vétérinaires ont déjà donné un traitement antibiotique contre la borréliose uniquement sur base d'une suspicion (anamnèse et signes cliniques), tandis que 48,2% des vétérinaires n'en ont jamais donné. Il y a eu un biais dans les réponses à cette question car, de base, 24,70% des vétérinaires ne suspectent aucun cas de borréliose dans leur cabinet. Ces 24,70% ont donc été retirés des 48,2% de vétérinaires qui n'en ont jamais donné dans le but de ne garder que les vétérinaires qui ont déjà suspecté des cas de borréliose dans leur cabinet. Dans ce contexte, il y a alors 72% des vétérinaires qui ont déjà donné un traitement antibiotique sur base d'une suspicion et 28% des vétérinaires qui n'en ont jamais donné.

Cette enquête a permis de soulever plusieurs problèmes. Tout d'abord, certains vétérinaires pensent que cette pathologie n'existe pas malgré une littérature riche sur le sujet. De plus, les techniques de diagnostic ne sont pas toujours adaptées au vétérinaires de terrain. Il en ressort, comme dans la littérature, que c'est l'association entre plusieurs critères qui permet de poser le diagnostic de maladie de Lyme (Krupka et Straubinger, 2010 : Littman *et al.*, 2018). Ces critères sont :

- **L'anamnèse et les signes clinique.**
- **L'exclusion d'autres pathologies.**
- **Une séroconversion traduisant une exposition du chien à *Bb*.**
- **Une réponse positive à l'antibiothérapie**

### 3 Les modalités de prévention contre la maladie de Lyme chez le chien

---

3 moments clés sont nécessaires pour que le chien soit infecté par *Bb* :

- Le chien doit être mordu par une tique appartenant à l'espèce *Ixodes ricinus*.
- La tique doit être infectée par *Bb* et doit transmettre la bactérie au chien.
- La bactérie transmise doit survivre et se développer au sein de l'hôte non compétent.

Les mesures préventives ont pour but de cibler un ou plusieurs de ces moments clés.

#### 3.1 Prophylaxie sanitaire : contrôle des tiques

Le contrôle des tiques reste la méthode la plus efficace pour prévenir l'infection à *Bb* mais également pour prévenir l'infection à d'autres pathogènes transmissibles au chien par l'intermédiaire des tiques (*Aanaplasma*, *Babesia*, *Ehrlichia*, ...).

Ce contrôle va s'orienter autour de deux axes dans lesquels le propriétaire va avoir un rôle central. Tout d'abord, le propriétaire devra veiller à retirer manuellement les tiques après inspection du chien ; puis il devra veiller à utiliser des antiparasitaires externes régulièrement afin de prévenir une infestation par des tiques.

##### 3.1.1 Retrait des tiques manuellement

Après une sortie dans une zone à risques, les chiens doivent être inspectés minutieusement. Si une tique est repérée, elle doit être retirée à l'aide d'un « crochet à tique » spécialement conçu pour permettre le retrait intégral du rostre de la tique (Littman *et al.*, 2018). La technique est simple (Figure 9). Elle consiste à placer chaque tige du crochet de part et d'autre de la tique, puis à tourner lentement toujours dans le même sens jusqu'au détachement de la tique.

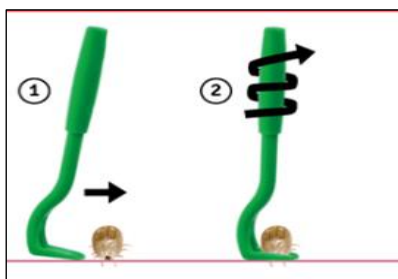


Figure 9 : Technique de retrait d'une tique à l'aide d'un « crochet à tique » (Auberdog, 2020).

Il est déconseillé d'utiliser de l'alcool avant le retrait car, sous l'effet du stress, la tique libère dans sa salive les agents pathogènes qu'elle héberge. Il est cependant conseillé d'utiliser de l'alcool après le retrait de la tique afin de désinfecter le site de morsure.

Dans l'idéal, les tiques doivent être retirées dans les 24h suivant la fixation, c'est-à-dire avant la transmission possible d'agents pathogènes (Sykes, 2013).



### 3.1.2 Utilisation d'antiparasitaires externes

Afin de prévenir l'infestation des chiens par les tiques, un large panel de molécules est mis à disposition du propriétaire par l'intermédiaire du vétérinaire.

Le choix de l'une ou de l'autre de ces molécules dépend de plusieurs facteurs tels que :

- La **rémanence du produit** : l'utilisation d'un produit avec une rémanence plus longue peut pallier par exemple au manque d'assiduité du propriétaire.
- La **voie d'administration** et la **forme galénique** : elles doivent être faciles d'utilisation pour le propriétaire.
- Le **mode de vie de l'animal** : baignade, promenade dans les zones endémiques, ....
- La **toxicité** : âge, gestation/lactation, race, environnement (présence de chats), ....

Il existe plusieurs voies d'administration possibles : les formes topiques ou les formes orales. Parmi les topiques, il existe des spot-on, des colliers, des spray, .... Ils ont une action locale au niveau de la peau ou des poils et agissent au contact de la tique. Les comprimés ont une action systémique et agissent après l'ingestion de sang par la tique. Il est donc nécessaire, avec les comprimés, que la tique commence un repas sanguin sur le chien pour être exposée à l'antiparasitaire impliquant alors un risque de transmission d'agents pathogènes.

*Bb* n'est généralement pas transmis au chien avant les 36-48<sup>èmes</sup> heures suivant l'attachement de la tique. Néanmoins, d'autres germes peuvent être transmis plus rapidement par la tique. Il est donc préférable de choisir soit des produits qui préviennent l'attachement et la nutrition de la tique grâce à leur propriété répulsive, soit des produits qui tuent rapidement les tiques (Littman *et al.*, 2018)

Les principales molécules utilisées ont des propriétés soit répulsives et acaricides, soit acaricides uniquement ne permettant alors l'élimination de la tique qu'après attachement (Tableau I).

- Le **Fipronil** possède uniquement une activité acaricide et est efficace au moins 24 heures après l'attachement de la tique. Il faut donc éviter de l'utiliser dans les zones endémiques.
- L'**Amitraz** possède des propriétés répulsive et acaricide. Il peut être associé au Fipronil afin d'en augmenter l'efficacité.
- Les **Pyréthrinoïdes** sont elles aussi répulsives et acaricides.
- Les **Isoxazolines**, arrivées récemment sur le marché, ont uniquement une activité acaricide mais elles sont efficaces rapidement endéans les 24 heures : <12 heures pour le Fluralaner et < 24 heures pour le Sarolaner (Littman *et al.*, 2018).

Pour certaines molécules, des études ont estimé spécifiquement leur efficacité préventive contre la transmission de *Bb* par les tiques. C'est le cas du Simparica® (Sarolaner) commercialisé par Zoetis sous forme de comprimé (Honsberger *et al.*, 2016) et du Seresto® (association entre Fluméthrine et Imidaclopride) commercialisé par Bayer sous forme de collier (Krämer *et al.*, 2020). Pour ce faire, des



chiens séronégatifs sont sélectionnés et des tiques du genre *Ixodes* sont collectées en régions endémiques. Des groupes témoins et des groupes traités avec ces antiparasitaires sont constitués. La séroconversion est évaluée après exposition des animaux aux tiques porteuses de *Bb*. Les résultats montrent, d'une part que les antiparasitaires sont efficaces contre l'infestation de tiques durant toute la durée d'action des produits et d'autre part que les antiparasitaires sont efficaces contre la transmission de *Bb*. En effet, tous les chiens traités sont séronégatifs, ce qui n'est pas le cas chez les chiens témoins.

**Tableau I :** Exemples de produits antiparasitaires utilisés pour le contrôle des tiques (D'après Littman *et al.*, 2018 ; Vetcompendium, 2020)

Molécules (Nom commercial)	Cibles	Mécanisme d'action	Propriétés	Délai d'action	Forme galénique	Durée d'action	Recommandations
<b>Fipronil</b>	Tiques Puces	Inhibition du complexe GABA	Acaricide	≥ 24h	Spot-on	1mois	Pas chez les chiots < 8sem
<b>Amitraz</b>	Tiques	Agoniste des récepteurs octopamine	Répulsif Acaricide		Spot on (association avec Fipronil)  Collier	1mois (spot-on)  3mois (collier)	Eviter la baignade si collier  Pas chez le chiot <3mois Pas chez le chihuahua Pas en gestation/lactation Pas chez les diabétiques  Toxique pour le chat
<b>Pyréthriinoïdes :</b> • Perméthrine • Fluméthrine	Tiques Puces Moustiques	Blocage des canaux Na <sup>+</sup> (blocage) et interaction avec R. GABA/ glutamate	Répulsif Acaricide		Spot-on (Perméthrine)  Collier (Fluméthrine)	1mois (spot-on)  6-8mois (collier)	Eviter la baignade si collier  Pas chez les jeunes chiens  Toxiques pour les chats
<b>Isoxazolines :</b> • Fluralaner • Afoxaloner • Sarolaner • Lotilaner	Tiques Puces	Antagoniste des canaux Cl <sup>-</sup> ligand dépendant	Acaricide rapide	< 24h	Comprimés (tous)  Spot-on (Fluralaner)	1mois (Afoxoloner, Sarolaner, Lotilaner)  3mois (Fluralaner)	Pas chez les chiots < 8sem

Une étude, menée par Matos M. et collaborateurs, en 2015, sur 331 animaux hospitalisés à la faculté de médecine vétérinaire de Lisbonne, a montré que 92,2% des propriétaires de chiens traitent contre les ectoparasites mais que seuls 28,4% des chiens ont été protégés sans interruption tout au long de l'année. De nombreux propriétaires ne suivent donc pas les recommandations des fabricants ce qui ne permet pas d'assurer une protection continue contre les maladies canines à transmission vectorielle. Par conséquent, il est du devoir du vétérinaire d'éduquer et de sensibiliser les propriétaires aux cycles parasitaires, aux méthodes de prévention et aux mécanismes de transmission afin d'améliorer l'efficacité des mesures préventives disponibles. Dans ce contexte, une vaccination peut être envisagée afin de

protéger l'animal tout en gardant à l'esprit que la vaccination n'est qu'une mesure prophylactique complémentaire au traitement préventif contre les ectoparasites.

### 3.2 Prophylaxie médicale : vaccination

Dans les zones endémiques, ou lorsque les recommandations d'utilisation des antiparasitaires ne sont pas respectées, l'association entre prophylaxie antiparasitaire et prophylaxie vaccinale peut être envisagée (Littman *et al.*, 2018). Cette association assure une protection supplémentaire pour prévenir d'une infection à *Bb*.

#### 3.2.1 Les différents vaccins disponibles

Selon les continents, il existe différents vaccins.

En Europe, un seul vaccin est disponible : il s'agit du Merilym3® commercialisé par le laboratoire Boehringer Ingelheim. (Littman *et al.*, 2018). Ce vaccin est inactivé, adjuvé et protège contre les 3 valences retrouvées en Europe à savoir *Bb ss*, *Borrelia garinii* et *Borrelia afzelii* (Vetcompendium, 2020).

La vaccination des chiens est possible dès l'âge de 12 semaines. La primo-vaccination consiste en 2 injections à 3 mois d'intervalle. Il faudra ensuite revacciner une fois tous les ans. Cette revaccination annuelle est conseillée avant le pic d'activité des tiques (Vetcompendium, 2020).

Le vaccin Merilym3® induit la production, par le système immunitaire du chien, d'anticorps dirigés contre la lipoprotéine de surface OspA. Les anticorps, présents dans le sang du chien, vont être ingérés lors du repas sanguin de la tique. Si la tique est contaminée par *Bb*, les bactéries sont encore, à ce stade, localisées et ancrées au niveau de l'intestin de la tique. Les anticorps ingérés vont alors se lier à la protéine OspA exprimée à la surface des bactéries. Cette liaison va induire la lyse de *Bb* par le système du complément et permet d'éviter la migration des bactéries vers les glandes salivaires de la tique. La vaccination permet ainsi de limiter la transmission de la bactérie au chien (Vetcompendium, 2020).

Le vaccin ne doit pas être utilisé en cas de suspicion ou de cas confirmés de borréliose car il pourrait aggraver l'état clinique du chien (Vetcompendium, 2020).

En Amérique du Nord, un plus large panel de vaccins est disponible. Ils permettent une protection uniquement contre *Bb ss*. Il en existe des inactivés ou des recombinants. Certains induisent la production d'anticorps anti-OspA, tandis que d'autres induisent la production d'anticorps anti-OspA et anti-OspC. (Littman *et al.*, 2018).

La vaccination prévient une séroconversion dans 90% des cas pour les vaccins inactivés. La transmission de *Bb* dans 10% des cas résulterait d'une inhibition précoce de l'expression de la protéine OspA au début du repas de la tique (Levy, 2002). La vaccination de chiens séronégatifs est plus efficace que la vaccination de chiens séropositifs (Krupka et Straubinger, 2010). Il est donc intéressant d'initier la vaccination dès le plus jeune âge.

### 3.2.2 Y a-t-il un intérêt à vacciner le chien contre la maladie de Lyme ?

Au sein de la communauté vétérinaire, l'intérêt de la vaccination contre la maladie de Lyme fait débat. Les bénéfices de la vaccination ne sont plus à remettre en question de nos jours. Néanmoins, dans le cadre de la maladie Lyme, de nombreux arguments en sa défaveur sont avancés par certains praticiens.

Une question principale se pose : « Pourquoi vacciner si seulement 5 à 10% des chiens séropositifs développent des signes cliniques ». De plus, étant donné la rapidité de la réponse au traitement antibiotique chez les chiens symptomatiques, certains estiment que la vaccination n'est pas nécessaire.

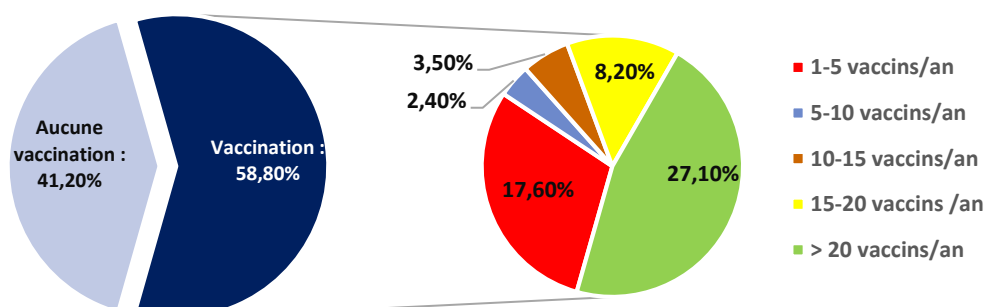
Les effets secondaires possiblement induits par les vaccins constituent également une source de discordance. Une étude chez le hamster a testé l'innocuité des vaccins à base de *Bb* inactivées (Croke *et al.*, 2000). Certains des hamsters ont développé une arthrite à la suite de la vaccination. Cette affection pourrait être associée à l'activité pro-inflammatoire de la protéine OspA. Chez le chien, un lien entre la vaccination et le développement d'une néphropathie est suspecté (Littman *et al.*, 2006). Chez l'Homme, aucuns vaccins inactivés contre la maladie de Lyme n'existent car ils sont jugés trop risqués pour la santé. En 1999, un vaccin recombinant a été mis sur le marché. Il a ensuite été retiré en 2002 car il était suspecté d'induire des affections auto-immunes (Sykes, 2013).

### 3.2.3 Quand est-il sur le terrain ?

Aux Etats-Unis et dans certains pays européens, comme l'Allemagne ou l'Autriche, la vaccination du chien contre la maladie de Lyme est pratique courante. Elle est à mettre en relation avec une sensibilisation plus élevée de la population au vue de l'incidence plus importante des maladies transmises par les tiques dans ces pays (Halos, 2005).

En France et en Belgique, la vaccination est rarement faite en routine (Halos, 2005). Les chiens de chasse constituent les meilleurs candidats à la vaccination contre la maladie de Lyme.

Dans l'enquête auprès de 85 vétérinaires, la question de la vaccination a été abordée. Nous leur avons demandé le nombre, en moyenne, de vaccins contre la borreliose qu'ils effectuaient dans leur cabinet chaque année (Figure 10).



**Figure 10 :** Graphique représentant le pourcentage de vétérinaires en fonction du nombre de vaccinations effectuées contre la borreliose en cabinet chaque année.

Le panel de vétérinaires interrogés est majoritairement situé en France (54 personnes) et en Belgique (28 personnes). Les 3 autres personnes sont situées au Luxembourg et en Allemagne. En comparaison, il y a 17,9% des vétérinaires belges interrogés qui vaccinent plus de 10 chiens par an, tandis qu'il y a 48,2% des vétérinaires français qui vaccinent plus de 10 chiens par an. Ces résultats sont à prendre avec parcimonie car ils ne reflètent qu'un petit échantillon de vétérinaires et ne permettent pas de tirer des conclusions hâtives sur la pratique de la vaccination contre la borreliose dans ces 2 pays. Il n'a pas été possible de déterminer si les vétérinaires français vaccinaient plus dans certaines régions que d'autres, car le questionnaire a parfois mal été complété.

## CONCLUSION

---

Le diagnostic de la maladie de Lyme chez le chien se heurte aux mêmes obstacles et incertitudes que celui de la maladie de Lyme chez l'Homme avec des restrictions additionnelles quant aux outils de diagnostic dont les vétérinaires disposent. L'association de 5 critères permet de poser le diagnostic de la maladie de Lyme. Ces critères sont : un historique de sortie en zone endémique et de contact avec des tiques, la présence de signes cliniques évocateurs, l'exclusion des autres pathologies pouvant induire un tableau clinique similaire, une séropositivité traduisant une exposition à *Borrelia burgdorferi* et enfin la réponse favorable à un traitement antibiotique. La présence d'un seul ou de deux de ces critères ne permet pas de poser le diagnostic de la maladie de Lyme.

La prévention de la maladie de Lyme s'appuie majoritairement sur l'utilisation d'antiparasitaires destinés à éliminer la tique avant la transmission de *Borrelia burgdorferi*. Le propriétaire, en fréquentant le même biotope que son animal de compagnie, court également le risque d'être infecté lors d'une morsure de tique. Dans ce contexte, la vaccination du chien pourrait être utilisée en vue de protéger le chien et l'Homme simultanément. En effet, lorsque la tique prend son repas sanguin sur un chien vacciné, elle n'est plus capable de transmettre *Borrelia burgdorferi* au repas suivant. Le cycle du spirochète est alors bloqué. La vaccination du chien permettrait ainsi d'assainir le réservoir vectoriel et par conséquent de diminuer le risque d'infection pour l'Homme. Cette spéculation semble néanmoins illusoire puisque, pour qu'il y ait un réel assainissement des vecteurs, il faudrait vacciner en parallèle les hôtes compétents sauvages qui constituent des réservoirs pour la bactérie.

## Annexe 1 : Cartes géographiques de la répartition d'*Ixodes ricinus* et de *Bb*

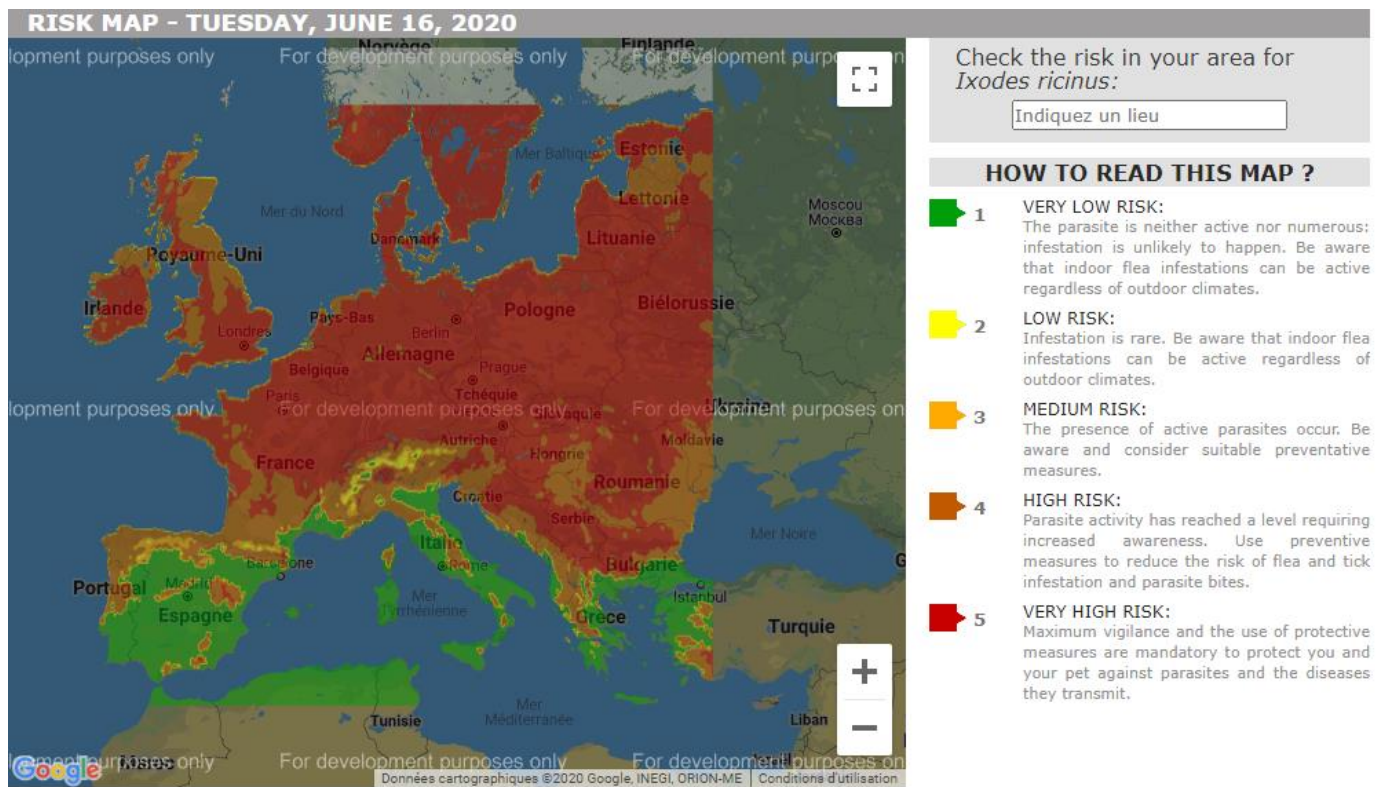


Figure 11 : Carte géographique de l'aire de répartition d'*Ixodes ricinus* en Europe (D'après Fleatickrisk, 2020)

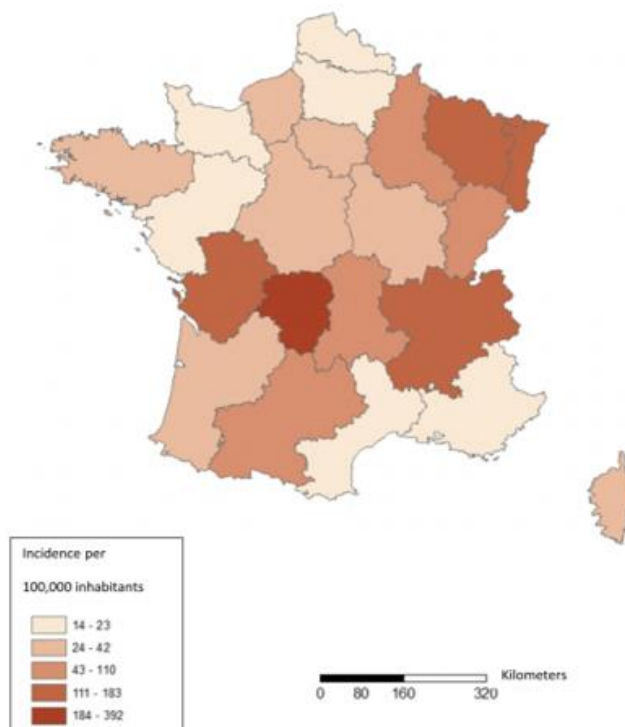


Figure 12 : Carte géographique représentant l'incidence de la maladie de Lyme chez l'Homme en France métropolitaine entre 2013 et 2017. (D'après Figoni *et al.*, 2019)

### Articles scientifiques publiés dans un périodique :

- Appel M.J., Allan S., Jacobson R.H., Lauderdale T.L., Chang Y.F., Shin S.J., Thomford J.W., Todhunter R.J., Summers B.A., 1993. Experimental Lyme disease in dogs produces arthritis and persistent infection. *J Infect Dis.* 167(3), 651-64.
- Aslam B., Nisar M.A., Khurshid M., Muhammad K.F.S., 2017. Immune Escape Strategies of *Borrelia burgdorferi*. *Future Microbiol.* 12, 1219-1237.
- Croke C.L., Munson E.L., Lovrich S.D., Christopherson J.A., Remington M.C., England D.M., Callister S.M., Schell R.F., 2000. Occurrence of severe destructive Lyme arthritis in hamsters vaccinated with outer surface protein A and challenged with *Borrelia burgdorferi*. *Infect. Immun.* 68(2), 658-663.
- Figoni J., Chirouze C., Hansmann Y., Lemogne C., Hentgen V, Saunier A, Bouiller K., Gehanno J.F., Rabaud C., Perrot S., Caumes E., Eldin C., De Broucker T., Jaulhac B., Roblot F., Toubiana J, *et al.*, 2019. Lyme Borreliosis and Other Tick-Borne Diseases. Guidelines From the French Scientific Societies (I): Prevention, Epidemiology, Diagnosis. *Med. Mal. Infect.* 49(5), 318-334.
- Gern L., 2008. *Borrelia burgdorferi* Sensu Lato, the Agent of Lyme Borreliosis: Life in the Wilds. *Parasite.* 15(3), 244-7
- Halos L., 2005. La borréliose de Lyme chez le chien et le chat. *Le Point vétérinaire.* 253, 48-53.
- Honsberger N.A., Six R.H., Heinz T.J., Weber A., Mahabir S.P., Berg T.C., 2016. Efficacy of Sarolaner in the Prevention of *Borrelia burgdorferi* and *Anaplasma phagocytophilum* Transmission From Infected *Ixodes Scapularis* to Dogs. *Vet Parasitol.* 222, 67-72.
- Kahl O., Janetzki-Mittmann C., Gray J.S., Jonas R., Stein J., De Boer R., 1998. Risk of infection with *Borrelia burgdorferi* sensu lato for a host in relation to the duration of nymphal *Ixodes ricinus* feeding and the method of tick removal. *Zentralbl. Bakteriolog.* 287, 41-52.
- Krämer F., Hüsken R., Krüdwagen E.M., Deuster K., Blagburn B., Straubinger R.K., Butler J., Fingerle V., Charles S., Settje T., Schunack B., Stanneck D., 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), 1103-19.



- Lawrenz M.B., Wooten R.M., Norris S.J., 2004. Effects of vlsE complementation on the infectivity of *Borrelia burgdorferi* lacking the linear plasmid lp28-1. *Infect. Immun.* 72(11), 6577-85.
- Levy S.A., 2002. Use of a C6 ELISA Test to Evaluate the Efficacy of a Whole-Cell Bacterin for the Prevention of Naturally Transmitted Canine *Borrelia burgdorferi* Infection. *Vet. Ther.* 3(4), 420–424.
- Liang F.T., Nelson F.K., Fikrig E., 2002. Molecular adaptation of *Borrelia burgdorferi* in the murine host. *J. Exp. Med.* 196, 275-80.
- Littman, M.P., Goldstein R.E., Labato M.A., Lappin, M.R., Moore GE., 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., Gerber B., Goldstein R.E., Labato M.A., Lappin M.R., Moore G.E., 2018. ACVIM Consensus Update on Lyme Borreliosis in Dogs and Cats ; *J. Vet. Intern. Med.* 32(3), 887-903.
- Liu Y., Nordone S.K., Yabsley M.J., Lund R.B., MacMahan C.S., Gettings J.R., 2019. Quantifying the Relationship Between Human Lyme Disease and *Borrelia Burgdorferi* Exposure in Domestic Dogs. *Geospat Health.* 14(1).
- Matos M., Alho A.M., Owen S.P., Nunes T., Madeira de Carvalho L., 2015. Parasite control practices and public perception of parasitic diseases: a survey of dog and cat owners. *Prev. Vet. Med.* 122(1-2), 174-80
- Radolf J.D., Caimano M.J., Stevenson B., Hu L.T., 2012. Of ticks, mice and men: understanding the dual-host lifestyle of Lyme disease spirochaetes. *Nat. Rev. Microbiol.* 10(2), 87-99.
- Raileanu C., Moutailler S., Pavel I, Porea D, Mihalca A.D., Savuta G, Vayssier-Taussat M., 2017. *Borrelia* Diversity and Co-infection With Other Tick Borne Pathogens in Ticks. *Front Cell Infect Microbiol.* 7, 36.
- Stewart PE, Byram R., Grimm D., 2005. The plasmids of *Borrelia burgdorferi*: essential genetic elements of a pathogen. *Plasmid.* 53, 1-13.
- Stewart P.E., Rosa P.A., 2018. Physiologic and Genetic Factors Influencing the Zoonotic Cycle of *Borrelia burgdorferi*. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 415, 63-82.
- Susta L. Uhl E.W., Grosenbaugh D.A., Krimer P.M., 2012. Synovial Lesions in Experimental Canine Lyme Borreliosis. *Vet Pathol.* 49(3), 453-61.
- Wagner B., Freer H., Rollins A., Garcia-Tapia D., Erb H.N., Earnhart C., Marconi R., Meeus P., 2012. Antibodies to *Borrelia burgdorferi* OspA, OspC, OspF, and C6Antigens as Markers for Early and Late Infection in Dogs. *Clin. Vaccine Immunol.* 19(4), 527–535.



Yang X.F., Pal U., Alani S.M., Fikrig E., Norgard M.V., 2004. Essential role for OspA/B in the life cycle of the Lyme disease spirochete. J. Exp. Med. 199, 641-8.

### **Chapitres de livres :**

Sykes J.E., 2013. Lyme Borreliosis. In : Canine and Feline Infectious Diseases. Elsevier, chapter 51 pp. 487-497.

### **Pages Web :**

Auberdog, 2020. Image crochet pour le retrait des tiques

<https://www.auberdog.com/conseils-animaux/chats/comment-enlever-une-tique-utiliser-une-pince-a-tique-c98> Consulté le 13 juin 2020.

Fleatickrisk, 2020. Map Ticks Ixodes ricinus.

[http://www.fleatickrisk.com/maps?parasite=Ixodes\\_ricinus](http://www.fleatickrisk.com/maps?parasite=Ixodes_ricinus) Consulté le 17 juin 2020.

Idexx, 2020. Test SNAP 4Dx Plus

<https://www.idexx.fr/fr/veterinary/snap-tests/snap-4dx-plus-test/> Consulté le 17 juin 2020.

Vetcompendium, 2020. Borréliose.

<https://www.vetcompendium.be/fr/node/3461> Consulté le 15 avril 2020.